



HAL
open science

La délocalisation de la fabrication des principes actifs biotechnologiques : causes, conséquences et relocalisation sur le territoire européen

Mélanie Bothoa

► To cite this version:

Mélanie Bothoa. La délocalisation de la fabrication des principes actifs biotechnologiques : causes, conséquences et relocalisation sur le territoire européen. Sciences pharmaceutiques. 2024. dumas-04524395

HAL Id: dumas-04524395

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-04524395v1>

Submitted on 28 Mar 2024

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.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de [l'archive ouverte DUMAS](#) (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :

bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

Année : 2024

**LA DÉLOCALISATION DE LA FABRICATION DES PRINCIPES
ACTIFS BIOTECHNOLOGIQUES : CAUSES, CONSÉQUENCES ET
RELOCALISATION SUR LE TERRITOIRE EUROPÉEN**

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE
SPÉCIALITÉ : INDUSTRIE

SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Le 15/03/2024

Par Mme Mélanie BOTHOA

[Données à caractère personnel]

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le Dr Jean BRETON

Membres :

M. le Pr Jean-Luc LENORMAND (directeur de thèse)

M. le Dr Nicolas BACHOUR

M. le Dr Arsia AMIR-ASLANI

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS - CHERCHEURS Année 2023 / 2024

Doyen de la Faculté - Pr Michel SÈVE
Vice-Doyen Pédagogie - Dr Pierre CAVAILLÈS
Vice-Doyen Recherche – Pr Walid RACHIDI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
PU-PH	ALLENET	BENOÎT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
AHU	AMEN	AXELLE		
Professeur Emérite	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	
MCF	BATANDIER	CÉCILE	GIN-U1216 INSERM	
PU-PH	BEDOUCHE	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, THEMAS	Oui
MAST	BELLET	BÉATRICE	-	
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS	
PU	BOUMENDJEL	AHCÈNE	LRB -INSERM U 1039	Oui
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA	Oui
MCF	BRIANÇON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PU	BURMEISTER	WILHEM	UVHCI- UMI 3265 EMBL CNRS	Oui
PU-PH	BUSSER	BENOÎT	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	Oui
Professeur Emérite	CALOP	JEAN		
MCF	CAVAILLÈS	PIERRE	IAB-UMR 5309 CNRS- INSERM U1209	
MCU-PH	CHANOINE	SÉBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309	
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCU-PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS	
MAST	COMBE	JÉRÔME	-	
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx	Oui
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-	
Professeur Emérite	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS	
MCF Emérite	DELÉTRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON	
PR	DEMEILLIERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
ATER	DETRAIT	MAXIMIN		
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408	Oui
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	Oui

Mise à jour le 07/09/2023 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
CDD	DURVILLE	SABINE		
PU-PH	FAURE	PATRICE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042	Oui
PRCE	FITE	ANDRÉE	-	
MCU-PH	GARNAUD	CÉCILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-	
PU-PH	GERMI	RAPHAËLE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale	Oui
MCF	GÈZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF Emérite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	GONINDARD	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553	Oui
MCF	GRENIÉ	MATTHIAS	LECA – UMR CNRS 5553	
Professeure Emérite	GRILLOT	RENÉE	-	
MCF	GUIEU	VALÉRIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCU-PH	HENNEBIQUE	AURÉLIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055	Oui
AHU	IHL	CORDELIA		
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042	
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PHU	LEENHARDT	JULIEN	INSERM – U1039	
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX	Oui
AHU	LEO	CAROLINE		
MAST	LOGEROT	SOPHIE		
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-	
MCU-PH	MINOVÉS	MÉLANIE	HP2 – INSERM U1042	
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055	Oui
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209	Oui
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS	Oui
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
AHU	PERRIER	QUENTIN		
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui

Mise à jour le 07/09/2023 Sana HACHANI

STATUT	NOM	PRÉNOM	LABORATOIRE	HDR
ATER	PEYRONNEL	CÉLIAN		
PU	RACHIDI	WALID	BGE/BIOMICS/ CEA	Oui
PU	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042	Oui
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	-	Oui
PU-PH	SÈVE	MICHEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS	Oui
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS	Oui
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS	
AHU	TRUFFOT	AURÉLIE		
MCF	VANHAVERBEKE	CÉCILE	DPM – UMR 5063 CNRS	
AHU	VITALE	ELISA		
MCF	WARTHER	DAVID	DPM – UMR 5063 CNRS	
Professeur Emérite	WOUESSIDJEWÉ	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS	

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches

BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection

CHU : Centre Hospitalier Universitaire

CIB : Centre d'Innovation en Biologie

CRI : Centre de Recherche INSERM

CNRS : Centre National de Recherche Scientifique

DCE : Doctorants Contractuels Enseignement

DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire

HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire

IAB : Institute for Advanced Biosciences

IBS : Institut de Biologie Structurale

LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes

LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée

LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux

LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie

LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine

LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique

LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MAST : Maître de Conférences Associé à Temps Partiel

MCF : Maître de Conférences des Universités

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

PAST : Professeur Associé à Temps Partiel

PRAG : Professeur Agrégé

PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

PU : Professeur des Universités

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

SyMMES : Systèmes Moléculaires et nanoMatériaux pour l'Energie et la Santé

TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation

UMR : Unité Mixte de Recherche

UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

REMERCIEMENTS

Par ces mots je tiens à exprimer ma gratitude envers,

Les membres de mon jury,

Monsieur Lenormand, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et surtout pour cette année passée en tant qu'étudiante au sein de votre Master 2, je vous remercie pour votre bienveillance et votre implication.

Monsieur Breton, président de jury, vous êtes connus auprès des étudiants pour faire preuve de justesse et de sérieux, je vous remercie donc de me faire l'honneur de présider ce jury en ce jour si important.

Monsieur Aslani, je vous remercie d'avoir accepté de prendre le temps d'évaluer mon travail ainsi que pour vos cours dispensés dans le cadre de Master 2.

Monsieur Bachour, que j'appelle plus fréquemment Nicolas je te remercie de me faire l'honneur de juger mon travail en tant que professionnel industriel de la bioproduction.

Ma famille,

En commençant par mes parents, papa et maman, merci pour votre soutien tout au long de ces années et aussi pour toutes les années à venir. Maman, merci de m'avoir montré ce que c'est qu'être une femme forte ainsi que pour tes nombreuses opinions données mais non écoutées. Papa, merci d'être toi même si on ne s'entend pas toujours bien.

Thomas, mon petit frère, je te remercie de continuer à m'impressionner chaque jour qui passe. Qu'importe les moments durs, tu te relèves toujours et cela force le respect.

Mes grands-parents, papi et mamie, merci pour tous ces moments ensemble. Mamie, merci pour ta franchise à tout épreuve, merci de m'avoir gavée de nourriture petite, merci de m'avoir appris qu'on pouvait tricher aux jeux de société tout en rigolant. Papi, merci pour tes éternelles blagues, je suis heureuse de t'appeler à chaque anniversaire pour t'entendre me dire qu'en inversant les chiffres, nous sommes soit plus vieux, soit plus jeunes. Merci aussi pour ta culture que tu partages avec plaisir (et aussi de m'avoir fait découvrir que manger du pain avec des noix, ça reste le meilleur goûter au monde !)

A mes oncles et tantes, merci pour tous les repas de famille partagés, je n'ai qu'un (ou deux) mot(s) à dire : vive le steak tartare et je continuerai de me battre pour les bugnes de mamie !

Merci aussi à mes cousins et cousines, très nombreux à présent : Margot, Arthur, Matteo, Lenny et Tom.

A mes amis et collègues,

A mes collègues passées de la Pharmacie Saint Bruno, Margot, Marie, Mag et Sofia, sans le savoir vous avez été là dans une période compliquée pour moi donc merci !

A mes collègues actuel(le)s, avec qui c'est un plaisir de travailler, notamment l'équipe HIMALAYA (Michaela la meilleure lead du monde) mais avec une dédicace spéciale pour Alicia (toujours pas millionnaire), Jessica (guapissima) et Léa (qui sait toujours tout), il ne se passe pas une journée sans que je vous parle, me plaigne ou qu'on échange des ragots. Je suis heureuse de vous avoir dans ma vie.

Raphaël et Chloé (aka Jaffrec), déjà beaucoup trop d'années qu'on se connaît ! Chloé, même si on se parle beaucoup moins (il faudrait répondre un peu au téléphone), tu restes la personne à qui j'envoie tous les vêtements qui me font craquer, tu es ma référence mode en somme ! Raphaël, tu m'as clairement fait perdre des années de vie à m'inquiéter pour toi, je suis si fière de qui tu es devenu, ça m'énerverait presque quand tu me donnes les conseils que j'ai pu te donner plus jeune.

Que ce soit clair, ce sera moi la témoin de vos mariages respectifs.

Pinel, Chuck et Arthur, ça y est, vous allez enfin pouvoir m'appeler légitimement docteur si tout se passe bien ! Merci pour toutes les soirées ensemble, ça me manquerait presque de devoir examiner vos pieds sur les tables d'un bar. Grâce à ta conduite Pinel, je sais ce que veut dire vivre dangereusement.

Ellen, ma colocataire d'amour, on a vécu des événements pas faciles mais on l'a fait ensemble et ça nous a permis de forger une amitié au-delà des frontières (heureusement parce que tu es toujours en voyage). Comme on se l'est déjà dit, si c'était à refaire, on le referait, pour se rencontrer. Merci pour cette amitié si précieuse. Zijn of niet zijn.

Sandrine et Jade, aka le trinôme de l'ambiance, aka un binôme +1.

Sandrine - mon binôme de TP, à notre amour de la literie, à ton dévouement pour le ménage même quand c'est chez moi

Jade - mon binôme tacos à tout épreuve

A vous deux, merci pour ces moments à la fac et surtout ceux en dehors : tacos, pâtes carbo, pâtes pesto, RU, Barberousse, 365, SONO, appartement de Sandrine le soir, le dimanche et parfois le midi, appartement de Jade le soir (c'était loin), à nos vacances, à nos rires et un peu à nos disputes. Bientôt 10 ans d'amitié (ok un peu moins) et toujours autant d'amour entre nous. On a toutes beaucoup changé - oui oui on prévoit d'aller manger un tacos après avoir fait du sport ensemble - mais on ne se quitte pas et c'est ce qui compte. Merci d'être toujours là quoi qu'il arrive.

A notre amour des frites,

Vous me devez toujours un muffin de la BU.

Une dédicace aussi à Julien et Damien, amis de Master, il semblerait qu'on ait tous trouvé notre voie, improbable ! C'était chouette de travailler 6 mois avec vous, merci pour votre travail de qualité, mais surtout merci pour votre amitié.

Je profite aussi de ce paragraphe pour passer le bonjour (!) à Nico, merci encore d'être là aujourd'hui et d'avoir accepté d'évaluer mon travail.

Aux autres personnes qui font parties intégrantes de ma vie : Mélaine (j'ai tellement hâte de rencontrer Olympe, merci pour ta franchise maladroite), Sophie (2 PACES ça rapproche !), Honi (faut qu'on améliore notre communication !), Marie (j'ai enfin fini !) ainsi que toutes les autres personnes qui ont fait partie de ma vie dans un plus ou long laps de temps, votre rencontre m'a forcément fait grandir !

A mon amour,

Romain, 4 ans de vie commune et tu continues de me faire rire (pas forcément de ton plein gré), merci de réfléchir différemment, de paniquer quand il y a plusieurs poêles sur le feu, pour tes tocs, ton intolérance, ta respiration la nuit, ton nez tordu et toutes ces choses qui font que tu es toi. Oui, il n'y a pas que toi, il y a moi. J'ai hâte de continuer te voir t'énerver parce que ta chambre à air est crevée juste avant une sortie vélo. Je t'aime.

Vive la Nouvelle-Zélande,

Table des matières

REMERCIEMENTS	5
Abréviations.....	11
Liste des figures	12
Liste des tableaux.....	12
INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	13
PARTIE 1 - Généralités et état des lieux de la production pharmaceutique	17
1. Historique de la délocalisation de la fabrication des principes actifs chimiques et biotechnologiques	17
1.1 Une multiplicité de causes à la délocalisation	17
1.2 Contraintes sanitaires.....	19
1.3 Contraintes environnementales.....	20
2. Les limites de la mondialisation pharmaceutique	21
2.1 Une montée en puissance des pays de l'Asie	21
2.2 La dépendance de l'Europe.....	24
2.3 En cas de crise : la pandémie de 2020.....	26
PARTIE 2 - Les grands acteurs de la bioproduction.....	28
1. Les industries pharmaceutiques.....	28
2. Les CDMOs.....	29
2.1 Présentation générale	29
2.2 L'avenir de la bioproduction : l'ouverture du marché asiatique	30
2.3 Capacité de productions des CDMO	31
3. Intégrateurs de solutions, CRO	32
4. Le monde académique.....	33
PARTIE 3 - Relocalisation de la bioproduction en Europe.....	34
1. La relocalisation des industries de la santé : un souhait européen.....	34
1.1 De grandes annonces à la sortie du premier confinement COVID-19.....	34
1.2. Vers un « Made in Europe ».....	34
1.3 Un pari tenu.....	36
2. Les initiatives européennes pour soutenir l'innovation dans le domaine de la bioproduction	37
2.1 Belgique : politique incitative	37
2.2 Italie : spécialisation dans la thérapie cellulaire et génique	39
2.3 Suisse : de forts partenariats publiques/privés	40

2.4 Suède : le développement de nouveaux process de bioproduction	41
2.5 Royaume-Uni : une priorisation nationale de la bioproduction	42
2.6 Synopsis.....	43
PARTIE 4 - Relocalisation de la bioproduction en France	45
1. La situation actuelle en France.....	45
1.1 Les lacunes françaises dans le domaine de la bioproduction.....	47
2. Les recommandations du LEEM en 2020.....	53
2.1 Établir un écosystème de bioproduction.....	54
2.2. L'accès aux financements	55
2.3 Améliorer l'attractivité du territoire français.....	56
3. Plan innovation santé 2030	58
3.1 Le Contrat Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé (CSF-ITS)	58
3.2 Le Grand Défi Biomédicament	59
4. L'implication des régions dans l'essor de la bioproduction en France	66
4.1 Co-financement des pôles de compétitivité	66
4.2. Les Contrats de Plan Etat-Région (CPER).....	67
PARTIE 5 : Innovation - enjeu majeur de la relocalisation pour le développement de la bioproduction	73
1. Mise en place de la production en continue vs batch	73
1.1 La production en batch ou production par lot	73
1.2 La production en continu	74
1.3 Production en batch vs production en continu	75
2. Assurer un contrôle qualité tout au long de la production.....	76
2.1 Process analytical technology (PAT)- QbD	77
2.2 Data science.....	78
2.3 Digital twin	79
CONCLUSION.....	82
RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....	86
RÉSUMÉ	91

Abréviations

AAP : Appel à Projet

AFP : Alliance France Bioproduction

AMI-CMA : Appel à Manifestation d'Intérêt : Compétences et Métiers d'Avenir

ANR : Agence Nationale de Recherche

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

ARNm : Acide RiboNucléique messenger

ASAP : Accélération et Simplification de l'Action Publique

AWEX : Agence wallonne à l'Exportation et aux Investissements étrangers

BPF : Bonnes pratiques de fabrications

CDMO: Contract Development Manufacturing Organization

CIR : Crédit Impôt Recherche

CGT: Cell and Gene Therapy

CPER : Contrat de Plan Etat Région

CPhI: Convention on Pharmaceutical Ingredient

CSF : Comité Stratégie de Filière

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

EMA: European Medical Agency

FDA: Food Drug Agency

FII : Fonds pour l'Innovation et l'Industrie

ETI : Entreprise de Taille Intermédiaire

ICH: International Council for Harmonisation

JEI : Jeune Entreprise Innovante

NASA: National Aeronautics and Space Administration

NDEA : N-nitrosodiéthylamine

NDMA : N-nitrosodiméthylamine

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PAT: Process Analytical Technology

PME : Petites et Moyennes Entreprises

PRN : Pôle de Recherche National

QbD: Quality by Design

REACH: Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals

R&D : Recherche et Développement

SABB : Stratégie d'Accélération Biothérapie et Bioproduction de thérapies innovantes

SEM : Société d'Economie Mixte

SRIW : Société Régionale d'Investissement de Wallonie

UE : Union Européenne

VCOE: Venture Centre of Excellence

Liste des figures

Figure 1. Évolution du coût du médicament entre 1976 et 2003

Figure 2. Complexification de la chaîne de fabrication d'un principe actif entre 1991 et 2008

Figure 3. Historique du nombre de déclaration de rupture de stock et de risque de rupture de stock en France entre 2014 et 2021

Figure 4. Distribution géographique des capacités de production en cellules mammifère en Asie, Europe et continent Nord américain

Figure 5. Cartographie des clusters santé en Belgique

Figure 6. Distribution des usines de bioproduction en France

Figure 7. Les enjeux majeurs pour le développement des capacités de bioproduction en France

Figure 8. Plan d'action pour la mise en œuvre de la stratégie du CSF ITS projet Bioproduction.

Figure 9. Schématisation de la production en batch

Figure 10. Schématisation de la production en continu

Figure 11. Rôle du process analytical technology (PAT), des digital twins et de la data science dans l'implémentation d'une stratégie de contrôle qualité

Figure 12. Schématisation d'un digital twin

Liste des tableaux

Tableau 1. Distribution de la capacité de bioproduction en cellule de mammifère

Tableau 2. Initiatives européennes pour le soutien de l'innovation dans le domaine de la bioproduction

Tableau 3. Avantages et inconvénients de la production en batch et de la production en continu

INTRODUCTION GÉNÉRALE

A partir des années 1990, l'Europe a assisté à la délocalisation de ses industries en Asie. Ce mouvement n'a pas épargné l'industrie pharmaceutique qui a délocalisé en fractionnant sa chaîne de production afin d'augmenter sa rentabilité.

Ainsi, les usines de production ont eu tendance à être délocalisées et/ou à sous-traiter. Au contraire, les centres de R&D et les services de marketing sont restés implantés dans les pays développés. En effet, ces derniers peuvent fournir des infrastructures adéquates et permettent aux entreprises d'être au plus près de l'innovation technologique et thérapeutique avec des clusters d'entreprises et un haut niveau de formation scientifique. C'est dans ces pays développés que les industries pharmaceutiques peuvent nouer des partenariats publics et privés afin de trouver financements et partage de compétences et ainsi avancer au mieux dans la recherche de traitements innovants.

Avec le développement des biotechnologies modernes dans les années 1970, l'industrie pharmaceutique est entrée dans le domaine de la bioproduction, l'innovation biologique se substituant peu à peu à l'innovation chimique. En effet, en 2020, le marché biopharmaceutique mondial était évalué à 285,1 milliards de dollars, soit 30,1% du marché pharmaceutique total représentant pourtant seulement 4% des médicaments mis sur le marché. Ce marché devrait croître à un taux moyen de 10,5% pour atteindre 481,3 milliards USD en 2025, soit 35,7% du marché pharmaceutique mondial¹.

Ainsi, en 2022, un médicament sur deux développé dans le monde est un biomédicament².

¹ EvaluatePharma, Jan 2021

² selon le Podcast - What's next? Bioproduction, une révolution pour l'avenir

Un biomédicament, ou médicament biologique est, selon l'Article L5121-1 du Code de la Santé Publique, « 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 »³.

Les biomédicaments sont en très grande majorité de nature protéique, étant essentiellement représentés par les vaccins non vivants, les enzymes, les facteurs de croissance, les anticorps thérapeutiques ainsi que les hormones protéiques.

Ces biothérapies, du fait de leur diversité et leur efficacité, permettent d'apporter aux patients des solutions thérapeutiques qui ont fait leur preuve dans de multiples indications, que ce soit en oncologie, en virologie ou encore dans les maladies rares. Leur émergence conduit à une transformation radicale des thérapies, qui deviennent de plus en plus individualisées et complexes. En conséquence, les coûts de production des nouveaux médicaments biologiques augmentent considérablement, liés, entre autres, à la technologie utilisée et à la taille des lots.

En effet, les systèmes biologiques sont beaucoup plus difficiles à contrôler que les procédés de production chimique, avec plusieurs étapes critiques sur la chaîne de production ainsi que des rendements variables. De plus, un même biomédicament, fabriqué dans deux bioréacteurs distincts, sera forcément différent. Il en découle donc des contrôles renforcés afin de limiter les variations de lot à lot chez un même fabricant. Pour autant, de par sa forte valeur ajoutée, le biomédicament intéresse beaucoup les industriels qui doivent rivaliser d'ingéniosité et de technologies afin de réduire leurs coûts de fabrication.

Dans un contexte de pression des prix du médicament en parallèle avec une demande croissante, la part du marché mondial des « Contract Development Manufacturing Organization (CDMO) » ne cesse de croître et devrait atteindre 25,3 milliards de dollars en 2025 avec un taux de croissance moyen de 13,7% pour les cinq prochaines années⁴.

