



PLAN COMPÉTENCES **BIOTECH / INNOVATIONS** **SANTÉ 2020**

PLAN COMPÉTENCES
BIOTECH / INNOVATIONS
SANTÉ 2020

Septembre 2016



INTRODUCTION

L'engagement du LEEM en faveur d'un **Plan Compétences Biotech** permet d'accompagner les mutations structurelles de l'industrie des Biotechnologies. AEC Partners accompagne le LEEM dans la réalisation du **Plan Compétences Biotech** depuis 2005.

Le plan 2020 est le troisième plan et vise à actualiser et enrichir le plan précédent, ainsi qu'à élargir son périmètre à d'autres innovations Santé comme les solutions multitechnologiques de Santé.

Ce **Plan Compétences Biotech / Innovations Santé** a trois objectifs :

1. donner une vision de l'évolution des Biotechnologies et des innovations en Santé, et définir l'employabilité en France ;
2. identifier les métiers/compétences qui seront critiques pour la réussite des entreprises de Biotechnologies et d'innovation en Santé en France dans les 5 ans à venir ;
3. définir les axes prioritaires d'action pour soutenir l'évolution des métiers/compétences et ainsi renforcer la compétitivité de la France dans le secteur des Biotechnologies/Innovations Santé.

SOMMAIRE

Introduction	5
--------------------	---

1. La position de la France sur les Biotechnologies santé : une expertise et un capital humain prometteurs à développer davantage	8
--	----------

- Les entreprises de Biotechnologie en France : un poids économique croissant
- La position de la France dans les Biotechnologies : des acquis à consolider pour améliorer son attractivité

2. Les besoins en métiers et compétences sont conditionnés par trois facteurs d'évolution.....	11
---	-----------

3. Dix grandes familles de Biotech/Innovations Santé vont évoluer d'ici 2020, et impacteront les besoins en métiers et compétences en France	12
---	-----------

- Les dix grandes familles de Biotech/Innovations Santé seront à l'origine des thérapies de demain, et leurs évolutions auront des implications sur l'ensemble de la chaîne de développement des nouveaux produits
- Les dix familles de Biotech/Innovations Santé ont des niveaux de maturité différents, et se caractérisent par des dynamiques de progrès scientifique et un positionnement de la France spécifiques

4. Le développement des 10 familles de Biotech / Innovations en Santé suscitera de nouveaux besoins transverses en métiers et compétences, et d'autres plus spécifiques à chaque profil d'entreprise39

- Les nouvelles approches R&D et de production industrielle suscitent de nouveaux besoins en matière de métiers et compétences
- Des tendances transverses à l'ensemble des entreprises de Biotechnologie se dégagent
- Chaque profil d'entreprise doit faire face à des enjeux propres, et donc mobiliser des compétences précises pour y répondre

5. Plan d'action47

Annexes52

- Annexe 1 : Les référentiels métiers R&D
- Annexe 2 : Les référentiels métiers bioproduction
- Annexe 3 : Méthodologie détaillée de l'étude
- Annexe 4 : Experts impliqués et équipe projet mobilisée

1.

LA POSITION DE LA FRANCE SUR LES BIOTECHNOLOGIES SANTÉ : UNE EXPERTISE ET UN CAPITAL HUMAIN PROMETTEURS À DÉVELOPPER D'AVANTAGE

LES ENTREPRISES DE BIOTECHNOLOGIE EN FRANCE : UN POIDS ÉCONOMIQUE CROISSANT

Le nombre des entreprises de Biotechnologies Santé présentes en France en **2014** était de **521**, contre **498** en **2010**. Cette croissance du nombre d'entreprises témoigne d'un secteur relativement dynamique, marqué par les faits suivants⁽¹⁾ :

