

PAR MARC-OLIVIER BÉVIERRE (85)



président d'*X-Biotech*,  
responsable de  
l'activité Santé du  
cabinet *CEPTON*  
*Stratégies*

# La **bioproduction** « fine », activité stratégique

ET MARC LE BOZEC



directeur financier  
de *Collectis*

La bioproduction « fine » est une spécialité dont le développement s'est accéléré récemment avec l'apparition de nouveaux médicaments issus des biotechnologies, et le marché pour ces produits, qui se monte actuellement à 70 Mds \$, est et restera probablement dominé par des acteurs de grande taille (laboratoires pharmaceutiques).

Avec ces nouveaux médicaments, l'activité de production devient stratégique, car elle ne peut plus être dissociée du produit final. Il est donc à prévoir que les grands laboratoires garderont cette activité en interne à long terme, contrairement à la production des petites molécules chimiques, qui est de plus en plus externalisée.

La bioproduction « fine » est l'industrie des composés biologiques complexes, produits en petites quantités, entrant dans la fabrication de médicaments issus des biotechnologies. Elle est essentiellement composée de deux grandes classes de produits : les protéines recombinantes (érythropoïétines ou EPO, hormones) ; les anticorps monoclonaux, classe plus récente et en fort développement.

Tiré par une demande croissante pour ce type de produits, le marché de la bioproduction fine est en croissance forte et régulière (10 à 15 % par an) : il représente en chiffre d'affaires 50 milliards de US dollars pour les protéines recombinantes et 15 à 20 milliards pour les anticorps monoclonaux.

## Deux procédés dominent le marché

Les procédés utilisés pour produire ces substances sont de deux types :

- les procédés nécessitant des transformations complexes (pour les experts, des glycosylations ou des modifications post-traduc-

tionnelles) utilisent des lignées de cellules de mammifères<sup>1</sup>. Ces procédés à très haute valeur ajoutée représentent actuellement 80 % du chiffre d'affaires ;

- les procédés plus classiques, qui utilisent des bactéries<sup>2</sup>, sont connus depuis plus longtemps mais n'ont pas les possibilités des méthodes précédentes. Ils représentent environ 20 % du chiffre d'affaires.

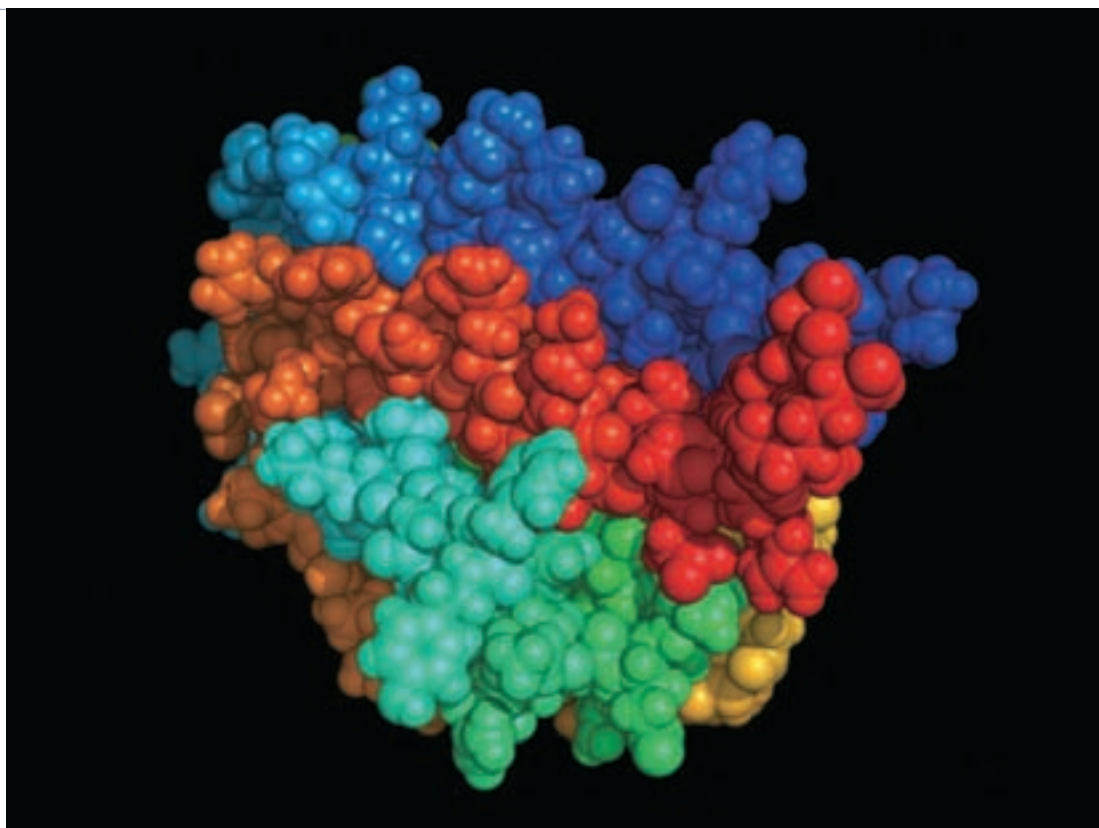
Les acteurs de ce marché sont pour une très grande partie les grands laboratoires pharmaceutiques et biopharmaceutiques tels Genentech, Amgen, Genzyme, Wyeth, Boehringer Ingelheim, Roche, Novartis, GSK. Ces entreprises représentent à elles seules 85 % du marché.