³ Texte extrait du site LegiFrance en date du 04 janvier 2016

⁴ Frost & Sullivan, Oct 2019

Les CDMOs, sont des sous-traitants pharmaceutiques assurant la fabrication et le conditionnement à échelle industrielle de médicaments. Ces entités interviennent aussi bien en amont qu'en aval de la fabrication. On peut donc les retrouver au cours des étapes de développement des médicaments, à des phases très précoces soit avant le lancement d'un essai de clinique de Phase I, mais aussi à des phases plus tardives, telles que des essais cliniques de Phase III ou encore la fabrication de médicaments après commercialisation.

Certaines CDMOs assurent aussi des prestations réglementaires et logistiques. Elles s'adressent à toutes les branches de l'industrie pharmaceutique et offrent un grand choix dans les procédés de production.

Le recours à une CDMO par une entreprise pharmaceutique s'inscrit souvent dans une démarche stratégique. En effet, cela permet à une entreprise de bénéficier de compétences, d'équipements et de ressources techniques et humaines spécifiques dont l'entreprise ne dispose pas en interne. Le sous-traitant propose son expertise au client en tenant compte des délais et du budget imposés par ce dernier.

Les systèmes de santé dépendant de plus en plus de l'accès à ces traitements innovants et de grande valeur, les pays se sont lancés dans une course à la bioproduction. D'autant plus que l'on estime que la moitié des biothérapies qui seront commercialisées en 2030 sont actuellement en développement.

Ainsi, on assiste à la création d'initiatives européennes ayant chacune leurs spécificités mais dont l'objectif premier est de rendre leur territoire attractif pour les industries pharmaceutiques de bioproduction. La France, historiquement peu compétitive, s'est lancée dans le Grand Défi Biomédicament qui s'inscrit dans le Plan Santé 2030.

En complément des initiatives européennes qui impliquent souvent des aides financières, les entreprises de bioproduction, qu'elles soient des CDMOs ou des industries pharmaceutiques, doivent s'en cesse s'adapter afin de rester compétitives. Ces adaptations sont un enjeu majeur de la bioproduction qui se transforme au gré des avancées technologiques.

Alors, qui sont les grands acteurs de ce marché de plus en plus concurrentiel, quel est leur modèle économique et comment les différents États mettent-ils en place des stratégies pour rendre leur territoire plus attractif ? De plus, quelles sont les innovations qui transforment le monde de la bioproduction ? L'objectif de cette thèse est de traiter de la délocalisation de la fabrication des principes actifs biotechnologiques et leur relocalisation en Europe.

Dans une première partie, nous aborderons la délocalisation des principes actifs, puis les limites de la mondialisation pour finir sur la dépendance de l'Europe aux exportations.

Dans une seconde partie, nous décrirons les différents acteurs de la bioproduction. A cela s'ajoutera une troisième partie où seront présentées les différentes initiatives des pays européens afin de rendre leur territoire attractif pour une relocalisation de la bioproduction.

Puis nous détaillerons la situation en France et les initiatives mises en place par l'Etat français.

Pour finir, nous expliquerons les innovations en bioproduction qui sont un enjeu majeur pour les industries de la santé.

PARTIE 1 - Généralités et état des lieux de la production pharmaceutique

1. Historique de la délocalisation de la fabrication des principes actifs chimiques et biotechnologiques

1.1 Une multiplicité de causes à la délocalisation

1.1.1 Une stratégie de diminution des coûts

Dans l'industrie de la santé et donc dans l'industrie du médicament, nous assistons continuellement à des progrès technologiques avec des innovations majeures. Ces innovations vont de pair avec l'augmentation du coût de fabrication des molécules - en effet, entre 1976 et 2003, le coût du médicament a connu une croissance exponentielle (voir Figure 1).

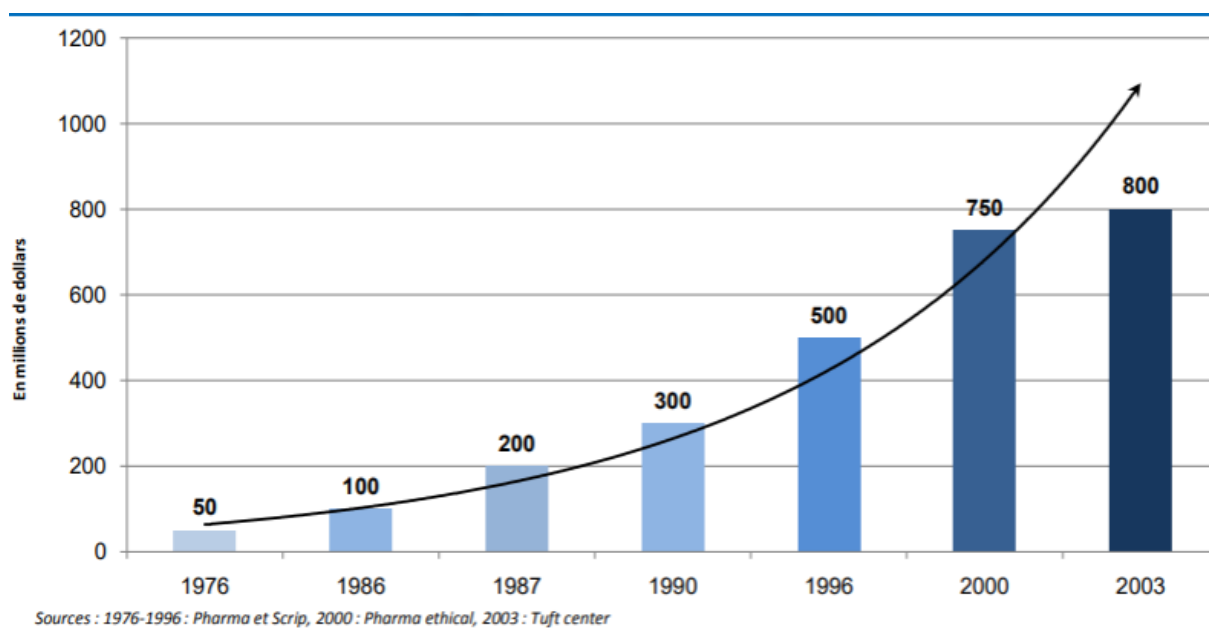


Figure 1. Évolution du coût du médicament entre 1976 et 2003

Source : https://www.acadpharm.org/dos_public/SIMONNET_David_2011.04.20.pdf, consultée le 11/08/2022

En 2023, cette croissance subsiste avec l'arrivée constante sur le marché des médicaments biotechnologiques.

Ceci s'explique par plusieurs facteurs. Tout d'abord, la biotechnologie étant issue de la science du vivant, les molécules constituant les médicaments biotechnologiques sont généralement plus grosses et plus complexes ce qui implique une recherche plus longue ; les petites molécules sont plus simples à découvrir et à produire. De surcroît, les procédés de fabrication de médicaments biotechnologiques font intervenir des organismes vivants, difficilement contrôlables et fragiles. Alors que le processus de production pour des molécules chimiques demande en moyenne 3 à 4 réactions chimiques pour arriver à la molécule finale, pour une molécule biotechnologique, il est courant d'avoir une vingtaine d'étapes avant d'arriver à l'étape finale. Ainsi, les modes de production sont coûteux de par les milieux de cultures, les temps de production, les méthodes d'extraction, des étapes de purification des principes actifs mais aussi l'ensemble des étapes de contrôles qualité.

A cela s'ajoute le développement de la médecine personnalisée avec des médicaments visant un nombre moindre de patients, pour des pathologies spécifiques et rares. Nous avons donc des traitements qui visent moins de patients pour un coût de recherche et développement supérieur. Il y a par exemple un biomédicament, qui, pour le traitement de 4 personnes a mobilisé 20 personnes sur une durée de 1 mois. Afin de couvrir la demande mondiale, il faudrait 10 000 traitements produits, ce qui pose un vrai problème d'échelle⁵.

Afin de compenser cela tout en cherchant à rester rentable, l'industrie pharmaceutique a fait le choix de délocaliser ses usines de fabrication. Nous arrivons à une fragmentation de la chaîne de valeur qui passe par une externalisation d'étapes de synthèse et/ou la cession des sites de production à des sous-traitants. Les sous-traitants occidentaux sous-traitent à leur tour la production des intermédiaires de synthèse (*voir Figure 2*).

Tout ceci accroît la complexité du marché des principes actifs pharmaceutiques.

⁵ Podcast, What's next, Bioproduction, une révolution pour l'avenir

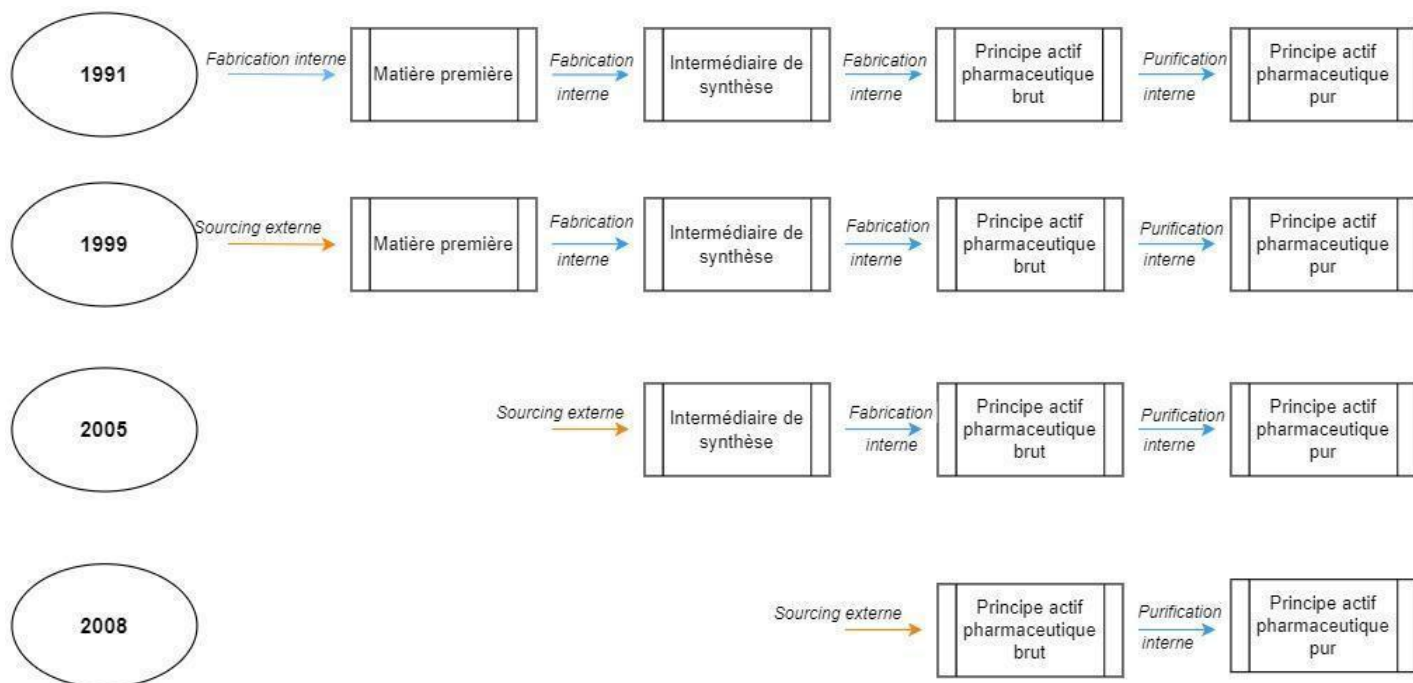


Figure 2. Complexification de la chaîne de fabrication d'un principe actif entre 1991 et 2008

1.2 Contraintes sanitaires

En 1978, l'OMS met en place les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ce sont un ensemble de normes et de directives strictes visant à garantir la qualité, la sécurité et l'efficacité des médicaments. Ces dernières réglementent tous les aspects de la production pharmaceutique, de la conception des installations à la gestion des dossiers et à la formation du personnel.

Afin de se conformer aux BPF, les industries pharmaceutiques ont dû investir dans la mise à niveau de leurs installations de production, de leur processus ainsi que de leur personnel, ce qui entraîne des coûts considérables.

Dans un contexte de pression sur les coûts, certains grands acteurs de l'industrie pharmaceutique ont fait le choix d'une délocalisation de la production vers des régions où le coût de la main-d'œuvre est plus bas.

1.3 Contraintes environnementales

1.3.1 Le règlement REACH

REACH (*Registration, Evaluation, Authorization and Restriction of Chemicals*) est un règlement européen (règlement n°1907/2006) entré en vigueur en 2007 afin de sécuriser la fabrication et l'utilisation des substances chimiques dans l'Union Européenne (UE). Il s'agit de recenser, d'évaluer et de contrôler les substances chimiques fabriquées, importées et mises sur le marché européen.

Ce règlement a accéléré la délocalisation des entreprises hors Europe. En effet, contrairement aux anciennes réglementations, REACH demande aux entreprises d'être responsables de la gestion des risques liés aux substances qu'elles produisent ou importent. Tout ceci a un coût : les entreprises se trouvent contraintes d'évaluer elles-mêmes les risques liés aux substances et de prendre les dispositions nécessaires afin de réduire les risques.

La Commission européenne estime que REACH coûtera 2,3 milliards d'euros à l'industrie chimique sur 11 ans⁶. Dans un rapport publié en février 2013, la Commission européenne a admis que « les charges administratives et économiques imposées aux entreprises pouvaient leur poser des difficultés parfois insurmontables, notamment pour les PME concernées par la seconde phase d'enregistrement du règlement REACH ».

Cette seconde phase se veut plus stricte que la première : elle prend en considération des substances présentant un plus faible tonnage et un potentiel toxique moindre par rapport à la première phase. Le coût d'enregistrement par tonne se trouvant plus élevé, nous assistons à une absence d'enregistrement d'un grand nombre de substances déclarées en 2010. Ainsi, ceci entraîne la délocalisation de leur production hors Europe pour la fabrication et l'importation de produits finis qui ne sont pas soumis à la réglementation.

⁶ Les Echos, 31 mai 2007

2. Les limites de la mondialisation pharmaceutique

2.1 Une montée en puissance des pays de l'Asie

A partir des années 1990, pour faire face à la baisse de leurs profits, suite à la perte de leurs brevets et à l'augmentation des coûts en recherche et développement, les laboratoires pharmaceutiques se tournent vers les pays du Sud-Est. Ils cherchent à développer des nouveaux marchés, à trouver des partenaires commerciaux : l'industrie pharmaceutique externalise donc une partie de ses essais cliniques et de sa production dans les pays du sud.

2.1.1 Le cas de l'Inde

A l'arrivée des grandes firmes pharmaceutiques, l'Inde souhaitait s'appuyer sur l'apport de ces compagnies en matière d'investissements et de transferts de compétences. Il en fut autrement : le pays se rendit vite compte que l'arrivée de ces firmes pharmaceutiques ne permettrait pas la construction d'une industrie locale.

Ainsi, le gouvernement décida de définir la pharmacie comme un domaine où les entreprises du secteur public auraient un rôle important à jouer avec notamment la Résolution de politique industrielle de 1956. Cette Résolution de la politique industrielle de 1956 repose sur le fait qu'un pays à faible taux d'épargne peut connaître une croissance rapide s'il accorde la priorité aux entreprises lourdes au sein d'une stratégie de substitution aux importations, c'est à dire qu'il s'absout de la dépendance des importations de bien transformés en les produisant à l'intérieur du pays.

En 1970, le gouvernement indien met en place de *l'Indian Patent Act* qui consiste à ne pas délivrer des brevets sur les produits pharmaceutiques mais seulement des brevets sur les procédés et ce, pour une période courte. De cette façon, par le biais de la rétro-ingénierie⁷, les firmes locales ont développé de nombreuses copies de

⁷ activité qui consiste à étudier un objet pour en déterminer le fonctionnement interne ou la méthode de fabrication.

médicaments. Comme il n'y a pas de brevet sur le produit fini, il suffit seulement d'inventer de nouvelles manières de produire un médicament pour pouvoir le commercialiser.

De plus, dès 1962, le gouvernement fait le choix de réguler le prix des médicaments par le biais du *Drug Price Control*, et il crée cinq entreprises publiques. Il bénéficie d'aide de la part de plusieurs pays comme la Russie mais aussi de la part d'organisations internationales comme l'OMS et l'Unicef. Un accord fut même signé avec le laboratoire Merck. Il y a eu la mise en place de collaborations entre les laboratoires publics de recherche et les firmes en matière de recherche et développement.

Grâce à tous ces stratagèmes, l'Inde devient le pays où les médicaments sont les moins chers du monde.

D'abord spécialisée dans la fabrication de principes actifs chimiques, l'Inde a su développer son expertise pour la production de biosimilaires. Ces coûts de production compétitifs en fait un choix attrayant pour les entreprises pharmaceutiques internationales.

2.1.2 Le cas de la Chine

C'est en 1990 que les industries pharmaceutiques ont décidé de délocaliser leurs activités en Chine, attirées par un moindre coût de main d'œuvre et des normes sanitaires et environnementales moins contraignantes. En 2020, la Chine est l'usine de production de plus de 80% des principes actifs utilisés dans l'industrie pharmaceutique mais est surtout responsable de la production de 80 à 90% des matières premières qui constituent ces principes actifs.

Sa souveraineté mondiale rend les pays dépendants : même l'Inde, grand producteur mondial de médicaments génériques, a dû reconnaître sa dépendance vis -à -vis de la Chine.

Néanmoins, Cédric Mazille, associé responsable du secteur industrie de santé chez PwC, explique⁸ « aucune entreprise chinoise ne rivalise directement avec les gros bras du secteur pharmaceutique. Cependant, les investissements publics et privés se multiplient d'année en année, le nombre d'acteurs présents sur le marché explose – leur nombre fait leur force – et la vitesse à laquelle les firmes locales s'améliorent est assez impressionnante ».

En effet, le pays souhaite gagner en expertise : les acteurs locaux sont donc passés de sous-traitants, à génériqueurs, à copieurs de médicaments innovants. Le gouvernement chinois a investi massivement dans le développement de l'industrie pharmaceutique, encourageant la construction d'installations de bioproduction de pointe. C'est ainsi que le gouvernement a créé le plan « Made in China 2025 » en 2015. L'objectif étant qu'au moins cent sociétés chinoises puissent exporter des médicaments sur les grands marchés mondiaux, en atteignant une production aux standards internationaux d'ici 2020. De plus, les entreprises seront tenues d'enregistrer entre cinq et dix traitements de dernière génération auprès des autorités de certification américaines et européennes.

A ce jour, on a pu observer que des progrès ont été faits au niveau de la R&D et que la Chine a établi de nombreuses collaborations avec des entreprises pharmaceutiques, ce qui a favorisé le transfert de connaissances de technologies.

⁸ décembre 2019

2.2 La dépendance de l'Europe

2.2.1 Augmentation du nombre de ruptures

2.2.1.1 Difficultés d'approvisionnement

Depuis la délocalisation massive des usines de fabrication des principes actifs, l'Europe doit faire face à des tensions, des ruptures d'approvisionnement ou même des ruptures de stocks. Il faut faire la différence entre ces trois termes⁹ :

- une tension d'approvisionnement signifie que le fabricant dispose d'une quantité insuffisante de médicaments, d'où une incapacité temporaire à fournir le marché habituel. On identifie un risque de rupture.
- une rupture d'approvisionnement signifie que le médicament est fabriqué mais il n'est pas distribué dans toutes les pharmacies. C'est l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou hospitalière de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures après avoir passé commande.
- une rupture de stock consiste en une rupture au niveau de la chaîne de fabrication du médicament, qui peut avoir plusieurs explications. Soit le médicament ne peut pas être fabriqué, soit il n'est pas autorisé à entrer dans le circuit de distribution car sa qualité n'est pas totalement conforme aux normes exigées.

En 2020, en France, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM) a enregistré une augmentation des signalements de ruptures de stock et de risque rupture de stocks de 38%¹⁰. Ce chiffre est en constante augmentation (voir figure 3).