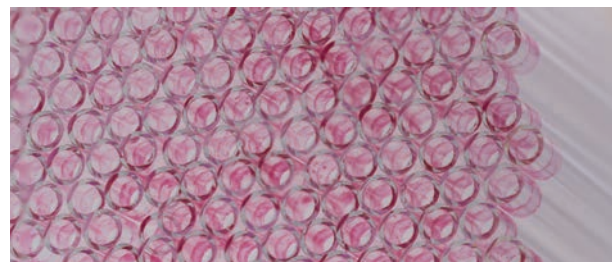
- ▶ un tissu composé d'une majorité de *start-ups* et de PME, pour 49 % et 38 % respectivement et de grands groupes pour 13 % ;
- ▶ une répartition sur deux aires thérapeutiques majeures représentant environ la moitié des aires thérapeutiques adressées par les entreprises (oncologie-hématologie : 32 %, infectiologie : 16 %) ;
- ▶ une spécialisation quasi-exclusive sur la Santé humaine (95 % des entreprises) avec une très petite minorité d'entreprises (5 %) spécialisées en Santé animale ;

- ▶ une majorité d'entreprises dédiées à la production de produits (55 %), et notamment de produits thérapeutiques contre 28 % d'entreprises de services comme les CRO*, les CMO** ou les entreprises de bioinformatique, et 17 % d'entreprises « mixtes » produits et services ;
- ▶ un chiffre d'affaires total hors grands laboratoires pharmaceutiques de 2,8 Mds en 2013, en hausse de 18 % par rapport à 2010.

(1) Sources :
Les Biotechnologies
de Santé en France –
Le rapport du Comité
de Santé Biotech
du LEEM, édition 2014
– Erdyn.

* CRO : *Contract
Research
Organization*.

** CMO : *Contract
Manufacturing
Organization*.



LES ENTREPRISES DE BIOTECHNOLOGIES EN FRANCE EN QUELQUES CHIFFRES

Sources : Les biotechnologies de santé en France. Le rapport du comité Biotech de santé du LEEM Édition 2014. Erdyn. Infographie AEC Partners

2014



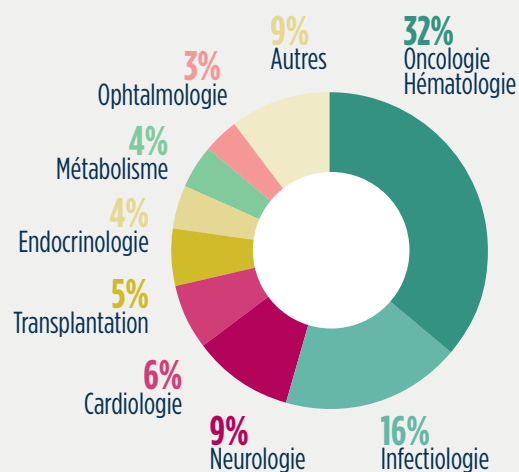
SANTÉ HUMAINE
95 % DES ENTREPRISES



SANTÉ ANIMALE
23 ENTREPRISES



AIRES THÉRAPEUTIQUES D'INTÉRÊT



69 GRANDS GROUPES
(>250 SALARIÉS)
DONT 38 (> 5 000)



197 PME
(>10 SALARIÉS)



255 START UP

288 entreprises
de « produits »

270 PRODUITS THÉRAPEUTIQUES

99 PRODUITS DE DIAGNOSTIC

92 PRODUITS POUR LA RECHERCHE

(Note : les entreprises peuvent développer différents produits)

147 entreprises
de services

86 entreprises
« mixtes »
(PRODUITS + SERVICES)

CRO
193
entreprises

CMO
23
entreprises

BIO-INFO*
32
entreprises

*Bio-informatique

BIOTECHNOLOGIES EN FRANCE COMPARAISON AVEC LES AUTRES PAYS EUROPÉENS

Sources : Les biotechnologies de santé en France. Le rapport du comité Biotech de santé du LEEM Edition 2014. Erdyn Beyond Borders 2015, Ernst&Young ; FranceBiotech, Infographie AEC Partners

NOMBRE D'ENTREPRISES BIOTECH
(hors grands laboratoires pharmaceutiques)