Le reste du marché est occupé par des Contract Manufacturing Organizations (CMOs), dont Lonza et DSM sont les principaux représentants.

## Un avenir lié à la forte demande en nouveaux médicaments

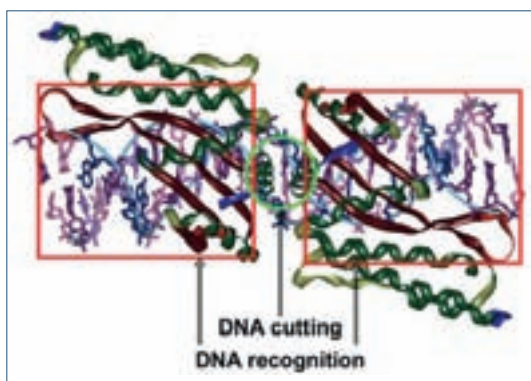
L'avenir de la bioproduction est très prometteur : une proportion de plus en plus grande des médicaments de demain sera issue de ces procédés. De nouvelles classes viennent encore renforcer la demande : les ARN interférents, dont le mode d'action tout à fait nouveau en fait une classe très étudiée en ce moment, et les méganucléases, développées par Collectis, pour ne citer que ces deux exemples.

Concernant l'amélioration des procédés eux-mêmes, le champ est encore très ouvert, car de nombreux progrès restent à faire. L'étape de purification du produit final, notamment, qui suit celle de la synthèse proprement dite, pose de nombreux problèmes techniques et représente l'essentiel du coût de production. De nouvelles technologies émergent, mais ce domaine reste encore largement empirique, et aux mains de quelques « experts », au savoir-faire encore peu formalisé et donc difficile à transmettre.



© CELLECTIS

L'érythropoïétine.



Une méganucléase.

## Un maillon stratégique de la chaîne de valeur

Contrairement à ce qui se passe avec les molécules chimiques classiques, pour lesquelles la fabrication n'est en général pas stratégique, les biomédicaments, eux, sont entièrement déterminés par le procédé de production lui-même.

Cela a deux conséquences importantes :

- les biomédicaments sont très difficilement copiables par des génériqueurs, et les coûts de développement et d'enregistrement pour eux sont considérablement plus élevés ;
- l'activité de production devient un maillon stratégique pour le laboratoire inventeur et la sous-traitance de cette activité – contrairement aux petites molécules chimiques – est peu probable, même à long terme.

Mais l'avenir de la bioproduction est d'autant plus prometteur que, non seulement la demande va fortement augmenter dans les années suivantes, mais aussi parce que, contrairement à la production chimique classique, elle devient un élément clé de la chaîne de valeur des futurs médicaments.

La montée en puissance des molécules biologiques complexes est un tournant important dans l'histoire de la production pharmaceutique, car elle remet l'activité de production au cœur de la valeur ajoutée du médicament.

Elle pose également un certain nombre de défis technologiques majeurs, dont la résolution n'est pas évidente et va nécessiter des efforts de recherche au moins aussi importants que ceux qui seront nécessaires pour découvrir de nouvelles substances actives. ■

1. La principale ligne de cellule utilisée est la CHO (Chinese Hamster Ovarian Cell), produite par le hamster.

2. Essentiellement E. coli.

## Pour en savoir plus

Genetic Engineering News :  
<http://www.genengnews.com>

Bioprocess :  
<http://www.bioprocessintl.com>

*L'étape de purification représente l'essentiel du coût de production*