⁹ définition selon le Leem

¹⁰ chiffre calculé - En 2020, l'ANSM a recueilli 2446 signalements de ruptures de stock ou risques de rupture de stock contre 1504 signalements en 2019

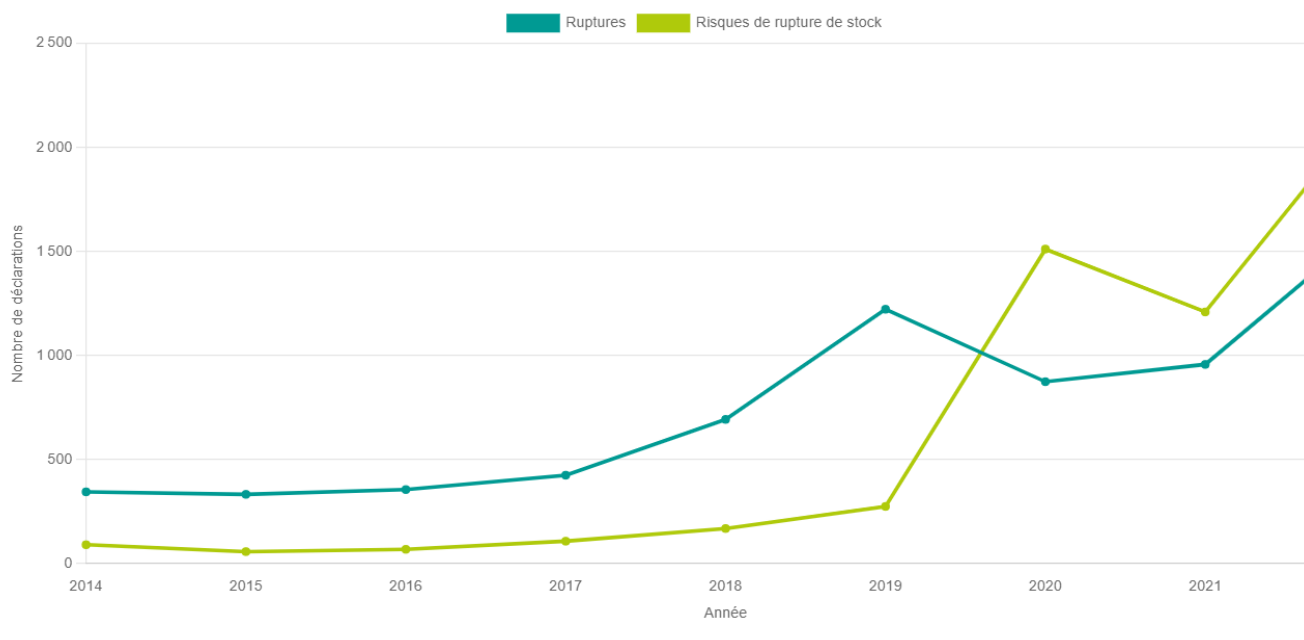


Figure 3. Historique du nombre de déclaration de rupture de stock et de risque de rupture de stock entre 2014 et 2021

Source : <https://data.ansm.sante.fr/ruptures>, consultée le 11/11/2023

2.2.1.2 Retraits de lots : le cas du valsartan

En juillet 2018, l'ANSM annonçait le retrait de nombreux lots de médicaments contenant une molécule antihypertensive : le valsartan. A nouveau en accord avec les autorités européennes, le gouvernement français procéda à une deuxième vague de retraits en novembre 2018. Les autorités du monde entier ne tardèrent pas à en faire de même.

Ces deux retraits de lots ont été motivés par la présence de la N-nitrosodiméthylamine (NDMA) et de N-nitrosodiéthylamine (NDEA) respectivement pour la première et deuxième vague. Ce sont deux substances classées comme probablement oncogène chez l'Homme par l'OMS. Pour rappel, une substance est classée comme "probablement cancérigène" s'il existe des doutes concernant son caractère cancérigène, mais qu'il n'existe aucune preuve permettant de l'affirmer ou de l'infirmer.

Néanmoins, L'EMA indiquait dans un communiqué :

« Following a preliminary evaluation, EMA estimates that there could be one extra case of cancer for every 5, 000 patients taking the affected medicines at the highest valsartan dose (320 mg) every day for 7 years ».

La firme incriminée est chinoise : Zhejiang Huahai Pharmaceutical, elle fournit la molécule à pas moins de 9 laboratoires français pour 50 spécialités différentes. Douze laboratoires sont concernés en Espagne, dont certains exportent leurs produits en Amérique Centrale et en Amérique Latine. On se retrouve donc face à la contamination de la population de dizaines de pays pour un seul produit potentiellement dangereux mis en vente par une seule firme chinoise.

En France, l'ANSM s'est retrouvée contrainte de mettre en place un contingentement pour éviter une rupture totale. Il a été demandé aux médecins de ne plus initier de traitement par valsartan et de changer de molécule lorsque cela était possible. C'est donc tout un système qui a dû être remanié alors qu'une seule firme était concernée.

2.3 En cas de crise : la pandémie de 2020

Début décembre 2019, un virus, le Covid-19, fait son apparition en Chine, dans la région de Wuhan, faisant des millions de victimes. Quelques mois plus tard, le virus s'était propagé et nous avons fait face à une pandémie mondiale.

Afin de lutter contre le virus, l'OMS a recommandé de limiter la proximité sociale. Les pays ont par conséquent ordonné le confinement de leur population respective. Ceci a entraîné un arrêt de toutes les structures non vitales du pays, et subséquemment l'arrêt des usines de fabrication des matières premières en Chine et en Inde.

Ainsi, alors que d'ordinaire la France doit déjà faire face à des pénuries de médicaments de plus en plus fréquentes, le pays a été contraint de continger plusieurs médicaments essentiels afin de limiter le risque de rupture totale. Ce contingentement s'applique autant pour des molécules telles que le midazolam, utilisé en milieu hospitalier que pour des molécules de la vie courante comme le paracétamol.

En effet, pour prendre exemple sur cette molécule, couramment utilisée par les familles françaises et préconisée dans le cas du traitement de la fièvre lors d'infection au Covid-19, il était demandé aux pharmacies de ne pas distribuer plus d'une boîte de paracétamol si absence de symptômes infectieux et pas plus de deux boîtes si symptômes infectieux.

L'État a tenté de prévenir d'éventuelles ruptures. En effet, sur les 4 usines de fabrication du paracétamol, 2 sont en Chine dont une dans la province de Wuhan, une en Inde et une aux USA. Historiquement, la France possédait une usine de fabrication du paracétamol, à raison de 8 000 tonnes par an, mais cette dernière a fermé en 2008, faisant face à une concurrence trop rude.

PARTIE 2 - Les grands acteurs de la bioproduction

La demande de médicaments biologiques ayant augmenté au fil du temps, pour se rapprocher d'une médecine personnalisée, le monde pharmaceutique a assisté à l'essor de 4 grands types d'acteurs de la bioproduction, à la fois complémentaires et concurrents.

1. Les industries pharmaceutiques

Les industries pharmaceutiques sont l'un des grands acteurs de la bioproduction. Leur force réside dans leur puissance financière et leur capacité d'innovation. En effet, face à la demande croissante de bioproduction, ces entreprises disposent des fonds nécessaires pour agrandir ou acquérir de nouvelles installations de bioproduction tout en développant de nouveaux procédés pour produire davantage dans un laps de temps plus court.

C'est ainsi que, début 2020, Novartis a inauguré sa nouvelle ligne de production dans son usine de Huningue (France). Figurant parmi les leaders de la bioproduction d'anticorps monoclonaux, l'entreprise développe son site afin de répondre à la demande croissante de ces produits. Cette extension a nécessité un investissement de 150 millions d'euros.

En parallèle de Novartis, on retrouve d'autres grands groupes pharmaceutiques qui monopolisent une partie du marché de la bioproduction comme Pfizer, Amgen, Abbvie, Merck, Bristol Myers Squibb, Sanofi, Roche et Johnson & Johnson.

2. Les CDMOs

2.1 Présentation générale

Au cours des 30 dernières années, les Contract Development Manufacturing Organizations (CDMO) n'ont cessé de croître, devenant des acteurs incontournables sur la scène internationale.

Les CDMO, sont des sous-traitants pharmaceutiques assurant la fabrication et le conditionnement à échelle industrielle de médicaments. Ces entités interviennent aussi bien en amont qu'en aval de la fabrication. On peut donc les retrouver au cours des étapes de développement des médicaments, à des phases très précoces soit avant le lancement d'un essai de clinique de Phase I, mais aussi à des phases plus tardives, telles que des essais cliniques de Phase III ou encore la fabrication de médicaments après commercialisation.

Certaines CDMO assurent aussi des prestations réglementaires et logistiques. Elles s'adressent à toutes les branches de l'industrie pharmaceutique et offrent un grand choix dans les procédés de production.

Les raisons du succès de ces entreprises résident de part la demande croissante de produits biotechnologiques.

En effet, afin de répondre à ce besoin mondial, certaines entreprises concluent des partenariats et fournissent des services d'externalisation. A la fin des années 1990, et face à une industrie biomédicale de plus en plus florissante, des groupes tels que Patheon ou Lonza commencent à fournir des services de bioproduction sous le nom de CDMO.

Un autre avantage qui a contribué au succès de ces CDMO est qu'elles permettent une production de produits pharmaceutiques par les petites et moyennes entreprises qui n'ont pas la capacité de construire une usine.

Ainsi, à l'heure actuelle, le monde des CDMO est dominé par deux grands groupes : le géant Samsung Biologics et le leader suisse Lonza. D'autres entreprises ont également rejoint ce marché, comme Catalent, WuXi Biologics, Recipharm et Fareva. Le groupe Samsung Biologics, apparu en 2011, dispose actuellement de trois sites de bioproduction d'une capacité totale de 340 000 litres, ce qui en fait l'un des leaders mondiaux de la bioproduction (voir Tableau 1). Récemment, le groupe a lancé la construction du plus grand site de bioproduction au monde en Corée du Sud en 2020 avec une usine qui aura une capacité de 256 000 litres.

Il est important de noter qu'en 2018, sur 660 usines ayant des capacités de production à grande échelle ($\geq 2\ 000$ litres), 170 étaient détenues par des CDMO (34%). En outre, les CDMO situées en Europe et en Asie ont tendance à faire de la fabrication commerciale par lots. C'est l'une des raisons pour lesquelles, à l'avenir, les entreprises asiatiques de bioproduction semblent destinées à devenir des acteurs majeurs dans ce domaine.

2.2 L'avenir de la bioproduction : l'ouverture du marché asiatique

Ces dernières années, le marché asiatique a offert de nouvelles opportunités pour la fabrication de biomolécules. Cela s'explique par le changement de la législation chinoise en 2016 concernant la bioproduction. Avant 2016, la réglementation chinoise stipulait que les entreprises pharmaceutiques chinoises n'étaient pas autorisées à faire appel à des CDMO pour la production de leurs produits.

Aujourd'hui, le gouvernement chinois est très favorable au développement des entreprises du secteur de la biotechnologie. Ainsi, les conséquences de cet environnement législatif, devenu plus favorable à la croissance des CDMO et des grands groupes, ont permis à des entreprises telles que WuXi Biologic et Shanghai Henlius Biotech de se démarquer.

D'une manière générale, le continent asiatique dispose d'installations de grande envergure avec la présence de Samsung Biologics et Celltrion (Corée du Sud), WuXi Biologic (Chine) et d'autres grandes entreprises comme Biocon (Inde). Biocon est en effet la plus grande entreprise biomédicale de l'Inde, produisant des biosimilaires d'insuline et d'anticorps. En devenant progressivement des acteurs mondiaux, ces entreprises sont contraintes d'agrandir leurs usines. En 2018, WuXi Biologics a décidé de construire une usine à Shijiazhuang (Chine) avec une capacité de bioproduction de lots commerciaux de 48 000 Litres.

2.3 Capacité de productions des CDMO

L'une des méthodes permettant d'estimer la capacité d'une usine à produire des produits biologiques à grande échelle consiste à évaluer la capacité globale de ces bioréacteurs. Ainsi, plus les bioréacteurs sont grands, plus la quantité de produits biologiques produits est importante.

Actuellement, environ 70 % de la capacité de production biologique est consacrée à l'expression dans des cellules de mammifères. Dans l'article « Spurred by CDMOs, global mammalian capacity to reach 7,500kL by 2025 », l'examen des industries produisant dans ce type de système a mis en évidence que plus de 60 % de la capacité mondiale était contrôlée par 10 grandes entreprises. En 2021, le leader en termes de capacité est F. Hoffman-La Roche (985 000 litres), suivi par 2 autres entreprises, les CDMO Samsung Biologic (340 000 litres) et Lonza (250 000 litres). D'ici 2025, on estime que les cinq premières entreprises contrôlant le marché de la bioproduction seront composées de 3 CDMO (voir Tableau 1).

2021 Rank	2025 Rank	Company	Company Type
1	1	F. Hoffmann-La Roche	Product
2	2	Samsung Biologics	CMO
3	3	Lonza Group	CMO
4	6	Boehringer Ingelheim	Hybrid
5	10	Biogen	Product
6	-	Novartis	Hybrid
7	-	Sanofi	Product
8	7	Johnson & Johnson	Product
9	-	Bristol Myers Squibb	Product
10	9	Amgen	Product
-	4	WuXi Biologics	CMO
-	5	FujiFilm Diosynth Biotechnologies	CMO
-	8	Celltrion	Product

Tableau 1. Distribution de la capacité de bioproduction en cellule de mammifère.

Source : <https://bioprocessintl.com/bioprocess-insider/facilities-capacity/spurred-by-cdmos-global-mammalian-capacity-to-reach-7500kl-by-2025>, consultée le 21/06/2023

3. Intégrateurs de solutions, CRO

Un intégrateur de solution est une entreprise chargée de déterminer les principaux besoins d'une entreprise afin de lui proposer les outils de qualité les plus adaptés aux attentes des utilisateurs.

Les intégrateurs de solutions ont pour objectif principal d'intégrer différentes technologies, équipements et processus afin de créer des systèmes complets et efficaces. Ils jouent ainsi un rôle important dans la mise en place et l'optimisation des processus de bioproduction.

Leurs missions peuvent être diverses avec un champ d'action large allant de la planification à la formation d'équipe sur place. Ils travaillent en étroite collaboration avec leurs clients et apportent leurs expertises sur plusieurs thèmes :

1. Planification et conception des installations de production, en prenant en compte la capacité de production requise, les contraintes budgétaires ou encore les exigences réglementaires
2. Sélection et intégration de l'équipement le plus adapté au client. Ils vérifient l'interopérabilité des différents composants et systèmes et assurent leur intégration harmonieuse pour garantir une production efficace et fiable.
3. Validation et qualification des équipements en collaboration avec les équipes du client
4. Optimisation des processus en identifiant les domaines où des améliorations peuvent être apportées. Ils participent notamment à la mise en place des stratégies d'automatisation.
5. Formation et support technique avec un soutien continu pour résoudre les problèmes et optimiser les performances

Grâce à leur expertise, les intégrateurs de solution jouent un rôle essentiel en rassemblant les différentes composantes de la production et s'assurant de leur fonctionnement harmonieux et efficace.

4. Le monde académique

Le monde académique est un maillon clé dans le domaine de la bioproduction en apportant une contribution significative à la recherche, à l'innovation et à la formation de personnels qualifiés.

En effet, les universités et instituts de recherche mènent des études approfondies dans divers domaines de la bioproduction, permettant la découverte de nouvelles molécules ou encore l'optimisation de processus de production.

PARTIE 3 - Relocalisation de la bioproduction en Europe

1. La relocalisation des industries de la santé : un souhait européen

1.1 De grandes annonces à la sortie du premier confinement COVID-19

Il aura fallu une crise sanitaire mondiale pour que l'Europe prenne conscience de sa dépendance envers la Chine et l'Inde en matière de produits pharmaceutiques. En effet, la crise du coronavirus a permis de mettre en évidence un fait que les experts de l'industrie pharmaceutique dénonçaient depuis une dizaine d'années : l'Europe a perdu sa souveraineté sanitaire.

Le 22 avril 2020, Vera Jourova, une commissaire européenne, considérait que la crise du coronavirus avait « révélé notre dépendance morbide vis-à-vis de la Chine et de l'Inde en matière de produits pharmaceutiques ».

Le 16 juin 2020, c'était au tour du président français Emmanuel Macron de s'exprimer lors d'un déplacement officiel sur un des sites pharmaceutiques appartenant à Sanofi Pasteur dans la région lyonnaise. Le président a annoncé que « la relocalisation était le premier axe pour retrouver notre souveraineté ».

1.2. Vers un « Made in Europe »

Le 6 mai 2020, l'Assemblée nationale française publiait la proposition de résolution européenne relative à la relocalisation de la fabrication des médicaments et des principes actifs pharmaceutiques en Europe. Pour rappel, une proposition de résolution européenne est une recommandation émise par des parlementaires mais n'a aucune valeur juridiquement contraignante.

Cette dernière propose :

- l'élargissement des compétences de l'Agence Européenne du Médicament en lui permettant d'encadrer les essais cliniques de phase I et de II ;

- l'adoption d'une définition de médicaments essentiels et d'une liste de médicaments et principes actifs pharmaceutiques stratégiques pour la sécurité sanitaire européenne ;
- la mise en place d'une définition de la rupture d'approvisionnement ainsi qu'une grille standard d'évaluation du risque associé à une situation de tension ou de rupture ;
- la mise en œuvre d'un pacte fiscal avec la mise en place d'exonérations fiscales ciblées pour les entreprises s'engageant sur des investissements pour l'implantation en France ou en Europe de sites de production de médicaments et de principes actifs pharmaceutiques ;
- le renforcement de la taxation à l'entrée de l'Union Européenne des médicaments et principes actifs fabriqués en dehors de l'Union Européenne et la signature entre l'Union Européenne, les entreprises pharmaceutiques et l'industrie chimique d'un accord tripartite visant à accompagner l'augmentation des capacités de production de médicaments et de principes actifs pharmaceutiques essentiels en France et prévoyant des contreparties aux aides financières qui seront accordées.

L'Union Européenne a donc pour projet de réduire au maximum sa dépendance sanitaire vis-à-vis des pays de l'Asie, en mutualisant les moyens entre ses différents pays.

De surcroît, la relocalisation des industries de la santé -regroupant médicaments humains et vétérinaires, dispositifs médicaux et diagnostic in vitro- permettrait d'augmenter l'attractivité de l'Union Européenne et pourrait être un pilier économique fort.

1.3 Un pari tenu

Le rapport annuel de la Convention on Pharmaceutical Ingredient (CPI), tenu en novembre 2021, montre qu'en 2020 les capacités de production en cellules de mammifère se distribuent comme suit : une prédominance aux États-Unis, suivi par l'Europe et l'Asie.

Entre 2015 et 2020, la croissance aux États-Unis est relativement faible face à une croissance accrue en Asie et une croissance moyenne en Europe. Pour autant, en 2020, la distribution géographique reste identique avec 40% de la production totale en cellule mammifère réalisée sur le continent Nord-Américain.

Ceci s'inverse en 2025, avec, selon les projections du CPI, une capacité de production plus importante en Europe qu'aux États-Unis (voir Figure 4).

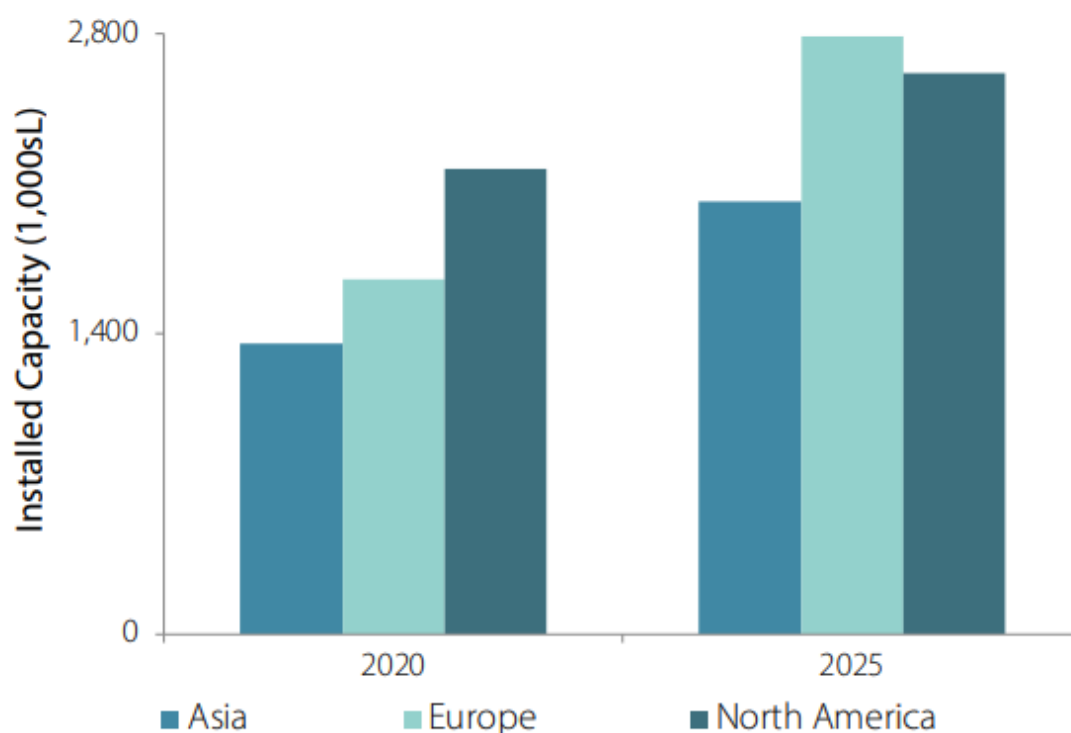


Figure 4. Distribution géographique des capacités de production en cellules mammifère en Asie, Europe et continent Nord-Américain

Source : <https://www.cphi-online.com/46/resourcefile/12/42/00/CPI%20Annual%20Report%202021%20FINAL.pdf>, consultée le 08/06/2023

Cette croissance de 9% peut très certainement s'expliquer par les multiples initiatives européennes mises en place.

