

BIOPRODUCTION DANS LE DOMAINE DE LA SANTÉ

Série « Écosystèmes industriels critiques pour 2035-2050 et technologies sous-jacentes »

À propos de la série « Écosystèmes industriels critiques pour 2035-2050 et technologies sous-jacentes » : issus du séminaire 2024 de l'Académie des technologies, les avis de cette collection proposent une liste (non exhaustive) des technologies et écosystèmes industriels à développer dès maintenant, pour assurer à la France (et l'Europe) la réindustrialisation, la souveraineté et la décarbonation de son économie à l'horizon 2035-2050.

En bref

L'objectif de la bioproduction dans le domaine de la santé est de concevoir et fournir des biomédicaments, c'est-à-dire des médicaments issus d'une source vivante : organisme, cellule ou amas de cellules. Si la France est performante en recherche (effort à maintenir) et doit la valoriser, l'étape de l'industrialisation reste critique. L'État doit aider à fédérer les acteurs publics et privés, mais n'a pas vocation à financer l'industrialisation. Même si toutes les opportunités d'industrialisation dans notre pays étaient favorisées, certaines productions se feront en dehors de la France ; les acteurs français devront s'y associer pour capter une partie de la plus-value créée par la recherche nationale.

1. Face aux grands enjeux du XXI^e siècle

La bioproduction est le domaine des technologies du vivant qui vise à produire par voie biologique des composés chimiques à haute valeur ajoutée, médicaments, matériaux, carburants, aliments et cosmétiques. Dans le domaine de la santé, l'objectif de la bioproduction est de concevoir et fournir des biomédicaments, c'est-à-dire des médicaments issus d'une source vivante : organisme, cellule ou amas de cellules. Il existe des biomédicaments dans de nombreuses catégories pharmaceutiques comme les anticorps, vaccins, hormones, protéines recombinantes ainsi que les thérapies génique, cellulaire et tissulaire.

En santé humaine, une tendance lourde est l'augmentation de la part des biomédicaments dans l'arsenal pharmaceutique. Aujourd'hui, presque un médicament sur deux en développement est un biomédicament. D'ici à 2030, le marché global des biomédicaments va doubler pour atteindre environ 40% du total des produits pharmaceutiques¹.

Cette bioproduction dans le domaine de la santé répond ou fait face à différents enjeux :

- **Climat** : l'approche conventionnelle consiste à produire les médicaments par synthèse chimique souvent pétrosourcée. Par contraste, les bioproduits sont généralement biosourcés par la valorisation non alimentaire de matières premières renouvelables. La bioproduction participe donc à la transition vers un monde moins dépendant du pétrole ;
- **Souveraineté** : la France dépend à 95% des importations pour ses biomédicaments. Elle ne produisait vers 2020 que cinq biomédicaments sur les 76 commercialisés en Europe ;
- **Inégalités** : les biomédicaments sont beaucoup plus coûteux que les autres (10 k€ à 3 M€ par an et par patient), notamment parce qu'à coûts de R&D équivalents, il y aura moins de patients traités ; ce qui amène des problématiques aiguës d'accessibilité aux thérapies. Plus positif est le fait que les biothérapies permettent techniquement de s'adresser aux maladies rares.

2. Le positionnement mondial de la France et de l'Europe

L'industrie pharmaceutique est un poids-lourd de l'activité économique dans les pays développés. En France en 2022, elle pesait 106 000 emplois directs², pour un chiffre d'affaires de 73 Mds€. La France fut l'un des plus puissants producteurs pharmaceutiques dans le monde, mais son parc industriel a vieilli et elle n'a pas pris suffisamment tôt et activement le tournant de la bioproduction, ce qui explique partiellement son recul global. À cette date, notre pays ne compte qu'une seule entreprise dans le top 20 des plus grosses entreprises mondiales de l'industrie pharmaceutique (Sanofi, 6e). Concernant les biomédicaments, la France est le quatrième producteur européen, loin derrière l'Allemagne, l'Italie et la Suisse.