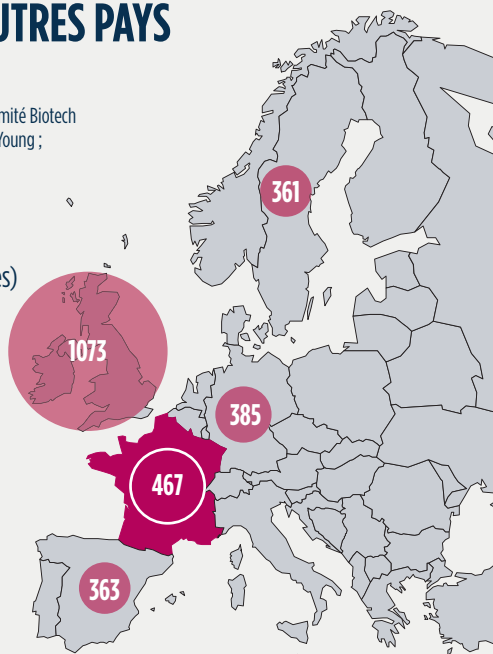
 Royaume-Uni :
1073 entreprises (26 900 emplois)

 France :
467 entreprises (33 000 emplois)

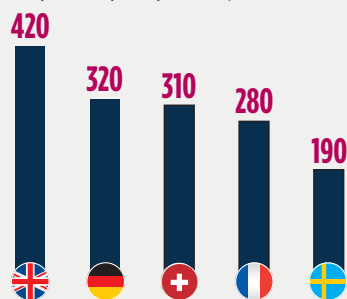
 Allemagne :
385 entreprises (36 000 emplois)

 Espagne :
363 entreprises (24 121 emplois)

 Suède :
361 entreprises (8 739 emplois)



NOMBRE DE PRODUITS THÉRAPEUTIQUES EN DÉVELOPPEMENT
(2012 : de préclinique à phase III)



7^e pays
en termes
de chiffre d'affaires
généré par
les biotechnologies
en santé

LA POSITION DE LA FRANCE DANS LES BIOTECHNOLOGIES : DES ACQUIS À CONSOLIDER POUR AMÉLIORER SON ATTRACTIVITÉ

Bien que la France bénéficie d'un tissu assez vaste d'entreprises de Biotechnologies, elle n'est qu'à la 7^e position des pays européens en termes de chiffre d'affaires généré par les Biotechnologies en santé. Cette 7^e position en termes de chiffre d'affaires s'accompagne par un nombre de produits thérapeutiques en développement préclinique et clinique en France inférieur à d'autres pays européens (280, derrière le Royaume-Uni (420), l'Allemagne ou la Suisse), et par des effectifs (33 000) dans la moyenne de ses voisins européens (26 900 au Royaume-Uni ou 36 000 en Allemagne – hors grands laboratoires pharmaceutiques).

Cependant, si la France ne représentait en 2014 que 7% des montants totaux levés en capital-risque pour l'industrie des Biotechnologies en Europe, le secteur connaît une dynamique forte sur les marchés financiers, puisque la France représentait 30% des introductions en bourse du secteur en Europe en 2015.