2. Les initiatives européennes pour soutenir l'innovation dans le domaine de la bioproduction

2.1 Belgique : politique incitative

En quelques années, la Belgique est devenue l'un des pays les plus actifs dans le domaine des biotechnologies. En 2020, 16% des entreprises européennes de biotechnologies sont situées en Belgique, ce qui représente 46 500 emplois. De plus, entre 2016 et 2017, on a constaté une augmentation de 235% des fonds levés auprès de capital-risqueurs par les entreprises de biotechnologie¹¹.

Le pays a su mettre en place une politique nationale incitative et volontaire dans le domaine des biotechnologies, notamment en encourageant la création d'entreprises. 90 millions d'euros ont ainsi été mobilisés pour l'aide à l'entrepreneuriat et à l'innovation avec une priorité affichée à la filière biotechnologique. Des politiques universitaires et régionales telles que la Société Régionale d'Investissement de Wallonie (SRIW), Sambrinvest (fonds d'investissement à Charleroi) ou encore Theodorus proposent aussi des fonds dédiés. Enfin, les fonds privés d'investissements (Qbic, Meusinvest) sont de plus en plus présents sur le territoire.

Dès le début des années 2000, la Belgique a développé trois clusters : BioWin en Wallonie, BioFlandeurs en Flandres et LifeTech Brussels autour de Bruxelles afin de soutenir la structuration de l'industrie biotechnologique.

¹¹ CSF-ITS, rapport détaillé, projet bioproduction

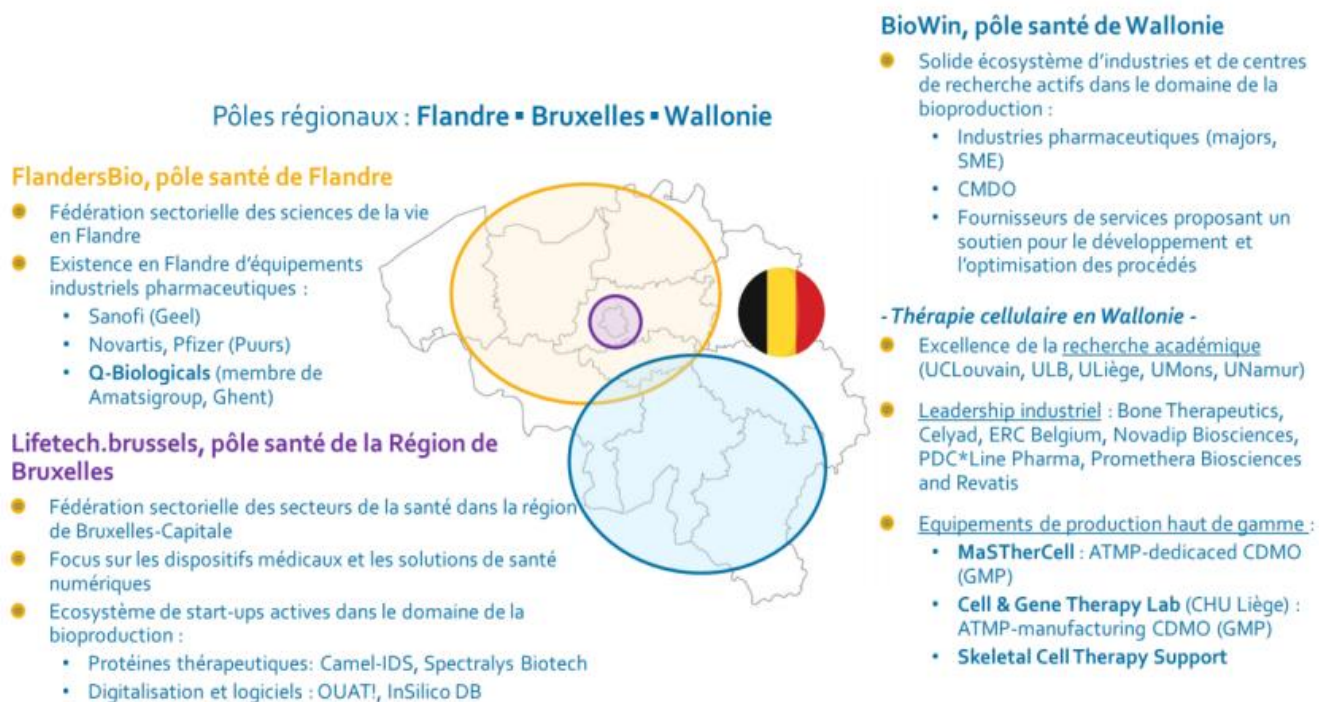


Figure 5. Cartographie des clusters santé en Belgique

Source : https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/05/dc_csf_bioproduction- rapport_final_pour_publication.pdf, consultée le 03/01/24

Ces clusters et en particulier BioWin, jouent un rôle clé dans la mise en relation des acteurs et leur coordination, notamment par le portage de projets de la plateforme pré-industrielle répondant aux besoins des acteurs mais agissant également comme un médiateur entre les acteurs de la filière et les autorités réglementaires. La force de BioWin et donc de la Belgique, réside dans sa capacité d'investissement dans les start-ups et jeunes entreprises via des fonds régionaux mais également grâce à un réseau d'investisseurs privés.

Le pays n'hésite pas à communiquer très largement sur l'attractivité de son territoire. En 2022, sous l'initiative de l'Agence wallonne à l'Exportation et aux Investissements étrangers (AWEX) et essenscia wallonie, la fédération régionale de la chimie et des sciences de la vie, le site internet www.kickstartbiomanufacturing.be est créé. Ce site internet a pour objectif d'attirer de nouveaux investissements biopharmaceutiques et biotechnologiques dans la région. Il fait l'apologie de la région wallonne, en mettant en

avant les success-stories et en présentant ses atouts : une renommée de longue date en tant que plateforme biopharmaceutique et biotechnologique, des collaborateurs hautement qualifiés, une localisation stratégique au coeur de l'Europe, un écosystème unique et un soutien pour l'implantation d'une usine de bioproduction dans la région.

De plus, le pays possède le 3ème régime fiscal RDI¹² le plus attractif du monde¹³ avec une réduction des coûts pour les investissements en personnels et en actifs R&D, exonérations fiscales partielles des revenus pour les innovations réussies découlant de l'activités R&D ou encore avec des accords fiscaux préalables concernant le business model (co-financement et modèle de R&D en sous-traitance ou modèle de commercialisation propre).

Les acteurs académiques belges sont également très actifs dans le développement de nouvelles biothérapies et de processus de bioproduction disruptifs basés sur l'automatisation des processus et des outils analytiques. Parmi les différentes spin-offs¹⁴ des universités belges, sept sont des CDMO établies : Eurogentec, Henogen (acquise par Novasep), Delphi Genetics, MaSTherCell (acquise par Catalent Biologics), SynAbs, ETheRNA et Mithra.

Cette recherche académique est soutenue par les régions.

2.2 Italie : spécialisation dans la thérapie cellulaire et génique

L'Italie est devenue l'un des leaders européens dans le domaine de la production pharmaceutique. L'excellence italienne a notamment été acquise dans le domaine des biotechnologies et des médicaments biotechnologiques (trois thérapies innovantes sur six autorisées en Europe sont issues de la recherche et du développement italiens) et 12 des 76 biothérapies approuvées par l'EMA sont produites en Italie¹⁵.

¹² régime cadre exempté de notification relatif aux aides de la recherche, au développement et à l'innovation

¹³ CSF-ITS, rapport détaillé, projet bioproduction

¹⁴ Dans le secteur de la finance, le terme de spin-off désigne le fait de créer une nouvelle société à partir d'une branche d'activité d'une société qui existe déjà.

¹⁵ CSF-ITS, rapport détaillé, projet bioproduction

Trois clusters dans le domaine des biothérapies existent en Italie : la Toscane, la Lombardie ainsi que le Lazio. Ce dernier, situé vers Rome, s'est rapidement développé autour de l'innovation et du pharmaceutique. Pour preuve, alors qu'il y avait 43 start-ups en 2013, on en compte un millier en 2021. Ce cluster constitue à ce jour 43% des exportations pharmaceutiques nationales.

L'Italie a mené une politique d'investissement forte dans le domaine avec une production de grande qualité, combinée à une main d'œuvre bien formée et à des usines très modernes avec la transformation numérique.

Le secteur s'appuie également sur un tissu académique d'excellence dans le domaine de la thérapie cellulaire et génique, notamment dans le nord de l'Italie. Parallèlement au développement de nouvelles biothérapies, les acteurs italiens se sont organisés pour développer de nouveaux procédés de bioproduction, notamment avec le développement de systèmes fermés automatisés utilisant la microfluidique. Ces technologies disruptives sont très prometteuses, notamment pour la thérapie cellulaire, un domaine qui prendra de plus en plus d'importance dans le domaine de la bioproduction dans les années à venir.

2.3 Suisse : de forts partenariats publiques/privés

La Suisse a une forte politique d'investissement dans l'innovation avec différents niveaux de financement national et cantonal. En particulier, le Fond National Suisse de la recherche scientifique finance 22 centres de compétences pour la recherche dans des secteurs stratégiques pour la Suisse. Ces centres de compétences, nommés Pôle de recherche nationaux (PRN) sont des instruments de promotion au service de la recherche de pointe. Ils sont constitués de 21 réseaux dont les thèmes vont de la robotique à la physique quantique en passant par l'étude du commerce mondial et l'importance des reins pour le fonctionnement du corps humain. Par exemple, le Pôle de recherche national " Ingénierie des systèmes moléculaires " combine les sciences de la vie, la chimie, la physique et l'ingénierie des procédés pour développer des systèmes de synthèse acellulaires, agissant comme des micro-usines dans lesquelles les produits biologiques peuvent être synthétisés. Ces systèmes moléculaires visent à créer de nouvelles substances ou encore le développement de

nouveaux principes d'ingénierie démontrant comment combiner les modules moléculaires individuels pour former des chaînes de production moléculaires fonctionnelles.

Dans une brochure du Fond National Suisse, il est expliqué que les pôles de recherches nationaux : créent et transmettent des connaissances, bénéficient d'une visibilité internationale, renforcent les structures et encouragent les talents.

En somme, le secteur de la bioproduction Suisse est constitué d'un tissu académique d'excellence et de renommée internationale (ETZH, EPFL) imprégné d'une forte volonté entrepreneuriale. Les acteurs suisses sont très actifs dans le développement de nouvelles biothérapies, notamment d'anticorps thérapeutiques et de procédés de bioproduction innovants basés sur l'automatisation des processus et des outils analytiques.

2.4 Suède : le développement de nouveaux process de bioproduction

La Suède est l'un des pays européens les plus attractifs dans le domaine des biotechnologies, avec des investissements publics multipliés par trois en 10 ans. La Suède a su mettre en place une politique nationale incitative et volontaire dans le domaine des biotechnologies. Elle encourage la création d'entreprises (en particulier pour les projets de thérapie cellulaire et génique) en déployant l'un des régimes fiscaux les plus attractifs au monde :

- réduction de 25% de l'impôt sur les salaires des employés étrangers hautement qualifiés,
- réduction de 10% de l'impôt sur le personnel de recherche,
- exonération partielle de l'impôt sur le revenu pour les innovations réussies issues de l'activité de R&D

La Suède, et plus particulièrement le biocluster d'Uppsala et de Stockholm, investit massivement dans la bioproduction. L'un des derniers projets emblématiques est AdBiopro, soutenu par Cytiva¹⁶. AdBiopro est un centre de compétence regroupant 6 groupes académiques issus de trois universités collaborant ensemble ainsi qu'avec 8 partenaires industriels. Six projets ont été créés afin de développer des processus de bioproduction en continu : des coûts de production plus faibles, une qualité de produit constante, une concentration de produit plus élevée et des volumes de production plus petits peuvent être obtenus en passant à la bioproduction en continu. En résumé, l'objectif de ce projet de 4 millions d'euros est de développer un procédé moins coûteux et plus productif dans de petits volumes de bioréacteurs, tout en apportant une grande flexibilité aux nouvelles lignes de bioproduction.

2.5 Royaume-Uni : une priorisation nationale de la bioproduction

Le Royaume-Uni a clairement identifié la bioproduction comme un axe stratégique national. Le Royaume-Uni investit massivement pour accélérer le développement de bioprocédés économiquement attractifs et industrialisables, afin de répondre à la demande sociétale de médicaments innovants et de maintenir le leadership du pays en matière de bioproduction.

À cette fin, deux objectifs sont poursuivis :

- Tout d'abord, la revue de l'ensemble du cycle de bioproduction avec des objectifs multiples, notamment l'intensification des processus et le développement d'outils analytiques dédiés.
- Ensuite, la mise en place de systèmes d'automatisation des lignes de bioproduction grâce à la digitalisation des processus et l'analyse des big datas.

¹⁶ CSF-ITS, rapport détaillé, projet bioproduction

La bioproduction est incluse dans quatre programmes structurants, le plus connu étant la *Cell and Gene Therapy Catapult* (CGT) créée en 2012. La CGT a trois axes clés pour soutenir le développement de l'industrie britannique. Le premier est de soutenir et d'organiser le secteur, le deuxième est de développer les compétences et le troisième est de développer une feuille de route scientifique et technique pour la bioproduction de thérapies cellulaires et géniques.

Enfin, un nouveau programme en cours d'élaboration vise à développer un centre d'excellence pour la production de vaccins à ARNm.

Plus généralement, le Royaume-Uni dispose d'une forte expertise dans le développement de procédés, l'automatisation des procédés et le contrôle en ligne à l'aide de nouveaux outils analytiques.

2.6 Synopsis

Il y a une forte volonté politique des pays européens pour soutenir la bioproduction, afin de se positionner en tant que leader. Tous ces pays mettent un point d'honneur à développer de nouveaux outils et processus afin de maintenir leur leadership en matière d'innovations dans le domaine de la bioproduction, et ainsi être prêts à produire lorsque de nouvelles thérapies innovantes feront leur entrée sur le marché des produits biologiques.

De par leurs stratégies, nous pouvons identifier différents profils de pays. Le premier groupe de pays, composé du Royaume-Uni et de la Suède, privilégie la mise en place d'initiatives nationales pour structurer le secteur. Quant au deuxième groupe de pays composé de la Belgique, de l'Italie et de la Suisse, il a mis en place une politique interne forte avec des fonds dédiés pour le développement de la bioproduction.






Initiatives européennes pour le soutien de l'innovation dans le domaine de la bioproduction					
	Belgique 	Italie 	Suisse 	Suède 	Royaume-Uni 
<i>Thérapie cellulaire</i>					
<i>Thérapie génique</i>					
<i>Ingénierie cellulaire</i>					
<i>Production de vaccins</i>					
<i>Procédés de bioproduction</i>					
<i>Outils de suivi et d'analyse</i>					
<i>Partenariat public-privé</i>					

Tableau 2. Initiatives européennes pour le soutien de l'innovation dans le domaine de la bioproduction

PARTIE 4 - Relocalisation de la bioproduction en France

1. La situation actuelle en France

En 2018, l'étude AEC Partners a réalisé une cartographie de la bioproduction en France pour le compte du LEEM. Elle a identifié 32 sites de bioproduction représentant près de 8 500 emplois directs, soit 19 % des emplois du secteur de la production pharmaceutique.

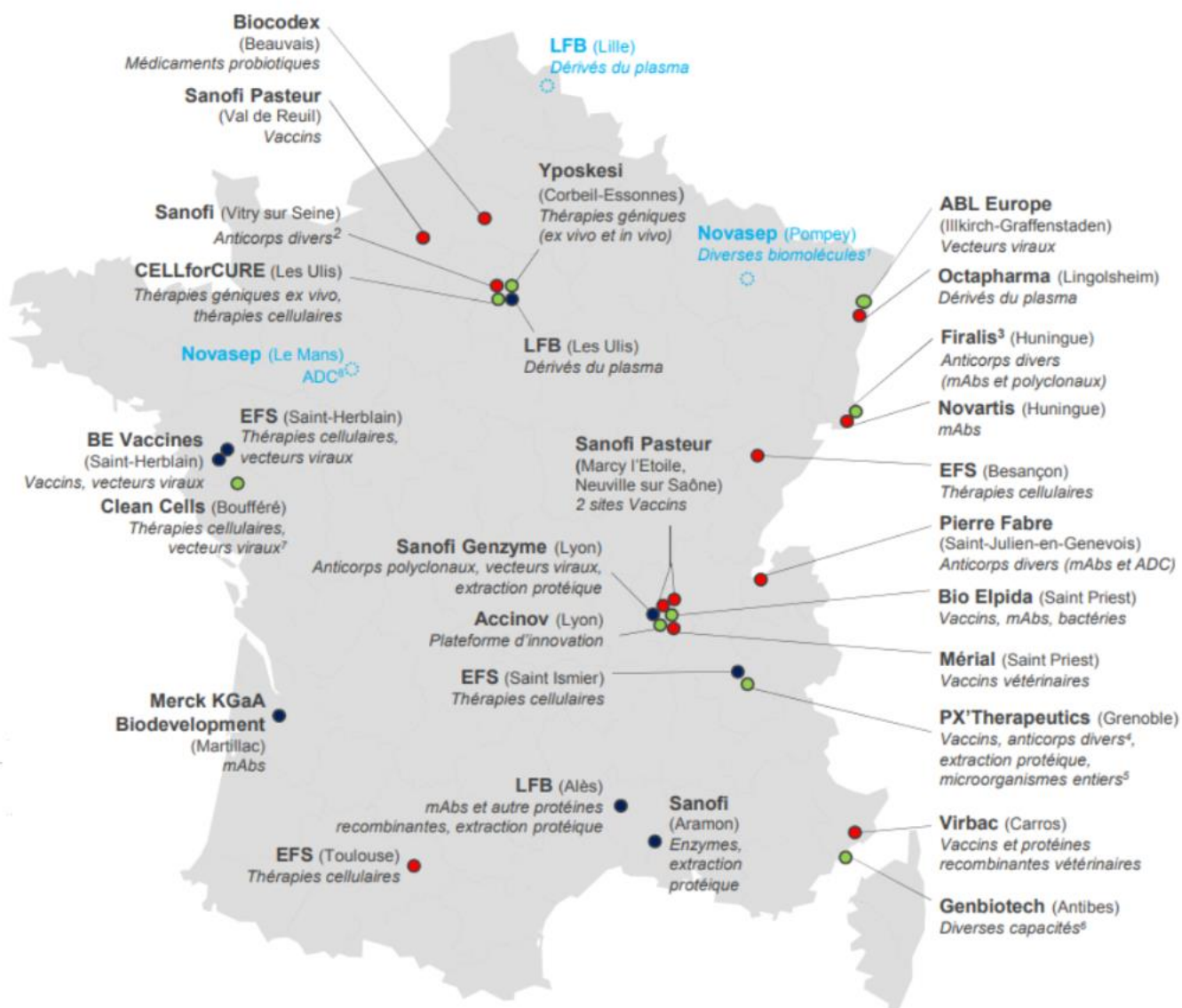


Figure 6. Distribution des usines de bioproduction en France¹⁷

Source : https://www.leem.org/sites/default/files/2018-04/AEC-Partners-LEEM-Cartographie-de-la-Bioproduction-en-France-17-Janvier-2018_0_0.pdf, consultée le 23/06/23

¹⁷ En 2024, la répartition des usines de bioproduction en France a été modifiée

En France, les sites de bioproduction se concentrent sur la production de biomédicaments commercialement matures, tels que les vaccins, les dérivés sanguins et les tests de diagnostic. Les vaccins représentent la principale activité de bioproduction avec 60% des emplois.

En ce qui concerne les thérapies cellulaires et géniques, ces techniques sont encore peu industrialisées et optimisées, et des progrès sont donc nécessaires. Le système français de bioproduction est actuellement totalement dépendant de la bioproduction mondiale. Il dépend à 95% des importations pour les biothérapies et seules 8 biothérapies sont produites en France (5%) contre 34 en Allemagne, 26 au Royaume-Uni, 23 en Irlande et 19 en Italie sur 167 produits biologiques approuvés par l'EMA.

1.1 Les lacunes françaises dans le domaine de la bioproduction

1.1.1 La capacité des CDMO en dessous de la demande

En France, l'offre des CDMO pour la bioproduction est inférieure aux besoins. Ainsi, les entreprises développant des biothérapies innovantes sont contraintes de recourir aux services d'entreprises étrangères ou d'investir dans leurs propres équipements de bioproduction.

Or, le recours à une CDMO est moins cher, moins risqué et plus rapide¹⁸. Par ailleurs, de nombreux investisseurs dans le développement de thérapies innovantes ne souhaitent pas investir dans la bioproduction.