En France, la situation industrielle actuelle reste « instable » dans le domaine des biothérapies. Compte tenu des coûts supérieurs par rapport à des pays comme l'Inde ou la Chine³, la multinationale française Sanofi (CA : 46,6 Md€), reste réticente à produire ses biothérapies dans notre pays. Elle y maintient toutefois une partie de ses outils industriels dans le domaine des vaccins. Enfin le Groupe Servier (CA : 4,87 Md€), deuxième laboratoire français, effectue des recherches dans le domaine de l'immuno-inflammation dont il cherche à faire un futur axe de croissance. Pour cela, ce groupe investit actuellement 75 M€ sur son site de Gidy (45) dans un nouveau bâtiment pour la production de

¹ Les chiffres de ce document sont issus de Annales des Mines- Réalités industrielles, « Biothérapies et bioproductions », 2023/4 Novembre 2023, https://www.annales.org/ri/2023/ri_novembre_2023.html

² Leem, "Emploi et recrutement", décembre 2023, voir <https://www.leem.org/sites/default/files/2023-12/DP%20conf%C3%A9rence%20emploi%20-%20industrialisation%20LEEM%20-%2006122023%20-%20VF.pdf>

³ Le coût du travail ne peut être négligé en raison du grand nombre d'employés. Le coût de l'énergie n'est pas négligeable non plus pour certains anciens procédés chimiques "stoechiométriques" plutôt que catalytiques.

biomédicaments. À noter que l'État s'est fortement impliqué dans la reprise par le groupe SEQENS de l'unité de Bioproduction Cell4Cure, précédemment rachetée par le suisse Novartis au Laboratoire Français des Biotechnologies.

La prise de conscience du retard croissant du pays dans ce domaine a produit des initiatives, les plus récentes au plan national étant le PEPR⁴ BBTI (Biothérapies et bioproduction de thérapies innovantes, 2023) et la filière France Biolead (fin 2022)⁵ visant à doubler d'ici 2030 la part de biomédicaments et le nombre d'emplois (actuellement estimé à 10 000) du secteur. Cet effort exige la mise en synergie de recherches fondamentales et appliquées avec le pan industriel concerné, afin de constituer l'ensemble des chaînes de valeur de la bioproduction.

On peut résumer le positionnement français comme suit :

- en matière de R&D, la France est au niveau mondial et devrait le rester grâce aux dernières initiatives mentionnées plus haut – le niveau européen peut être utile, mais la France a les atouts pour s'en sortir seule ;
- en revanche, comme sur la plupart des autres secteurs, la phase d'industrialisation pose problème, par manque de capitaux (notamment, parce que PME et jeunes pousses européennes sont directement en compétition pour les financements avec les jeunes pousses chinoises). Vu que ce défaut ne peut être comblé directement par l'État qui n'a pas vocation à investir les sommes en jeu, une posture maximaliste pour une industrialisation systématique en France est vouée à l'échec ; il faudra valoriser au mieux notre R&D (stratégie de brevets par ex.), et jouer la carte européenne pour l'industrialisation.

3. Les technologies clefs à horizon 2035-2050

La France peut se positionner sur l'ensemble des technologies clefs, au moins pour la recherche :