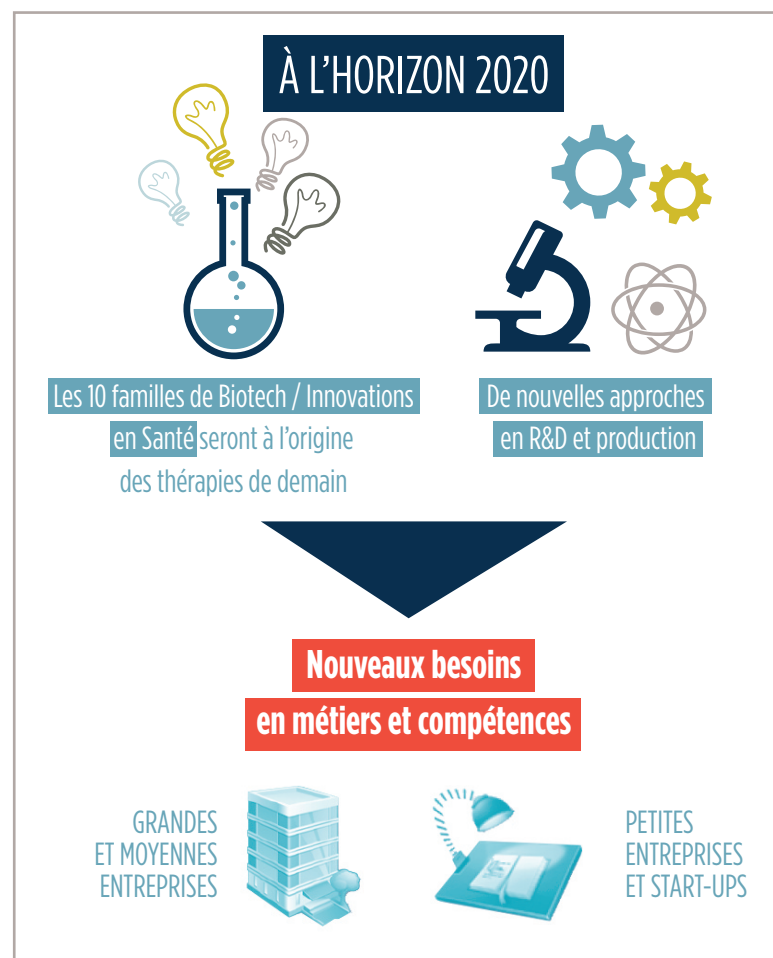
La France bénéficie d'une forte reconnaissance de son expertise scientifique et de dispositifs publics de soutien qui sont précieux pour le secteur. Cependant, pour renforcer le positionnement et l'attractivité de la France dans les Biotechnologies, des marges de progrès sont encore nécessaires en matière de fiscalité, de financement du développement, de présence internationale et d'attractivité des essais cliniques.

2.

LES BESOINS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES SONT CONDITIONNÉS PAR TROIS FACTEURS D'ÉVOLUTION

Les besoins en métiers et compétences des Biotechnologies en France à l'horizon 2020 sont conditionnés par trois grands facteurs d'évolution, qui façonneront l'environnement du secteur pour les années à venir :

1. la maturité et la dynamique du progrès scientifique de chacune des dix grandes familles de Biotechnologies / Innovations Santé dont seront issues les thérapies de demain ;
2. le développement de nouvelles approches de recherche et de production ;
3. les enjeux et la dynamique propre à chaque profil d'entreprises.



3.