Ainsi, en 2013, le pôle de compétitivité Lyonbiopôle a lancé l'initiative Accinov, une plateforme d'innovation financée par l'État, les collectivités locales et soutenue par le groupe Sanofi. Accinov a été conçu pour permettre à 24 petites et moyennes entreprises de santé de travailler sur de nouvelles molécules et de les produire sur trois lignes pilotes. Cela répond aux besoins des start-ups/PME de disposer d'un espace partagé, adaptable aux innovations et avec un suivi ad-hoc.

¹⁸ pour la production de lot clinique Phase I et II

Cependant, la plateforme a été placée en procédure de sauvegarde en février 2018. En effet, les charges étaient trop élevées et les 3 lignes pilotes étaient en surcapacité pour des produits expérimentaux donc non rentables. Elle a été rachetée par ABL, une société américaine spécialisée dans la production sous format GMP, en juillet 2018 et est donc maintenant entièrement privatisée.

Les entreprises françaises, en particulier les start-ups et PME mentionnent la difficulté d'accéder à des CDMO proposant des lots pré-GMP ou d'accéder à des unités de bioproduction, comme on peut le trouver dans les pays voisins comme l'initiative Catapult au Royaume-Uni ou l'initiative Accessia Pharma en Belgique. Une des difficultés pour les start-ups et PME sont les rapports globalement déséquilibrés: les CDMO leur préfèrent des entreprises pharmaceutiques plus matures, les petites entreprises font donc face à la concurrence des gros clients pour accéder à des lignes de production et ce, dans un contexte de rareté des sous-traitants.

1.1.2 Le manque de professionnels habilités

La France souffre d'un manque de compétitivité par rapport à ses pays voisins (Suisse, Allemagne, Belgique) en termes de recrutement et de rétention des talents, que ce soit en termes de conditions de vie, d'évolution de carrière ou de rémunération.

L'accès à une main-d'œuvre qualifiée est essentiel pour assurer le développement durable d'un secteur de bioproduction. Le niveau de formation dans le pays est bon mais il est essentiel de le développer davantage, notamment en termes d'expertise industrielle spécifique à la bioproduction.

Par ailleurs, en France, il est nécessaire qu'un pharmacien soit responsable d'une unité de production, ce qui crée des tensions en raison du nombre limité de profils à la fois pharmaciens et experts en bioproduction, notamment en biothérapies innovantes.

1.1.3 Manque de support, de subventions et complexité réglementaire

1.1.3.1 Manque de support et de subventions

La création d'une nouvelle entité CDMO est complexe. Elle nécessite des investissements importants risqués, entre 10 et 70 Millions d'euros ainsi qu'un accompagnement souvent nécessaire pour démarrer l'activité.

En effet, afin de gagner en crédibilité auprès des clients, une nouvelle CDMO doit être immédiatement opérationnelle, que ce soit en termes de technologie ou de main-d'œuvre.

Afin de concurrencer les grands acteurs établis de la bioproduction tels que Lonza ou Samsung Biologics, les entreprises doivent se positionner sur des innovations de bioproduction disruptives qui répondent aux besoins spécifiques des clients.

Or, en France, l'accès au financement reste très problématique, le capital-risque ne s'intéressant que marginalement aux innovations de bioproduction, préférant privilégier les innovations thérapeutiques.

Cependant, il existe en France des aides CIR (Crédit Impôt Recherche) et JEI (Jeune Entreprise Innovante). Le CIR est une mesure de soutien générique aux activités de recherche et développement des entreprises, sans restriction de secteur ou de taille. Les entreprises qui engagent des dépenses de recherche fondamentale ou de développement expérimental peuvent bénéficier du CIR en les déduisant de leurs impôts sous certaines conditions.

La JEI est un statut qu'une entreprise peut obtenir lorsqu'elle investit dans la recherche et le développement. Elle peut alors bénéficier d'exonérations fiscales et sociales.

Cependant, si le CIR reste un véritable atout pour la France, l'utilisation de ce dispositif reste incertaine et complexe.

Quant au statut JEI, il est clé pour les jeunes entreprises françaises mais la fin du dispositif après 8 ans est une phase difficile à gérer, avec des frais de personnel en forte augmentation.

De plus, les CDMO rencontrent des difficultés à accéder à ces deux statuts. En effet, ces deux aides sont soumises à des critères d'éligibilités stricts définis par les autorités fiscales françaises. Pour pouvoir bénéficier de ces avantages fiscaux, une entreprise doit répondre à des critères spécifiques liés à la recherche et au développement (CIR) ou à l'innovation (JEI). Les CDMO peuvent avoir du mal à satisfaire ces critères car leurs activités sont principalement axées sur la prestation de services de fabrication plutôt que sur la R&D ou l'innovation.

1.1.3.2 La complexité de la réglementation française

La complexité réglementaire en France ne facilite pas l'émergence du secteur de la bioproduction dans le pays.

De manière générale, le domaine de la bioproduction est complexe avec la coexistence de plusieurs classifications des biothérapies innovantes avec des mises en application différentes selon les Etats membres. La gestion des contraintes liées au transport international de substances biologiques ou encore les contraintes liées au matériel vivant utilisé et à ses modifications ont un impact particulier sur la compétitivité des acteurs français de la bioproduction.

De plus, les longs délais d'obtention d'une autorisation, par exemple pour l'ouverture d'une nouvelle ligne de bioproduction ou pour des essais cliniques, ajoutent une complexité supplémentaire.

Cependant, depuis janvier 2021, il y a une harmonisation des demandes d'autorisation d'essais cliniques au niveau européen, ce qui devrait permettre de limiter ce délai à 60 jours maximum pour les demandes initiales. Un délai de 50 jours a été fixé pour les demandes de modifications substantielles.

Cependant, compte tenu des évolutions encore en cours au niveau européen et national, il est important de créer des mécanismes vertueux par l'accès à des acteurs ayant une forte expertise et aux autorités pour les jeunes entreprises.

1.1.3.3. Le cas de la fiscalité française

Selon une étude réalisée en 2019 par PwC Société d'Avocat pour le compte du LEEM, l'industrie pharmaceutique est soumise à plus de taxes en France que dans les autres pays voisins. Pour rappel, il existe deux types de fiscalité en France : la fiscalité générale, qui concerne les règles applicables à l'ensemble de la population (TVA, impôt sur le revenu, etc.), et la fiscalité sectorielle, qui concerne des règles plus spécifiques en fonction des différentes branches/activités.

Parmi les sept pays inclus dans l'étude, à savoir la France, l'Allemagne, l'Italie, le Royaume-Uni, l'Irlande, l'Espagne et la Suisse, le taux global de prélèvements obligatoires en France reste le plus élevé d'Europe. En effet, on ne dénombre pas moins de 8 taxes et redevances sectorielles pour l'industrie pharmaceutique française avec un taux global de prélèvement supérieur. Ce dernier a même augmenté de 8 à 14 points par rapport à 2016 alors qu'il avait tendance à diminuer dans les autres pays européens. Par exemple, il n'y a que trois taxes sectorielles en Espagne et en Italie et une seule en Allemagne.

De plus, les règles fiscales françaises sont instables et complexes. Or, la fiscalité devient de plus en plus un outil de compétitivité : le manque d'attractivité fiscale est donc un frein à l'implantation d'investisseurs étrangers dans le pays. Selon le profil considéré des entreprises, en France, le poids des taxes sectorielles varie de 37 à 70% de l'imposition globale alors qu'elles se situent entre 0 et 4% au Royaume-Uni, en Suisse et en Irlande¹⁹.

Ainsi, sur 339 médicaments autorisés par l'Agence européenne du médicament entre 2012 et 2017, 26 ont été produits en France, 96 en Allemagne, 77 au Royaume-Uni, 44 en Italie, 43 en Irlande et 27 en Espagne (médicaments chimiques et biologiques princeps, hors génériques et biosimilaires²⁰).

¹⁹ IFRAP, L'industrie pharmaceutique croule sous le poids des taxes sectorielles, septembre 2020

²⁰ chiffres issus du rapport du LEEM, 100 questions - le médicament secteur stratégique

1.1.4 Une filière qui manque de structure

1.1.4.1 L'expertise académique française

Afin de garantir l'innovation et le développement des compétences, il est nécessaire de disposer d'une expertise académique dans la production de biothérapies innovantes.

La recherche académique est une clé indispensable aux innovations de rupture dans la bioproduction mais la France manque d'expertise académique structurée dans ce domaine.

1.1.4.2 Les leaders industriels

La France manque de leaders industriels (laboratoires pharmaceutiques, medtech, etc.) pour soutenir les entreprises qui souhaitent se lancer dans la bioproduction, il faut donc nouer des partenariats à l'étranger.

En effet, afin de construire un secteur innovant des biothérapies, il est nécessaire d'obtenir une cohésion entre les leaders industriels, le monde académique et les pouvoirs publics.

Les initiatives qui fonctionnent, comme Catapult au Royaume-Uni, montrent que les filières s'organisent à l'initiative et autour d'acteurs de référence, notamment les pôles de compétitivité qui soutiennent les jeunes entreprises.

Le développement des clusters est considéré comme un facteur de succès pour l'émergence d'une industrie durable.

En France, on observe une répartition des acteurs dans plusieurs clusters ou embryons de clusters, qui donne parfois lieu à des spécialisations, mais qui ne sont pas favorables à l'émergence d'un grand cluster biothérapies/bioproduction.

Néanmoins, du 11 décembre au 24 mai 2021, 12 clusters français ont participé au French Bioproduction Tour. Cet événement avait pour objectif de mettre en avant leur expertise, de partager les bonnes pratiques et de construire l'avenir d'une filière stratégique. Ce réseau d'intégrateurs industriels couvre une grande partie du territoire national, et des clusters d'excellence ont reçu le label « Intégrateur industriel » du programme Grand Défi.

2. Les recommandations du LEEM en 2020

En 2020, le LEEM a édité des recommandations afin de structurer et stimuler le réseau de bioproduction en France, Ces dernières ont été établies en fonction des différents acteurs du secteur :

- Acteurs intégrés : développeurs de biothérapies disposant de capacités de production
- Les donneurs d'ordre : développeurs de biothérapies sans capacité (start-ups, nouveaux entrants, etc.)
- Les prestataires de services : CDMO, positionnés sur la bioproduction

Ceci permet de faire des recommandations adaptées à chacun d'entre eux, et de construire un réseau bien pensé.

Un environnement propice au développement d'une filière de bioproduction doit reposer sur un écosystème complet et combiner plusieurs facteurs, dont aucun n'est déterminant à lui seul. Ainsi, afin de favoriser le développement des capacités de bioproduction sur le territoire, le LEEM a rédigé, en novembre 2020, des recommandations pour créer un environnement attractif, ici développées.

2.1 Établir un écosystème de bioproduction

2.1.1 Mise en place et utilisation de réseaux et collaborations

Une des recommandations est le déploiement des réseaux et la fédération des lieux de collaboration, dans le but de rassembler les différents acteurs et partenaires : universitaires, start-ups, industriels, donneurs d'ordre et prestataires de services, etc. Cela faciliterait les collaborations pluridisciplinaires et public/privé, ainsi que l'installation de CDMO sur le territoire, tout en stimulant l'innovation.

2.1.2 Un engagement de la part des leaders académiques et industriels

Il est nécessaire de mobiliser les acteurs majeurs du territoire (notamment industriels) afin de dynamiser la filière française de la bioproduction. Ainsi, un des axes majeurs serait de soutenir l'émergence d'acteurs de premier plan qui font défaut sur le territoire :

- Des CDMO de premier plan tels que Lonza, Samsung Biologics ou Catalent.
- Les fabricants d'équipements tels que Thermo Fisher ou Sartorius.
- Les fabricants de réactifs

2.1.3 Mise en place de formations pour avoir les compétences requises

Le dernier aspect de la mise en place d'un écosystème dynamique est d'attirer et de retenir les compétences. Il s'agit notamment d'adapter les formations et de proposer des rémunérations et des conditions de vie attractives. Il serait donc pertinent d'avoir une vision consolidée des besoins en emplois (techniciens en bioproduction, assurance qualité en bioproduction, etc.), afin de pouvoir compléter les formations existantes par des offres plus spécifiques.

Il faut toutefois noter que fin 2020, le secteur français de la bioproduction a annoncé le lancement d'une plateforme de formation ambitieuse : le Campus Biotech Digital. Unique au monde dans le domaine de la bioproduction, il permet de développer les compétences dans ce domaine afin de répondre aux nouveaux défis technologiques. Couvrant l'ensemble de la chaîne de la bioproduction, le Campus Biotech Digital s'appuie sur différentes solutions numériques innovantes pour favoriser la compréhension des processus et l'appropriation des pratiques professionnelles.

Le Campus est porté par un consortium industriel de premier plan (bioMérieux, Novasep, Sanofi, Servier) réuni par le Comité Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé français. Il rassemble l'ensemble de l'écosystème national : organismes de formation, entreprises du numérique, équipementiers... Le Campus est financé par un partenariat public/privé, dont 11,75 millions d'euros dans le cadre du dispositif " Ingénierie de la formation professionnelle et continue et des offres innovantes ", auquel s'ajoute le soutien de la Région Île-de-France, ainsi qu'une forte mobilisation des industriels du secteur constitués en consortium, pour un investissement de plus de 30 millions d'euros²¹.

2.2. L'accès aux financements

2.2.1 Faciliter l'accès aux financements pour les entreprises de bioproduction

Faciliter l'accès aux financements est nécessaire pour permettre la création de fonds stratégiques dédiés aux acteurs de la bioproduction, en les rendant plus attractifs pour les fonds privés. Ceci passe par la création et le soutien au développement de start-ups positionnées sur des ruptures technologiques en bioproduction mais aussi par la création et le soutien au développement de CDMO ou de développeurs biomédicaux souhaitant s'installer.

²¹ Communiqué de presse Sanofi, 14 décembre 2020

A cela s'ajoute la mise en place d'incitations fiscales à la bioproduction, via la reconnaissance d'objectifs stratégiques nationaux (par exemple, la bioproduction en oncologie). Enfin, il pourrait être intéressant, dans le cadre d'une réflexion sur l'ensemble de l'écosystème, de mettre en place un mécanisme incitatif afin que des CDMO accordent un accès privilégié aux capacités de production aux donneurs d'ordre nationaux.

2.2.2 Faciliter le financement des essais cliniques

Faciliter l'accès aux financements nécessaires à la réalisation des essais cliniques permettrait de retenir les donneurs d'ordre français et d'attirer les donneurs d'ordre étrangers.

2.3 Améliorer l'attractivité du territoire français

2.3.1 Adaptation de la réglementation

L'adaptation du cadre aux évolutions technologiques et la mise en place d'interfaces réactives nécessitent de la proactivité et le soutien des autorités réglementaires :

- d'anticiper ou de stabiliser les réglementations ayant un impact sur la bioproduction au niveau national
- identifier et simplifier les complexités réglementaires
- développer des procédures d'inspection mutuellement bénéfiques entre les autorités et les entreprises
- veiller à ne pas sur-transposer les directives Européennes impactant la bioproduction

Le LEEM recommande aussi de se coordonner avec le projet ASAP (Accélération et Simplification de l'action Publique). Cette loi, du 07 décembre 2020 permet notamment l'allègement des procédures administratives afin d'accélérer les installations industrielles, de développer ou relocaliser l'activité et les emplois dans les territoires. Cette dernière sécurise les porteurs de projets industriels en garantissant que si la

réglementation change pendant l’instruction de leur dossier, notamment d’un point de vue environnemental, ce dernier sera soumis à celle applicable aux installations existantes, sauf exceptions.

2.3.2 Une politique incitative

Il s'agit de proposer des incitations claires et adaptées aux enjeux de la bioproduction, telles que les incitations fiscales à l'investissement dans la bioproduction mentionnées ci-dessus ou le *Grand Défi Bioproduction*.

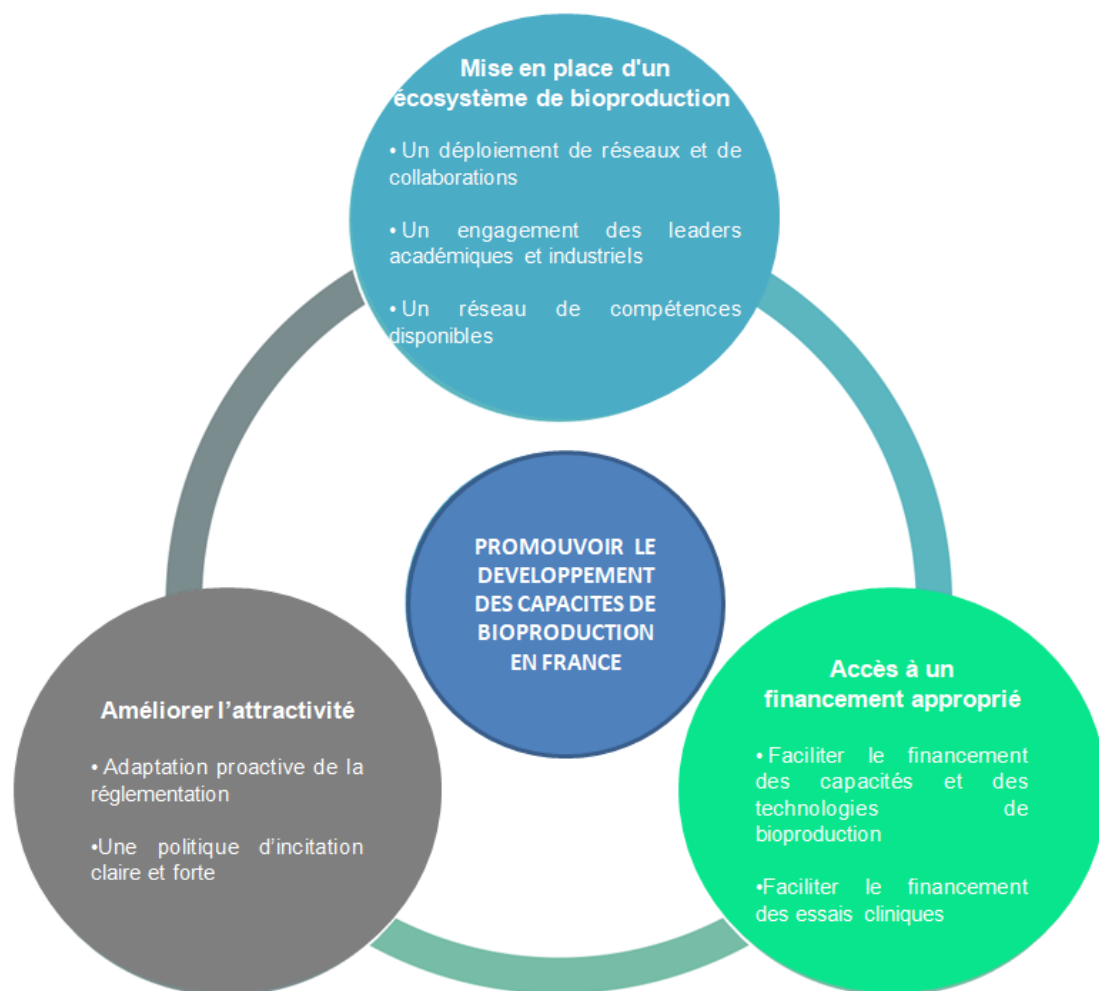


Figure 7. Les enjeux majeurs pour le développement des capacités de bioproduction en France

3. Plan innovation santé 2030

3.1 Le Contrat Stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé (CSF-ITS)

Du fait de son système de santé, la France place au cœur de ses priorités la nécessité d'accéder à des traitements à des coûts compétitifs.

À ce jour, seuls huit biomédicaments innovants - hors vaccins traditionnels- sont produits sur le territoire sur les 76 fabriqués en Europe, plaçant la France loin derrière la Suisse, l'Allemagne et l'Italie²². L'objectif est de passer de huit à vingt en 2030, de doubler les emplois de 10 000 à 20 000 personnes et de faire émerger une licorne²³, tout en accompagnant la transformation de cinq PME en ETI. En février 2019, le contrat stratégique de Filière des Industries et Technologies de Santé (CSF-ITS) est signé par plusieurs ministères, des représentants du secteur de la santé, acteurs et partenaires sociaux. Il est alors décidé de mobiliser des moyens pour renforcer et structurer le secteur de la bioproduction en France, secteur considéré comme stratégique dans les années à venir.

Ce programme, nommé Initiative Bioproduction, financé par l'Etat à hauteur de 250 millions d'euros en avril 2019, a pour ambition de faire de la France un leader dans le domaine de la bioproduction et ce en développant des technologies de rupture ce qui permettrait au pays de se différencier de la concurrence étrangère et donc renforcer son attractivité à terme.

Le périmètre du programme concerne les technologies de rupture sur toute la chaîne de valeur, allant du développement des méthodes de production des biomédicaments jusqu'à leur production et à destination de toutes les biothérapies.