- La biologie de synthèse⁶ offre des concepts et des outils très performants pour la phase amont de conception, construction et caractérisation de protéines et de cellules productrices, susceptibles d'engendrer une baisse des coûts (même si ce n'est pas la phase la plus coûteuse, face notamment à la phase d'essais cliniques) et une optimisation des biomédicaments. La France dispose de petites sociétés privées performantes avec un bon potentiel. Elle est en capacité de maîtriser l'ensemble des briques de ce domaine ;
- L'auto-régulation et l'automatisation des procédés (via la miniaturisation) seront généralisées depuis le cas bien maîtrisé des anticorps (20 ans de recul) vers les autres types de bioproduits. La France demeure dans le peloton de tête et dispose d'un bon potentiel sur tout le spectre, même si l'extrapolation de cas maîtrisés vers des cas non maîtrisés peut rester un enjeu ;
- Les organoïdes thérapeutiques (petits amas de cellules productrices) seront amenés à jouer un rôle croissant en thérapie cellulaire, mais aussi en permettant de limiter l'expérimentation animale, et surtout en abaissant les coûts des essais cliniques. Leurs développements sont fortement soutenus par la FDA⁷ états-unienne. Il y a du savoir-faire en France, même s'il est là encore plutôt académique.

⁴ Programmes et équipements prioritaires de recherche, voir <https://anr.fr/en/france-2030/programmes-et-equipements-prioritaires-de-recherche/>

⁵ <https://www.france-biolead.fr/>

⁶ « Domaine émergent dont l'ambition est d'élaborer de nouveaux systèmes inspirés des circuits métaboliques naturels. Elle combine ainsi la biologie avec les principes de l'ingénierie, cela afin de concevoir rationnellement et de construire, à l'instar de l'électronique, des circuits biochimiques à partir de composants standardisés et interchangeables », voir <https://lejournel.cnr.fr/billets/labc-de-la-biologie-de-synthese>.

⁷ Food and Drug Administration, USA.

4. Les recommandations de l'Académie des technologies

- L'État a récemment organisé et financé des initiatives comme la filière fédérative France Biolead et le PEPR BBTI. Ceci devrait permettre d'alimenter la recherche académique et les bas TRL⁸, ainsi que leurs collaborations avec l'industrie. L'État a joué son rôle de soutien à la recherche, et doit continuer à le faire ;
- Au regard des investissements massifs requis pour la mise au point des procédés industriels de bioproduction (chacun en moyenne coûtant 2 Md€ sur douze ans), il sera essentiel de mobiliser au plus tôt les grands comptes et les acteurs capitalistiques. Ces derniers, contrairement aux grandes firmes pharmaceutiques, sont plutôt habitués à des retours sur investissements sur six ans, pour assurer la transition vers les hauts TRL et la mise en bioproduction. L'État doit aider à fédérer les acteurs publics et privés, mais n'a pas vocation à apporter l'argent nécessaire pour l'industrialisation. Même s'il s'agira de favoriser toutes les opportunités, il faudra s'attendre à ce que de nombreuses productions se fassent en dehors de la France ; les acteurs français doivent s'y associer pour capter une partie de la plus-value créée par la recherche nationale ;
- Réduire le poids et les délais de traitement des dossiers par les instances réglementaires françaises (ANSM) libèrerait l'innovation sur sol français, alors qu'actuellement de nombreuses entreprises de biothérapies se sont installées en Belgique parce que le délai maximum de réponse de l'Agence du médicament y est de 2 mois ;
- Les pouvoirs publics doivent se pencher sur les conditions du meilleur accès aux très coûteux biomédicaments, en sachant que des raisons budgétaires risquent de rendre impossible la généralisation de leur usage.

Auteur principal (liens d'intérêts en relation avec le thème, le cas échéant) : François Képès (aucun lien depuis plus de 5 ans). L'auteur remercie Alain Cadix, Pierre Monsan, Bruno Stoufflet et Thierry Weil pour leurs relectures attentives.

La déontologie académique exige que tout contributeur à l'élaboration d'un rapport n'apporte au collectif que sa seule expertise, en se gardant de promouvoir tout intérêt personnel, institutionnel ou corporatiste. L'indépendance de nos positions est assurée par le caractère collectif de nos travaux. Ce document a été validé par l'Académie des Technologies selon la procédure disponible sur le site de l'Académie.

⁸ Technology Readiness Levels, qui mesure la maturité d'une technologie. Voir par exemple [le site de l'INPI](#).