²² chiffres issus de l'Usine Nouvelle, Comment la France compte rattraper son retard dans les biomédicaments

²³ Le terme licorne (de l'anglais : unicorn) est employé pour désigner une startup, principalement de la Silicon Valley, valorisée à plus d'un milliard de dollars, non cotée en bourse et non filiale d'un grand groupe.

3.2 Le Grand Défi Biomédicament

Alors que la part des biomédicaments ne cesse de croître, le gouvernement a choisi de consacrer un « Grand Défi » à la question de la production de biothérapies innovantes.

Ce programme, initié en avril 2019 et placé sous la responsabilité d'Emmanuel Dequier, accordera 30 millions d'euros sur une période de 3 ans financé par le Fonds pour l'Innovation et l'Industrie (FII). Son objectif est l'amélioration des rendements et la maîtrise des coûts de production des biomédicaments, dans le but de permettre la structuration d'une filière industrielle en France, à partir des laboratoires pharmaceutiques ou des CDMO existants.

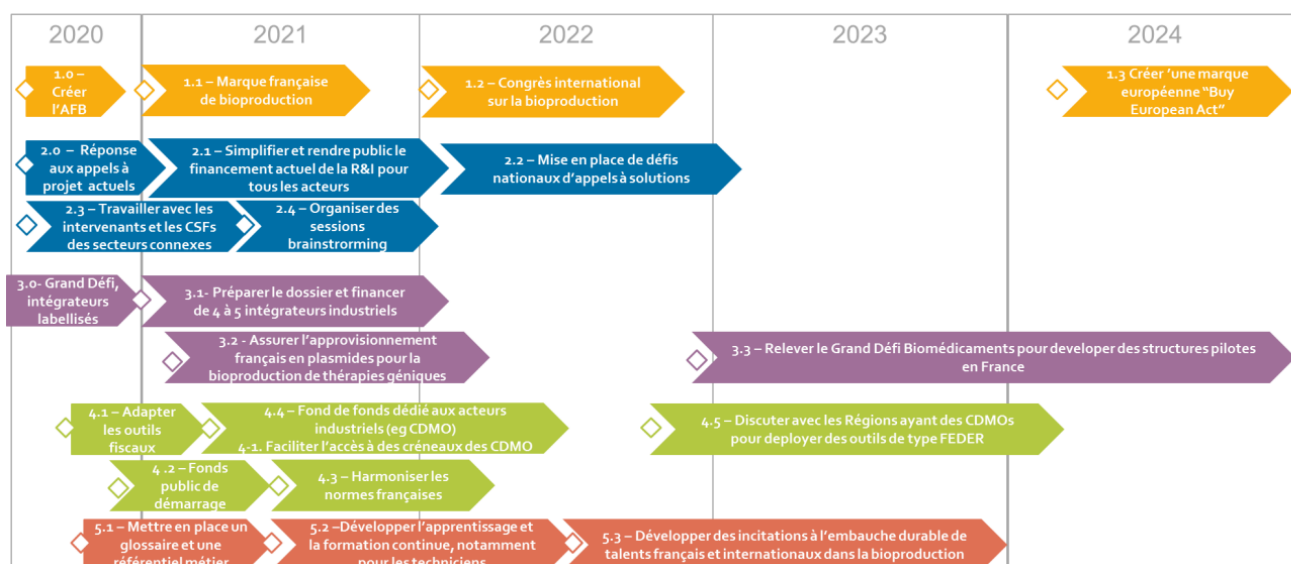


Figure 8. Plan d'action pour la mise en œuvre de la stratégie du CSF ITS projet Bioproduction.

Source : https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/05/dc_csf_bioproduction- rapport_final_pour_publication.pdf, consultée le 11/03/2023

Cette stratégie est basée sur 5 axes, détaillés ci-après.

3.2.1 Création d'Alliance France Bioproduction afin d'assurer la visibilité et l'attractivité du territoire français pour les entreprises de bioproduction

Pour développer son secteur de la bioproduction, la France peut s'appuyer sur l'excellence scientifique, clinique et industrielle de son écosystème d'innovation.

Cela nécessite toutefois la structuration de cette filière interdisciplinaire, qui réunit les secteurs publics et privés et qui est capable de concevoir, développer et tester des biothérapies. Les différents acteurs de la filière précédemment consultés dans le cadre de l'initiative bioproduction du CSF-ITS et du Grand Défi Biomédicament, décident, en décembre 2020, de s'associer ensemble et avec l'Etat français afin de créer l'Alliance France Bioproduction (AFB).

Renommée France BioLead en 2022, cette alliance est chargée de coordonner les actions des différents acteurs de la bioproduction. Elle est composée des 15 membres fondateurs suivants: Alliance Innovation Santé Nouvelle-Aquitaine (ALLIS-NA), Capgemini, CEA, Clean Biologics, Enosis Santé, France Biotech, Genopole, GTP Bioways, Inserm, LEEM, Merck, Polepharma, Sanofi, Servier et Thermo Fisher Scientific. Quant à la gouvernance de France Biolead, elle est constituée des cinq collèges suivants : l'industrie pharmaceutique et biotech, les CDMOs, les intégrateurs de solutions, le monde académique et les associations impliquées dans l'écosystème de bioproduction.

Elle définit les priorités en assurant la coordination et l'alignement entre les acteurs privés et publics, les ministères, les tutelles et les régions concernées. Elle garantit des modèles économiques efficaces dans la valorisation des innovations des PME/start-ups pour l'optimisation des processus de bioproduction. Pour ce faire, elle pourra s'appuyer sur le maillage territorial public et privé existant ainsi que sur l'ensemble des acteurs concernés par l'avenir de la filière, et devra impliquer des partenaires, tels que France Biotech.

Par ailleurs, France BioLead veillera à rester en contact étroit avec les autres comités stratégiques de filière (CSF), tels que le CSF Électronique ou le CSF Industries de la sécurité, afin de développer des technologies transversales innovantes. A noter que son démarrage a été financé par l'État à hauteur de 0,7 million sur un an.

France BioLead se déclare comme un acteur national, fédérant toute la chaîne de valeur du biomédicament tout en étant un interlocuteur sur la bioproduction auprès de l'Agence Innovation Santé, de l'Etat et des acteurs de la filière Bioproduction ainsi qu'un porte-parole de la filière bioproduction de biomédicaments innovants au niveau national et international.

3.2.2 Développer et industrialiser des innovations technologiques majeures grâce à la collaboration entre acteurs, conformément à la feuille de route du CSF.

Cet axe stratégique se concentre sur des actions visant à développer le continuum entre la recherche scientifique, clinique et industrielle avec le renforcement de l'interdisciplinarité.

Le soutien à l'innovation passe par le financement de la recherche (180 Millions d'euros en 3 à 5 ans) depuis l'émergence de technologies de rupture²⁴ jusqu'aux technologies transversales de pointe (capteurs, micro fluidique, intelligence artificielle embarquée).

Ainsi, la France pourra déployer le programme industrie 5.0 (surveillance continue pour le contrôle des bioprocédés) dans ses usines de bioproduction tout en développant des systèmes de production de biothérapies industrialisables avec des rendements accrus, afin de les rendre plus abordables.

²⁴ *une innovation de rupture est une innovation souvent technologique portant sur un produit ou un service et qui finit par remplacer une technologie dominante sur un marché.*

Les CDMO pourront participer à ces projets d'innovation, bénéficier de financements et représenter des partenaires pour la valorisation et l'exploitation des procédés de bioproduction, notamment ceux issus de PME/start-ups innovantes.

Ce soutien passera également par une flexibilité dans le financement général des appels à projets, notamment en ce qui concerne les critères d'éligibilité, les dépenses éligibles et les projets collaboratifs, compte tenu du coût de développement des bioprocédés et du manque d'acteurs industriels dans le secteur.

3.2.3 Faciliter l'industrialisation des technologies de ruptures

Animé par France BioLead, 8 intégrateurs industriels ont été sélectionnés en 2022 pour l'appel à projet « Intégrateurs Biothérapie-Bioproduction ». Cet appel à projet s'inscrit dans la stratégie d'accélération biothérapie et bioproduction de thérapies innovantes (SABB) du programme France 2030 dont le but est de faciliter le passage d'une innovation du stade du laboratoire à celui de la preuve de concept industrielle, étape indispensable pour les intégrer dans des unités de production industrielle.

Les projets sélectionnés sont donc :

- CPV (Centre de Production de Vecteurs) - intégrateur industriel Centre de Production des Vecteurs : du design de vecteurs viraux AAV (adéno-associated virus) à leur production pré-industrielle à grande échelle
- IVETH - plateforme d'expertise technologique de bioproduction, d'Ingénierie et de caractérisation des vésicules extracellulaires pour les biothérapies
- MEARY center - centre MEARY de Thérapie Cellulaire et Génique
- MTInov - bioproduction de médicaments de thérapies innovantes et biologiques par culture de cellules humaines et mammifères
- TIBH - biotechnologies industrielles pour la santé à Toulouse
- MAGENTA - bioproduction de Thérapies Cellulaire et Génique Innovante
- OBBI - Occitanie Bioproduction, Biotechnologie Integrator, plateforme de bioproduction de vésicules extracellulaires et d'organoïdes en Occitanie
- PIBT - Plateforme d'Innovation en Biothérapie de l'EFS

Ils sont la continuité des intégrateurs industriels labellisés dans le cadre du Grand Défi (MAGENTA, MTInov, centre MEARY, CPV, PIBT, TIBH). L'aide totale attribuée est de 7,5 millions d'euros. Le montant de l'aide demandée pour chaque projet doit être au maximum de 600 000 euros pour les plateformes ayant déjà bénéficiées du label « Intégrateurs industriels » du Grand Défi Biomédicament : améliorer les rendements et maîtriser les coûts de production” et de 1,5 millions d'euros pour les plateformes nouvellement labellisées pour une durée de 5 ans.

Ils auront notamment pour missions :

- d'apporter aux porteurs de projets de développement de technologies de bioproduction et de biothérapies, les compétences et outils requis pour la réalisation de leurs projets et donc favoriser les transferts technologiques vers des CDMO
- de donner l'accès à des équipements de bioproduction standards et à un environnement propice à la recherche de transformation des équipements et des procédés de bioproduction ainsi qu'au développement de prototypes
- d'être le lieu de rencontre entre les industriels demandeurs de nouvelles technologies de production et les sociétés innovantes et laboratoires académiques qui portent cette offre technologique
- d'offrir un environnement propice au développement des start-ups qui seront issue des travaux de recherche développés dans ces intégrateurs

Ainsi, TIBH, déjà labellisé dans le cadre du Grand Défi a déjà accompagné le montage d'une dizaine de projet bioproduction depuis 2020 avec 700m² disponibles pour accueillir des projets et équipes, ce qui représente environ 20-25 personnes²⁵.

De nouveaux intégrateurs pourront également être créés, en fonction des besoins de la filière.

²⁵ Intégrateur industrielle TIBH

Les pôles de compétitivité, ainsi que France Biotech, jouent un rôle important pour qu'ils soient accessibles à tous les acteurs de la filière, en fonction de leurs besoins et de leur développement.

3.2.4 Promouvoir le développement de la filière bioproduction grâce à d'ambitieux outils de financement

Afin de faciliter l'implantation d'acteurs nationaux ou internationaux sur le territoire national, il est important de simplifier les processus existants à travers 4 mesures clés pour les acteurs souhaitant relever les défis technologiques et industriels de la bioproduction en France et les producteurs de biothérapies : Les acteurs deeptech, les acteurs technologiques, les CDMO.

Ainsi, il est nécessaire de :

- D'améliorer la fiscalité française pour ces acteurs. Des réflexions ont déjà été engagées, les premières idées étant d'étendre le statut CIR aux étapes de développement des bioprocédés et de production de lots pilotes, de transposer le statut JEI à la bioproduction, ou encore de simplifier le processus d'obtention des autorisations pour la mise en place d'une nouvelle ligne de bioproduction ;
- Renforcer le tissu de start-ups technologiques en France par un fonds d'investissement pour le développement industriel dédié à la bioproduction Deeptech (100 M euros en 3 à 5 ans).
Ce fonds, organisé de manière similaire à Innobio 2, assurera la croissance des acteurs fournissant de nouvelles briques technologiques pour la bioproduction.
- Investir 1 milliard d'euros (5 à 10 ans) afin d'aider les PME productrices de biomédicaments (CDMO/entreprise de biotechnologie souhaitant investir dans sa ligne de production) à s'implanter et à se développer sur notre territoire. Ce fonds comprendra des investisseurs privés et des capital-risqueurs.
- Faciliter l'accès aux créneaux CDMO pour les start-up/PME françaises ayant des besoins en bioproduction.

3.2.5 Assurer le développement et le maintien des compétences françaises en bioproduction

Afin d'assurer la compétitivité du secteur français de la bioproduction, il est nécessaire de développer et de maintenir les compétences clés en mettant en place des programmes de formation adaptés aux futures évolutions technologiques.

Ainsi, le secteur de la bioproduction lance la création d'un projet ambitieux : le Campus numérique Biotech, financé par l'État, la région Ile-de-France, les opérateurs de compétences et les industriels.

L'ambition de cette plateforme est de fédérer les compétences et les savoir-faire en biotechnologie et en numérique afin de répondre au plus près aux besoins du développement de la filière innovante des produits biologiques du futur.

Il est également essentiel de renforcer les formations supérieures existantes, telles que les écoles d'ingénieurs ou les universités, dédiées à la bioproduction (Anticorps complexes, thérapie génique et cellulaire) et destinées aux ingénieurs, techniciens, régulateurs et évaluateurs. L'interaction entre les responsables de la formation universitaire et les entreprises doit également être encouragée.

Ainsi, en 2021, l'appel à manifestation d'intérêt : Compétence et Métiers d'Avenir (AMI-CMA) est créé avec pour objectif d'accélérer l'adaptation de formations aux besoins et compétences des nouvelles filières et des métiers d'avenir. Il est piloté par l'Agence Nationale de Recherche (ANR) ainsi que la Banque des territoires et prévoit au total 2 milliards d'euros sur 5 ans avec une moyenne de 3 levées de candidatures par an. Deux types de projets peuvent être valorisés : les diagnostics du besoin en formation et les dispositifs de formation et ce sur diverses thématiques dont la bioproduction et les biothérapies.

Cet AMI-CMA récompense plusieurs thématiques dont notamment la bioproduction et les biothérapies. En 2023, une des thématiques était "Produire en France au moins 20 biomédicaments, notamment contre les cancers, les maladies chroniques, les maladies infectieuses émergentes et développer et produire des dispositifs médicaux innovants Santé". 20 projets ont été sélectionnés dont 3 axés sur la bioproduction : BioOcc porté par l'Université Toulouse II, BIOT2@Normandie portée par l'Université

Rouen Normandie et IBES (Innovative BioHealth Education School) porté par l'Université Grenoble Alpes.

4. L'implication des régions dans l'essor de la bioproduction en France

L'essor de la bioproduction en France passe aussi par l'implication des régions qui financent des projets afin de permettre l'essor de la bioproduction en France.

4.1 Co-financement des pôles de compétitivité

4.1.1 Lyonbiopôle: le pôle de compétitivité de la région Auvergne-Rhône-Alpes

Lyonbiopôle est le pôle de compétitivité santé de la région Auvergne-Rhône-Alpes. Ce pôle est à ce jour constitué de 270 membres issus d'entreprises privées mais aussi du milieu académique ou hospitalier. L'objectif est d'accompagner ces acteurs, biotech, medtech et digital health-tech dans leurs projets d'innovation, de croissance, d'internalisation ou d'hébergement pour la construction de la médecine du futur et la mise à disposition des patients les innovations santé de demain. Il donne accès à un réseau industriel, universitaire et clinique avec, de surcroît, la mise en place d'animations scientifiques et économiques tout au long de l'année.

Ses 6 membres fondateurs sont : Sanofi Pasteur, BioMérieux, Boehringer Ingelheim Animal Health, Becton Dickinson, le CEA et la Fondation Mérieux, soit 4 entreprises privées, d'un organisme public et d'une association indépendante reconnue d'utilité publique. Pour autant, il est financé par 5 acteurs publics : La Région Auvergne-Rhône-Alpes, le Ministère de l'Economie, des Finances et de la Relance, la Métropole Grand Lyon, Grenoble-Alpes Métropole et Clermont Auvergne Métropole.

4.2. Les Contrats de Plan Etat-Région (CPER)

Les contrats de plan Etat-Région (CPER) constituent un outil de développement entre l'Etat et les régions en permettant la mise en place de projets structurants.

Une nouvelle génération de CPER a été créée pour la période 2021-2027, basée sur un nouveau cadre de dialogue entre l'Etat et les collectivités territoriales et qui repose notamment sur les principes :

- une démarche ascendante qui part des attentes et des besoins des territoires;
- un élargissement du périmètre du contrat avec de nouvelles thématiques dans le but d'accompagner les territoires dans les transitions écologiques, numériques, productives et démographiques (la santé, l'agriculture, les sports, l'éducation, la jeunesse, l'égalité femme-homme ainsi que la mer et le littoral)
- un contenu et une maquette différents en fonction des enjeux territoriaux

L'accord de partenariat, signé en septembre 2020 par le Premier Ministre et les présidents des conseils régionaux ancre durablement cette approche conjointe et coordonnée de l'Etat et des conseils régionaux et fixe un engagement minimum de 20 milliards d'euros de la part de l'Etat et 20 milliards la part des régions.

4.2.1 La région Île de France

Dans le cadre du Contrat de Plan Etat Région 2021-2027, la région Île-de-France a inscrit la santé parmi les axes prioritaires. Elle a donc co-rédigé avec Medicen une feuille de route avec un financement de près de 214 millions d'euros au service de la santé francilienne, réparti comme suit :

- 115 millions d'euros en faveur de PME et ETI de santé d'Île-de-France
- 50 millions d'euros pour faire de l'Île-de-France un pôle d'excellence en matière de bioproduction et biotechnologie
- 37 millions d'euros pour la valorisation des données de santé et l'innovation
- ainsi qu'un soutien renouvelé à l'animation des écosystèmes du secteur via Medicen, Cancer campus, Silver Valley, le centre MEARY..

Elle s'appuie sur 20 mesures réparties en 6 axes, dont certaines centrées sur la bioproduction.

Axe 1 : Consolider le tissu de PMI et ETI de santé d'Ile-de-France : relocalisation/diversification/modernisation (4 mesures au total)

Budget Région : 37 millions d'euros

Enveloppe globale : 104 millions d'euros

Mesure n°1, n°3, n°4 : Pack relance (PM'up, PM'up Covid, appel à projet relance industrie, pack relance conseil), offre de conseil pour faire de santé francilienne une smart industry, accompagnement de l'accès aux entreprises du secteur de la santé aux plateformes technologiques

Ce premier axe propose un conseil stratégique pour les PME et ETI et un soutien à l'investissement en permettant la réalisation d'un diagnostic rapide de l'entreprise, de sa situation, des impacts de la crise sanitaire sur ses activités afin d'identifier les leviers de rebond et/ou de relance et d'orienter l'entreprise vers les dispositifs de soutien les plus adaptés à ses besoins. Ce diagnostic donnera lieu à un accompagnement sur mesure, comprenant, en fonction de la maturité du projet :

- la construction d'une feuille de route basée sur les enjeux de relocalisation ou de diversification
- le fléchage vers les dispositifs existants:
 - Aide exceptionnelle : PM'up Relance avec un soutien jusqu'à 800 000 euros en subvention (mesure 1)
 - modernisation de l'entreprise avec notamment un accompagnement smart industrie et Pack IA qui pourront être financé à hauteur de 100% (mesure 3)
 - la facilitation d'accès des entreprises de la filière santé aux plateformes technologiques (mesure 4)
- une Société d'Economie Mixte²⁶ (SEM) pour assurer du portage foncier et immobilier ainsi que la proposition de sites clé en main

²⁶ Une Société d'Economie Mixte a pour objet le financement des investissements dans des opérations d'immobilier d'entreprises à l'échelle du territoire départemental ou régional

Axe 3 : Faire de l'Île-de-France une plateforme d'excellence en matière de bioproduction et de biotechnologies (2 mesures au total)

Budget Région : 27 millions d'euros

Enveloppe globale : 50 millions d'euros

Mesure n°7, n°8 : Favoriser le développement d'un tissu industriel innovant dans la bioproduction (AAP Innovation) et soutenir un projet de Campus Biotech et Digital pour faire de la région un centre mondial d'excellence, faire de l'Île-de-France un territoire d'excellence et de référence internationale en matière de recherche, de développement économique et industriel dans le domaine des biotechnologies et de la génomique (soutien Génopole)

La Région Île-de-France cherche à consolider ses atouts pour renforcer l'attractivité régionale et contribuer aux enjeux d'indépendance sanitaire et de réindustrialisation de la bioproduction. Ainsi, elle met en place :

- la tenue d'assises de la bioproduction et des biothérapies pour fédérer et structurer les initiatives régionales et s'engager dans la construction d'une stratégie ambitieuse d'industrialisation francilienne pour 2021-2026 autour des biomédicaments et de la bioproduction (mesure 7)
- l'investissement dans un projet de formation en bioproduction à travers la création d'un campus accélérateur biotech et digital à Vitry-sur-Seine (mesure 7)
- le lancement d'un appel à projet dédié pour soutenir l'innovation francilienne en bioproduction (mesure 7)

La Région a aussi pour projet de faire de son territoire un territoire d'excellence et référence internationale en matière de recherche, de développement économique et industriel dans le domaine des biotechnologies et de la génomique et ce, avec le soutien du Génopole (mesure 8)

Axe 5 : Favoriser la recherche, le transfert de technologie et la formation (7 mesures au total)

Budget Région : 7 millions d'euros

Enveloppe globale : 27 millions d'euros

Mesure n°11, n°13, n°14, n°16: Développer l'entrepreneuriat à partir des résultats de la recherche académique et de son potentiel humain à travers un programme d'accompagnement dédié, créer une aide financière à la pré-maturation pour faciliter le transfert de connaissance, résultats ou inventions issus des équipes de recherche franciliennes impliquées, en vue d'un impact économique et/ou sociétal, favoriser par un programme de sensibilisation et d'information des jeunes publics la diffusion d'une culture scientifique et une meilleure connaissance de la filière santé, accompagner les jeunes entreprises innovantes

Le transfert de technologie et la création de start-up sont peu reconnus dans le milieu académique. La Région Île-de-France souhaite apporter son soutien aux chercheurs dans leur démarches entrepreneuriales et promouvoir ces initiatives entrepreneuriales afin de mobiliser la communauté scientifique et inciter l'émergence de nouvelles initiatives. Afin de répondre à ces enjeux, la région aspire à :

- développer l'entrepreneuriat à partir des résultats de la recherche académique et de son potentiel humain, grâce à de nouvelles modalités de formation et d'accompagnement via un appel à projet dédié IFPAI "Ingénierie de formations professionnelles et d'offres d'accompagnement innovante avec la CDC (mesure 11)
- créer une aide financière à la pré-maturation pour faciliter le transfert de connaissance, résultats ou inventions issus des équipes de recherche francilienne, en vue d'un impact économique et/ou sociétal (mesure 13)
- soutenir les entreprises de santé qui portent un projet d'innovation, à tous les stades de maturité du projet (de l'idée jusqu'à la mise sur le marché) à travers les dispositifs Innov'up et Innov'up Leader PIA (mesure 16)

L'attraction de la filière est un enjeu majeur pour le développement de la filière bioproduction. C'est pourquoi la mesure 14 vise à favoriser par un programme de sensibilisation et d'information auprès des jeunes publics la diffusion d'une culture scientifique et une meilleure connaissance de la filière santé.

Axe 6 : Faire rayonner l'excellence francilienne à l'international (4 mesures au total)

Budget Région : 1,5 millions d'euros

Enveloppe globale : 4 millions d'euros

Mesure n°17, n°18, n°19, n°20: Créer une offre "one stop shop" sur mesure au service des investisseurs internationaux de la santé, lancer la première cartographie numérique intelligente de l'écosystème francilien de santé, accompagner l'établissement à Paris du siège européens du Venture Centre of Excellence et bénéficier de son impact sur les start-ups franciliennes, affirmer le leadership francilien lors des conférences internationales en santé et accueillir les événements santé internationaux en Île-de-France.

En matière de production, lorsque des opportunités d'implantation se présentent, les industriels comparent les atouts globaux d'un territoire en prenant en compte les aspects économiques, les ressources humaines mais aussi l'ensemble de la supply chain²⁷ avec notamment la présence de fournisseurs. Bien que l'Île-de-France possède un écosystème développé et d'excellence, ses atouts sont insuffisamment valorisés auprès des industriels étrangers cherchant à s'implanter en France et auprès des investisseurs qui recherchent des écosystèmes dynamiques. La Région a donc pour ambition de :

- créer un parcours sur mesure pour les industriels et investisseurs étrangers par le biais d'une offre "one stop shop", autrement nommée l'offre du guichet unique (mesure 17). L'offre du guichet unique est une technique de vente qui consiste à offrir au consommateur la possibilité de réaliser la majorité de ses achats (même de nature différente), en un même endroit.
- lancer la première cartographie numérique intelligente de l'écosystème francilien de santé (mesure 18) en données accès libre
- accompagner l'établissement à Paris du siège européen du Venture Centre of Excellence et mettre en place un programme de co-investissement pour les start-ups et les PME (mesure 19). Le Venture Centre of Excellence (VCOE) est un programme de co-investissement public-privé visant à renforcer le financement des petites et moyennes entreprises européennes du secteur de la santé. Elle met en relation des investisseurs en sciences de la vie dotés de

²⁷ la supply chain, traduisible par chaîne logistique, correspond aux différentes étapes liées à la chaîne d'approvisionnement, de l'achat des matières premières à la livraison d'un produit ou service au client

grandes capacités d'investissement (fonds de capital-risque, entreprises ou sociétés industrielles, bureaux de transfert de technologie, assureur, etc) avec des PME au moyen d'une plateforme exclusive d'intelligence artificielle qui réunit tous les membres

- affirmer le leadership francilien via des événements santé internationaux en Île-de-France et la présence à des conférences internationales en santé (mesure 20)

PARTIE 5 : Innovation - enjeu majeur de la relocalisation pour le développement de la bioproduction

Ces dernières années, la demande croissante de médicaments biotechnologiques a entraîné un besoin d'efficacité et d'efficience de la fabrication. C'est pourquoi de nombreuses entreprises de bioproduction passent d'un mode de fonctionnement discontinu à un mode de fonctionnement continu et utilisent des systèmes de production intelligents.

1. Mise en place de la production en continue vs batch

Dans l'industrie pharmaceutique, on peut classer les méthodes de production, tout principe actif confondu, en deux types : la production par lot et la production en continu.

1.1 La production en batch ou production par lot

La production par lot, aussi dite production en batch, est un procédé consistant en une séquence d'une ou de plusieurs étapes qui sont exécutées dans un ordre défini afin d'obtenir une quantité définie du produit à la fin de la séquence, ce qui constitue un lot de produit.

On peut le représenter comme suit :

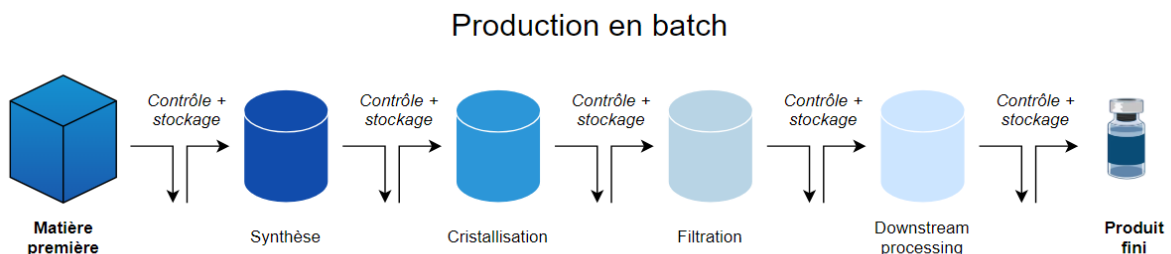


Figure 9. Schématisation de la production en batch

1.2 La production en continu

La production en continu intègre les processus de production traditionnelle par lot dans un seul système. Ceci est basé sur des technologies modernes de surveillance et de contrôle des processus.

La production est réalisée sans interruption.

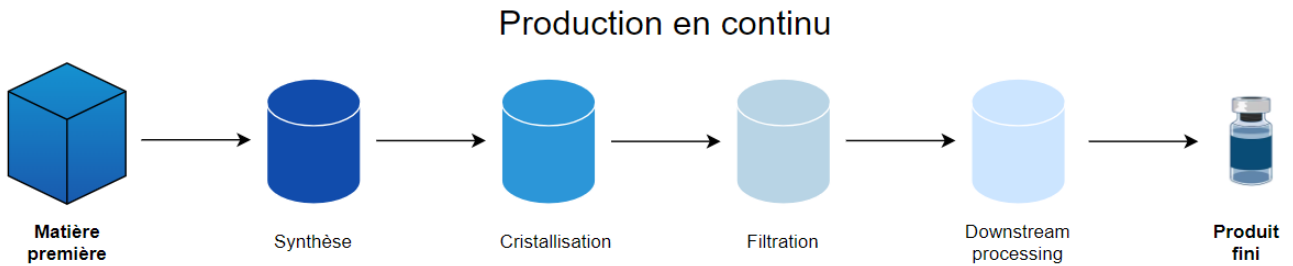


Figure 10. Schématisation de la production en continu

1.3 Production en batch vs production en continu

Les deux types de production possèdent chacune des avantages et des inconvénients.

	Production par lot	Production en continu
Description	Séquences de plusieurs étapes exécutées dans un ordre défini	Une seule unité de produit qui circule entre toutes les étapes du processus, sans rupture de temps, de substance ou de durée.
Quantités produites	Production lot par lot	Grandes quantités de production, plus de facilités pour la mise à l'échelle
Adaptabilité du process	S'adapte à différents produits	Possibilité de reconfigurer les équipements limitée. Moins de flexibilité
Coût de l'équipement	Peu élevé	Très élevé
Contrôles	Facile, à chaque fin de production de lot	Plus difficile, requiert une automatisation
Shut down time - Temps d'arrêt de production	Parfois	Rare
Main d'œuvre	Peu de main d'œuvre nécessaire	Peu de main d'œuvre nécessaire si automatisation

Tableau 3. Avantages et inconvénients de la production en batch et de la production en continu

Ainsi, dans un souci de productivité, les entreprises de production pharmaceutique se tournent de plus en plus vers la production en continu, même si cela implique de faire face à certains challenges, que ce soit des challenges techniques ou réglementaires. En effet, d'un point de vue technique, la production en continu nécessite certains contrôles ou connaissances tels que :

- impuretés et à l'élimination des produits (produits de dégradation accumulés au fil du temps, élimination des HCPs)
- sécurité virale et charge biologique
- traçabilité des matières
- stabilité de la lignée cellulaire et durée de vie au cours d'un long processus de fermentation
- Connaissance des produits et relations structurelles/fonctionnelles
- Processus, contrôle analytique, stratégie de contrôles, tests en temps réel
- Espace de conception et interactions potentielles entre les étapes
- Évaluation des changements de fabrication et de l'impact sur la qualité du produit

De plus, la production en continu étant relativement récentes, il n'y a actuellement²⁸ que peu de directives réglementaires.

2. Assurer un contrôle qualité tout au long de la production

Afin d'assurer une production efficiente, avec de grandes quantités produites, peu de pertes pour des coûts de productions faibles, il apparaît nécessaire de mettre en place une stratégie de contrôle à toutes les étapes de fabrication. Pour cela, l'industrie pharmaceutique peut utiliser 3 grands principes : le « Quality by design ; QbD » qui inclut le Process Analytical Technology (PAT), les digital twin et la data science.

²⁸ Octobre 2022

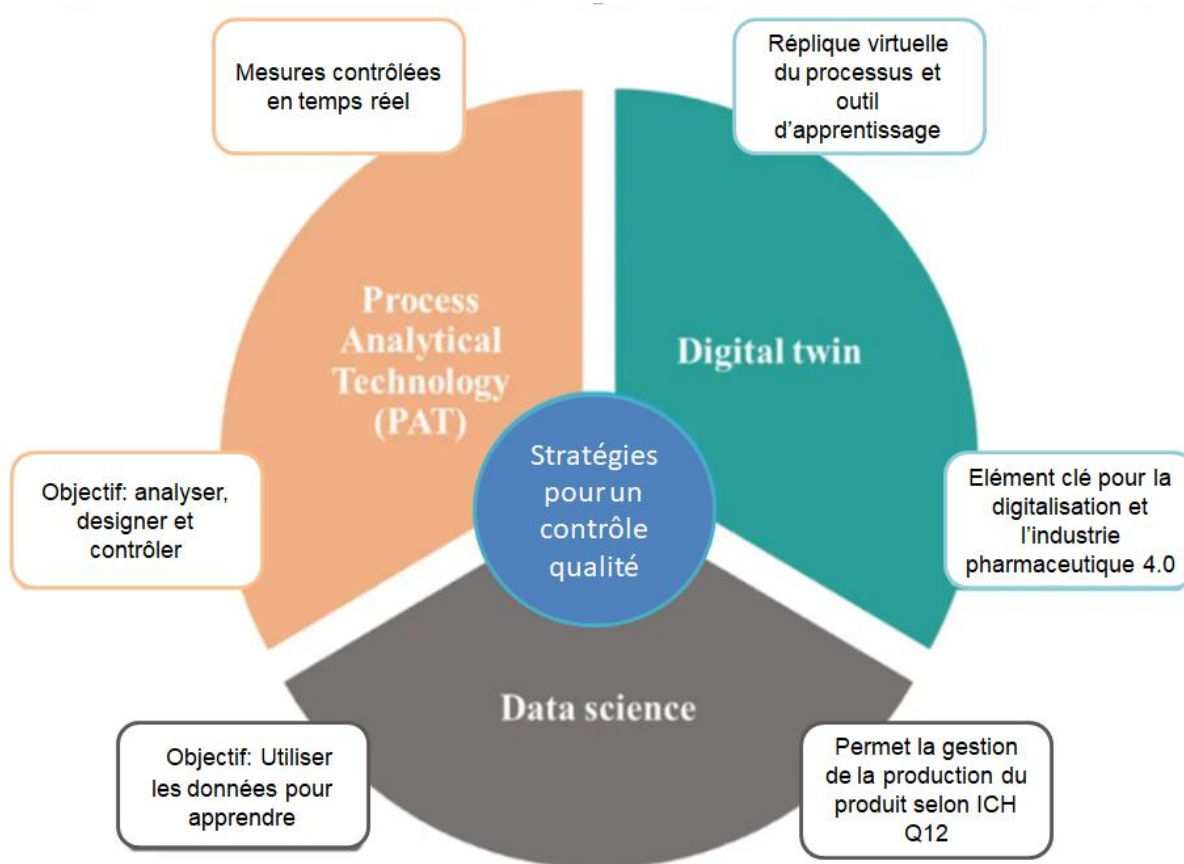


Figure 11. Rôle du process analytical technology (PAT), des digitals twins et de la data science dans l'implémentation d'une stratégie de contrôle qualité

2.1 Process analytical technology (PAT)- QbD

En 2022, afin d'encourager les industries pharmaceutiques à utiliser de nouvelles technologies et processus, la FDA rédige une charte "*Pharmaceutical cGMPs for the 21st Century: A Risk-Based Approach*"²⁹. Deux ans plus tard, un autre document est rédigé et est intitulé "*Guidance for Industry PAT - A Framework for Innovative Pharmaceutical Development, Manufacturing and Quality Assurance*"³⁰. La FDA définit le process analytical technology (PAT) comme un système pour concevoir, analyser et contrôler la production par le biais de mesure des paramètres critiques et des attributs de performances des matières premières, des produits en cours de fabrication, des processus, dans le but d'assurer la qualité du produit final.

²⁹ signifie Les Bonnes Pratiques Cliniques au 21ème siècle : une approche par les risques

³⁰ signifie Guide pour le PAT en industrie - Modèle pour le développement, la production et l'assurance qualité des produits pharmaceutiques innovants

On utilise un équipement ou de l'instrumentation afin d'analyser un attribut ou un ensemble d'attribut d'un processus. Ainsi, un équipement est en capacité d'analyser un ou plusieurs principes physiques afin de mesurer une quantité (par exemple la température) et d'envoyer un signal à une interface où il sera possible pour quelqu'un ou pour un automate de comprendre ce signal (par exemple les degrés Celsius) et d'agir en conséquence.

L'utilisation du PAT permettrait de :

- réduire le nombre de cycle de production
- prévenir les pertes
- augmenter l'automatisation et ainsi diminuer le risque d'erreur humaine
- faciliter la production en continu

En complément du PAT, en 2008, the International Conference of Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH) publie la directive Q8 pour le développement pharmaceutique. Cette directive cite le PAT comme un principe central pour la production pharmaceutique et introduit le concept de Quality by Design (QbD) aussi appelée qualité par la conception. C'est une "approche systématique du développement qui commence avec des objectifs pré-définis et souligne la nécessité de comprendre le produit et de maîtriser les procédés, basée sur une science solide et la gestion du risque qualité".³¹

2.2 Data science

La data science aussi appelée science de données est une discipline mêlant l'informatique et la modélisation pharmaceutique. Elle a pour but la construction de modèle statistiques et d'apprentissage automatique (machine learning) par l'utilisation du big data, l'IoT³² et la puissance de calcul afin d'analyser des données brutes, structurées ou non et transformer ces données en information pertinente.

³¹ ICH Q8

³² Internet des données

Le data scientist modélise ainsi le comportement d'un système à l'aide de données de surveillance et en extrait des connaissances utiles à l'aide de modèles mathématiques ou d'intelligence artificielle.

En complément d'équipements connectés, les séries temporelles et le machine learning non supervisés permettent de suivre, analyser et contrôler les processus de fabrication et les variations de paramètres critiques. Une série temporelle correspond à une évolution d'une variable conditionnée en grande partie par le temps. Le machine learning non supervisé permet le traitement des données non labellisées - il s'agit alors d'extraire des classes ou groupes d'individus (appelés cluster) présentant des caractéristiques communes.

Grâce à la datascience, l'industrie pharmaceutique peut donc mettre en place de la maintenance prédictive afin de détecter et prédire des anomalies. Ceci est un enjeu majeur afin d'améliorer la qualité tout en réduisant les frais de production et de maintenance.

2.3 Digital twin

Un digital twin ou jumeau numérique est la réplique d'un objet, d'un système ou d'un processus sous forme numérique. La technologie utilise les flux de données pour adapter la représentation en fonction de scénario d'anticipation ou pour suivre une évolution en temps réel.

Le concept d'un digital twin pour un processus ou un produit remonte à la fin des années 1960, lorsque la NASA assemble deux véhicules spatiaux identiques pour le projet Apollo. L'un des deux est utilisé pour refléter toutes les pièces et conditions de celui qui a été envoyé dans l'espace, on l'utilise donc pour simuler le comportement en temps réel de son homologue. La première définition d'un digital twin est donnée en 2002 par Michael Grives. Selon lui, un digital twin est « un ensemble de construction d'information virtuelles qui décrit entièrement un produit manufacturé physique ou réel, du niveau microatomique au niveau macro géométrique. De manière optimale, toute information qui pourrait être obtenue lors de l'inspection d'un produit manufacturé physique peut être obtenue à partir de son jumeau numérique³³ ».

³³ La revue européenne des médias et du numérique, Jumeau numérique, mai 2021

Il est généralement admis d'un digital twin complet se compose d'un élément physique, d'un élément virtuel et de communication de données automatisées entre les éléments physiques et virtuels. Idéalement, la composante numérique doit inclure toutes les informations du système qui pourraient être obtenues à partir de son homologue physique. Pour autant, dans la pratique, les digital twins sont majoritairement simplifiés ou partiels. Ces derniers utilisent un modèle numérique où la représentation numérique du système physique existe sans communication de données automatisées dans les deux sens.

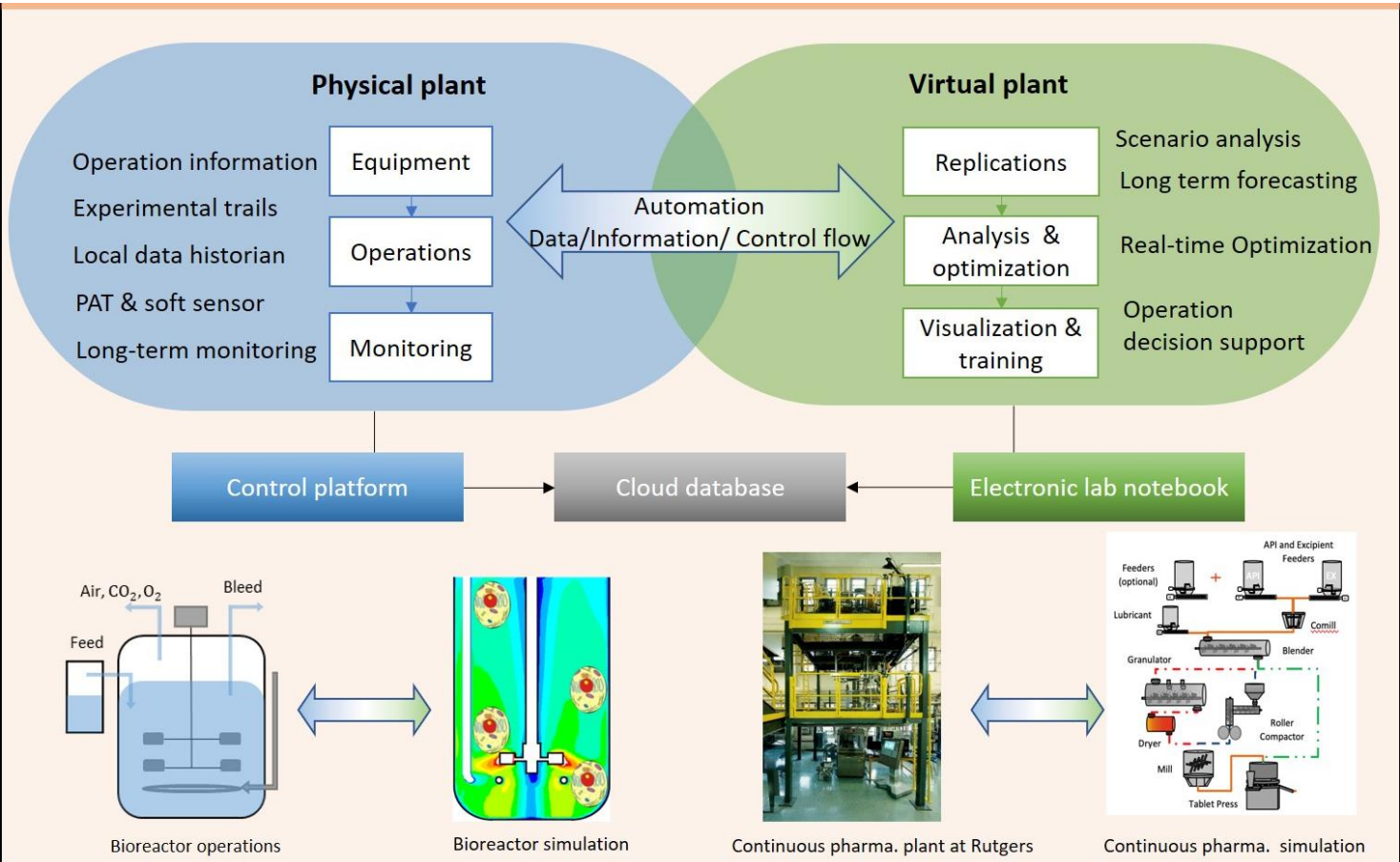


Figure 12. Schématisation d'un digital twin

Source : Chen Y, Yang O, Sampat C, Bhalode P, Ramachandran R, Ierapetritou M. *Digital Twins in Pharmaceutical and Biopharmaceutical Manufacturing: A Literature Review. Processes.* 2 sept 2020;8(9):1088.

La figure 12 illustre un digital twin complet avec la composante physique, la composante virtuelle et la communication automatisées des données entre les deux, réalisées par le biais d'un système intégré de gestion des données.

La composante physique comprend toutes les sources de données de fabrication, y compris les différents capteurs et les équipements de réseaux. La composante virtuelle doit être une représentation numérique complète du composant physique sur tous ses aspects. Les deux modèles (virtuel et physique) sont construits sur la base de connaissances antérieures, de données historiques et de données collectées en temps réel à partir des composants physiques afin d'améliorer continuellement leurs prédictions.

La plateforme de gestion des données comprend les bases de données, les protocoles de transmission des données, les données d'exploitation et les données des modèles. La plateforme prend également en charge les outils de visualisation, la prédiction des processus, l'analyse dynamique des données et l'optimisation.

L'application des digital twins dans la bioproduction nécessite une description virtuelle complète de l'usine physique au sein de la plateforme de stimulation. La simulation doit donc capturer les dynamiques importantes du processus dans chaque opération unitaire au sein d'un modèle intégré.

CONCLUSION

Suite à la pandémie du Covid-19, l'Europe prend conscience de sa dépendance vis à vis des pays de l'Asie pour l'importation des médicaments chimiques et biotechnologiques. Différents programmes sont donc lancés dans les pays afin de promouvoir la relocalisation de la production des principes actifs avec une attention particulière pour les médicaments biotechnologiques, à haute valeur ajoutée.

On peut différencier quatre types d'acteurs pour la production de médicaments biotechnologiques : les industries pharmaceutiques, les CDMO, les intégrateurs de solutions ainsi que le monde académique.

Les initiatives européennes fleurissent, chaque pays souhaitant rendre son territoire attractif pour les acteurs de la bioproduction, avec deux types de stratégies : une première consistant à la mise en place d'initiatives nationales afin de structurer le secteur et une seconde consistant à la mise en place d'une politique interne forte avec des fonds dédiés pour le développement de la bioproduction.

La France se lance aussi dans la course à la bioproduction. Historiquement producteur de vaccins, le pays fait face à de nombreuses lacunes, que ce soit en terme de capacités de bioproduction, de réglementation mais aussi de formations et de rétention de professionnels habilités. Le gouvernement implémente le « Plan Santé 2030 » avec notamment la création de France Alliance Bioproduction ayant pour objectif le développement de la filière bioproduction sur le territoire.

En complément des initiatives pays et face à la demande croissante, les acteurs de la bioproduction mettent en place des stratégies innovantes de production. C'est ainsi qu'est créée la production en continue en opposition à la formation en lot. On assiste aussi à l'utilisation de plus en plus fréquente de systèmes intelligents tels que la data science ou encore les digital twins. L'innovation est et devra être un enjeu majeur pour les acteurs de la bioproduction, cette dernière permettant de gagner en efficacité, en efficience et donc en rentabilité.

Il est donc nécessaire pour la France d'axer ses efforts sur le développement de l'innovation dans ses usines déjà construites. En effet, la France est forte de son expertise en R&D mais les découvertes sont trop peu souvent exportées dans le

monde industriel. Bien que divers dispositifs aient été mis en place, ils interviennent très tardivement dans la course à la bioproduction : une dizaine d'années séparent les initiatives européennes comme en Belgique ou au Royaume-Uni et les initiatives françaises. De plus, malgré un financement important, celui-ci se trouve dispersé entre divers organismes et de multiples appels à projets. Il serait intéressant pour le pays de mettre en place un référentiel des appels à projets passés, en cours et à venir, sur la thématique de la bioproduction, et ce regroupant tous les acteurs du financement, qu'ils soient publics (national, régional) ou privés (BPI, pôle de compétitivité). Il serait aussi intéressant de promouvoir et de former les futurs personnels de la bioproduction de manière plus appuyée dès aujourd'hui : quelques initiatives voient le jour, notamment suite à l'AMI-CMA mais il y a encore trop peu de pôles de formations sur le territoire. Un dernier axe de progression serait de rendre attractif les territoires isolés de France, ceux-ci ayant en effet la superficie nécessaire à la construction d'usines de bioproduction. En améliorant la qualité de vie, par la création de pôles commerciaux de proximité (supermarchés, restaurants, lieux de partage) et le développement d'infrastructures de transport, le recrutement et la rétention du personnel qualifié pourraient être améliorés.

La production de 20 biomédicaments sur le sol français d'ici 2030 reste un challenge intéressant, qui ne pourra être validé qu'avec la collaboration des acteurs publics et privés.

THÈSE SOUTENUE PAR : Mme Mélanie BOTHOA

TITRE : LA DÉLOCALISATION DE LA FABRICATION DES PRINCIPES ACTIFS BIOTECHNOLOGIQUES : CAUSES, CONSÉQUENCES ET RELOCALISATION SUR LE TERRITOIRE EUROPÉEN

CONCLUSION :

Suite à la pandémie du Covid-19, l'Europe prend conscience de sa dépendance vis à vis des pays de l'Asie pour l'importation des médicaments chimiques et biotechnologiques. Différents programmes sont donc lancés dans les pays afin de promouvoir la relocalisation de la production des principes actifs avec une attention particulière pour les médicaments biotechnologiques, à haute valeur ajoutée. On peut différencier quatre types d'acteurs pour la production de médicaments biotechnologiques : les industries pharmaceutiques, les CDMO, les intégrateurs de solutions ainsi que le monde académique. Les initiatives européennes fleurissent, chaque pays souhaitant rendre son territoire attractif pour les acteurs de la bioproduction, avec deux types de stratégies : une première consistant à la mise en place d'initiatives nationales afin de structurer le secteur et une seconde consistant à la mise en place d'une politique interne forte avec des fonds dédiés pour le développement de la bioproduction. La France se lance aussi dans la course à la bioproduction. Historiquement producteur de vaccins, le pays fait face à de nombreuses lacunes, que ce soit en terme de capacités de bioproduction, de réglementation mais aussi de formations et de rétention de professionnels habilités. Le gouvernement implémente le « Plan Santé 2030 » avec notamment la création de France Alliance Bioproduction ayant pour objectif le développement de la filière bioproduction sur le territoire. En complément des initiatives pays et face à la demande croissante, les acteurs de la bioproduction mettent en place des stratégies innovantes de production. C'est ainsi qu'est créée la production en continue en opposition à la formation en lot. On assiste aussi à l'utilisation de plus en plus fréquente de systèmes intelligents tels que la data science ou encore les digital twins. L'innovation est et devra être un enjeu majeur pour les acteurs de la bioproduction, cette dernière permettant de gagner en efficacité, en efficience et donc en rentabilité. Il est donc nécessaire pour la France d'axer ses efforts sur le développement de l'innovation dans ses usines déjà construites. En effet, la France est forte de son expertise en R&D mais les découvertes sont trop peu souvent exportées dans le monde industriel. Bien que divers dispositifs aient été mis en place, ils interviennent très tardivement dans la course à la bioproduction : une dizaine d'années séparent les initiatives européennes comme en Belgique ou au Royaume-Uni et les initiatives françaises. De plus, malgré un financement important, celui-ci se trouve dispersé entre divers organismes et de multiples appels à projets. Il serait intéressant pour le pays de mettre en place un référentiel des appels à projets passés, en cours et à venir, sur la thématique de la bioproduction, et ce regroupant tous les acteurs du financement, qu'ils soient publics (national, régional) ou privés (BPI, pôle de compétitivité). Il serait aussi intéressant de promouvoir et de former les futurs personnels de la bioproduction de manière plus appuyée dès aujourd'hui : quelques initiatives voient le jour, notamment suite à l'AMI-CMA mais il y a encore trop peu de pôles de formations sur le territoire. Un dernier axe de progression serait de rendre attractif les territoires isolés de France, ceux-ci ayant en effet la superficie nécessaire à la construction d'usines de bioproduction. En améliorant la qualité de vie, par la création de pôles commerciaux de proximité (supermarchés, restaurants, lieux de partage) et le développement d'infrastructures de transport, le recrutement et la rétention du personnel qualifié pourraient être améliorés. La production de 20 biomédicaments sur le sol français d'ici 2030 reste un challenge intéressant, qui ne pourra être validé qu'avec la collaboration des acteurs publics et privés.

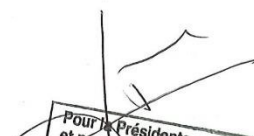
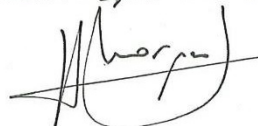
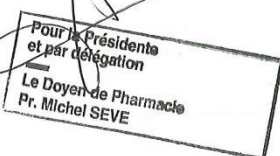
VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le :

LE DOYEN
DE L'UFR DE PHARMACIE

LE DIRECTEUR DE THESE

Pr Michel SÈVE

Dr Jean-Luc LENORMAND

Pour le Président
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Classées par ordre de citation dans le texte,

1. J.Biot, A. Benhabib, X. Ploquin. Rapport au Premier Ministre, Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels. Disponible sur : <https://www.entreprises.gouv.fr/files/files/secteurs-d-activite/industrie/industries-de-sante/rapport-biot-et-al-ruptures-medicaments.pdf>
2. Ministère de la transition écologique et solidaire. La réglementation REACh, 4 juin 2018. Disponible sur : <https://www.ecologie.gouv.fr/reglementation-reach>
3. Annales des Mines. La réglementation REACh, numéro 71, juillet 2013
4. PwC. La Chine, première industrie pharmaceutique du monde? Décembre 2019
5. Le Monde. Podcast “Médicament : comment leur délocalisation a entraîné de graves pénuries” 16 mai 2020. Disponible sur : <https://podcasts.lemonde.fr/pandemie/202005161458-medicaments-comment-leur-delocalisation-entraîne-de-graves-p>
6. Mathieu Quet, Imposture pharmaceutiques, 2018
7. Le Figaro Santé. Valsartan : de nombreux lots retirés suite à la découverte d'une autre impureté, 30 novembre 2018. Disponible sur : <https://sante.lefigaro.fr/article/valsartan-de-nouveaux-lots-retires-suite-a-la-decouverte-d-une-autre-impurete/>

8. European Medicine Agency, Update on review of recalled valsartan medicines: preliminary assessment of possible risk to patient, 02 août 2018. Disponible sur : <https://www.ema.europa.eu/en/news/update-review-recalled-valsartan-medicines-preliminary-assessment-possible-risk-patients>
9. ANSM. Risques de rupture de stock et ruptures de stock des médicaments d'intérêt thérapeutique majeur. Disponible sur : <https://data.ansm.sante.fr/ruptures>
10. Cag Gemini Engineering Podcast “What’s next: Bioproduction, une révolution pour l’avenir de la santé?” 05 avril 2023. Disponible sur : <https://open.spotify.com/episode/4mY9V5FARa8bp8Fi6K0ro9?si=770e7233a5f64698>
11. Pharmaceutiques TV. Les assises de l’Avenir, 20 Mars 2023. Disponible sur : <https://www.youtube.com/watch?v=dPzsAzcrclE>
12. Bioprocess International. Spurred by CDMO, global mammalian capacity to reach 7,500kL by 2025, 04 novembre 2021. Disponible sur : <https://bioprocessintl.com/bioprocess-insider/facilities-capacity/spurred-by-cdmos-global-mammalian-capacity-to-reach-7500kl-by-2025/#:~:text=Spurred%20by%20CDMOs%2C%20global%20mammalian%20capacity%20to%20reach%207%2C500kL%20by%202025&text=According%20to%20a%20report%2C%20almost,jump%20from%2032%25%20in%202020>
13. Bioprocess International. Bioprocessing facilities in Asia consider domestic alternatives to Western Suppliers, 04 février 2022. Disponible sur : <https://bioprocessintl.com/business/bioregions/bioprocessing-facilities-in-asia-consider-domestic-alternatives-to-western-suppliers/>
14. Bioprocess International. Demand for capacity drives China’s biomanufacturing expansion, 20 juin 2018. Disponible sur :

<https://bioprocessintl.com/business/bioregions/demand-for-capacity-drives-chinas-biomanufacturing-expansion/>

15. Conseil National de l'Industrie. CSF-ITS, Initiative technologie de rupture pour la bioproduction, rapport détaillé, novembre 2020. Disponible sur :

https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/05/dc_csf_bioproduction- rapport final pour publication.pdf

16. Essenscia, Communiqué de presse : Bioproduction en Wallonie : un nouveau site de référence à destination des investisseurs internationaux, juin 2022.

Disponible sur : <https://www.essenscia.be/fr/bioproduction-en-wallonie-un-nouveau-site-de-reference-a-destination-des-investisseurs-internationaux/>

17. Les Pôles de recherche nationaux PRN, recherche en réseau. Disponible sur :

https://www.snf.ch/SiteCollectionDocuments/nccr_brochure_f.pdf

18. LEEM. France BioLead: la filière de la bioproduction française est lancée, 07 décembre 2022. Disponible sur :

https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2021/05/dc_csf_bioproduction- rapport final pour publication.pdf

19. France.gouv. Fiche biothérapie et bioproduction V2.0. Disponible sur :

https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2022/04/cma_fiche_biotherapie_et_bioproduction_v2.pdf

20. Assemblée nationale. Proposition de résolution n° 2904 relative à la relocalisation de la fabrication des médicaments et des principes actifs pharmaceutiques en Europe, 06 mai 2020

21. LEEM. Cartographie de la bioproduction en France, janvier 2018. 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

22. LEEM. Etude sur une filière de bioproduction, novembre 2020. 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
23. Pharmaceutiques.com Actualités : un tour de France de la bioproduction, mars 2021. Disponible sur : <https://pharmaceutiques.com/actualites/entreprises/un-tour-de-france-de-la-bioproduction/>
24. LEEM. Favoriser le développement des capacités de bioproduction sur le territoire, novembre 2021
25. Gouvernement.fr, Grand Défi Biomédicament : améliorer les rendements et maîtriser le coût de production, 11 novembre 2019. Disponible sur : <https://www.gouvernement.fr/grand-defi-biomedicaments-ameliorer-les-rendements-et-maitriser-les-couts-de-production>
26. ANR, Programme France 2030, Appel à Projets “Intégrateur Biothérapie-Bioproduction”, liste des projets proposés au financement. Disponible sur : https://anr.fr/fileadmin/aap/2022/selection/2022-IBB_classement.pdf
27. Stratégie nationale d'accélération : Biothérapie et Bioproduction de thérapie innovante, 20 juin 2023. Disponible sur : <https://anr.fr/en/france-2030/call-for-proposals-details/call/60cffe6f6960f3befee132ca7ed4f2ed/>
28. La formation aux métiers de demain : un enjeu de souveraineté économique, catalogue des projets de formation financés par France 2030. Disponible sur : https://www.gouvernement.fr/sites/default/files/contenu/piece-jointe/2023/12/20231218_france2030_catalogue_formations_dispositifs_cma-compresse.pdf
29. Stratégie Smart Santé Paris Région 2020-2022. Disponible sur : <https://www.iledefrance.fr/toutes-les-actualites/smart-sante-la-strategie-regionale>

30. LyonBiopôle, site internet. Disponible sur :
<https://lyonbiopole.com/lyonbiopole/profil-de-nos-membres>
31. MSD. Continuous manufacturing in biologics adoption and regulatory engagement. Disponible sur : https://www.casss.org/docs/default-source/cmc-strategy-forum-europe/2022-cmc-europe-speaker-presentations/nita-ana-silvia-msd-2022.pdf?sfvrsn=6f8c3afd_6
32. S. Anurag and all. Perspectives on Process Analytical Technology, mai 2022. Disponible sur : <https://www.biopharminternational.com/view/perspectives-on-process-analytical-technology>
33. BioprocessInternational. Multivariate data-driven modeling for continued process verification, octobre 2021. Disponible sur :
<https://bioprocessintl.com/manufacturing/process-monitoring-and-controls/mvda-models-for-continued-process-verification/>
34. Assystem. La data science au service de la performance industrielle. Disponible sur : <https://www.assystem.com/fr/publications/data-science-performance-industrielle/>
35. Y. Chen and all. Digital Twin in Pharmaceutical and Biopharmaceutical manufacturing: a literature review, 02 septembre 2020. Disponible sur :
<https://www.mdpi.com/2227-9717/8/9/1088#>
36. J. Thomas. The digital twin movement in pharma, how digital as twin modeling accelerates process development, novembre 2021. Disponible sur :
<https://www.pharmamanufacturing.com/development/process-development/article/11290122/the-digital-twin-movement-in-pharma>

RÉSUMÉ

Au cours des années 1990, les industries pharmaceutiques font le choix de délocaliser leurs unités de production faisant face à des contraintes sanitaires et environnementales en Europe et ce, dans un contexte de pression des prix. La production de principes actifs se trouve alors principalement localisée en Chine et en Inde, rendant les pays européens dépendant des exportations et entraînant donc des ruptures de plus en plus importantes et fréquentes.

Cette dépendance est d'autant plus mise en exergue au cours de la pandémie du Covid-19 en 2020. En effet, au cours de la pandémie, les pays ont été confinés, la production freinée et les exportations suspendues.

A la sortie de cette crise, l'Europe souhaite donc réaffirmer sa souveraineté européenne en promouvant la relocalisation de la production de principes actifs sur le territoire. Un médicament en développement sur deux étant un médicament biotechnologique en 2022, c'est tout naturellement que les pays européens se lancent dans la course à la bioproduction. Deux types de stratégies émergent : une première avec la mise en place d'initiatives nationales afin de structurer le secteur et une seconde consistant à la mise en place d'une politique interne forte avec des fonds dédiés pour le développement de la bioproduction.

Quant à la France, le pays a des lacunes certaines dans le domaine de la bioproduction, que ce soit en termes de capacités de production, de réglementation ou de formation et de rétention de professionnels habilités. En 2020, le LEEM propose donc au gouvernement des lignes directrices afin de développer l'expertise du pays dans la bioproduction. La même année, le gouvernement français met en place le Plan Santé 2030 avec la création d'Alliance France Bioproduction afin de promouvoir la filière bioproduction.

En complément des initiatives pays et face à la demande croissante, les acteurs de la bioproduction mettent en place des stratégies innovantes de production. C'est ainsi qu'est créée la production en continue en opposition à la production par lot. On assiste aussi à l'utilisation de plus en plus fréquente de systèmes intelligents tels que la data science ou encore les digitaux twins. L'innovation est et doit être un enjeu majeur pour les acteurs de la bioproduction, cette dernière permettant de gagner en efficacité, en efficience et donc en rentabilité.



Serment de Galien



« En présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples, je jure :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».