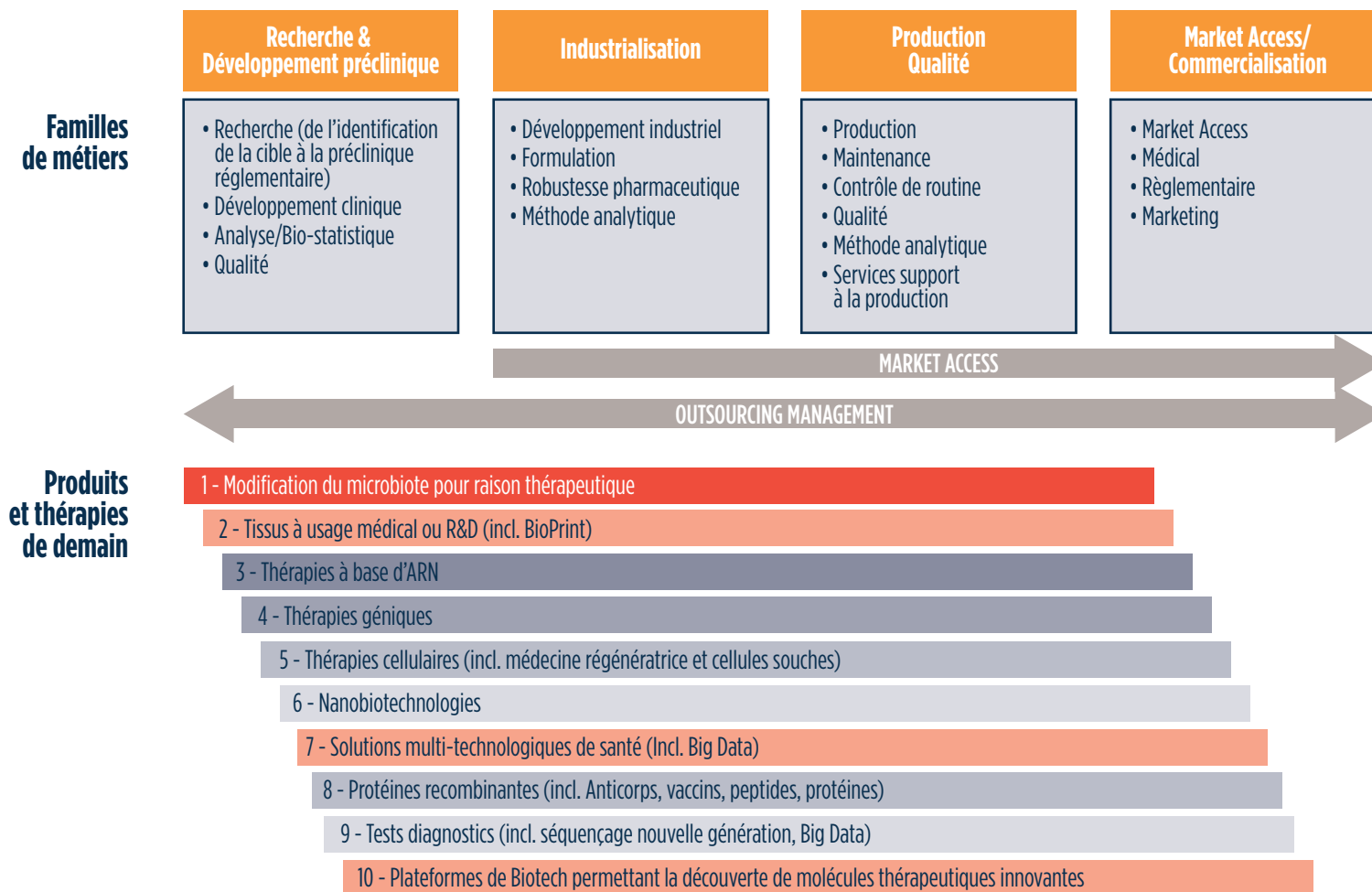
DIX GRANDES FAMILLES DE BIOTECH / INNOVATIONS SANTÉ VONT ÉVOLUER D'ICI 2020 ET IMPACTERONT LES BESOINS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES EN FRANCE

LES DIX GRANDES FAMILLES DE BIOTECH / INNOVATIONS SANTÉ SERONT À L'ORIGINE DES THÉRAPIES DE DEMAIN, ET LEURS ÉVOLUTIONS AURONT DES IMPLICATIONS SUR L'ENSEMBLE DE LA CHAÎNE DE DÉVELOPPEMENT DES NOUVEAUX PRODUITS



Du développement clinique à l'accès au marché en passant par l'industrialisation et la production/qualité, les métiers traditionnels de la Biotechnologie devront s'adapter. De nouvelles compétences seront nécessaires afin de répondre aux enjeux posés par ces 10 grandes familles de Biotech / Innovations Santé. Celles-ci évoluent en effet rapidement, requérant agilité et adaptabilité des métiers et compétences pour le secteur des Biotechnologies.

LES DIX GRANDES FAMILLES DE PRODUITS DE BIOTECHNOLOGIES QUI SERONT À L'ORIGINE DES THÉRAPIES DE DEMAIN



Les dix grandes familles de produits de Biotechnologies seront à l'origine des thérapies de demain. Comparé au Plan Compétences Biotech 2015, cette étude est enrichie avec quatre familles de Biotech / Innovations Santé supplémentaires : les tissus à usage médical, la modification du microbiote pour raison thérapeutique, les solutions multitechnologiques de santé et les plateformes de Biotechnologie permettant la découverte de molécules thérapeutiques innovantes.

LES DIX FAMILLES DE BIOTECH / INNOVATIONS SANTÉ ONT DES NIVEAUX DE MATURITÉ DIFFÉRENTS, ET SE CARACTÉRISENT PAR DES DYNAMIQUES DE PROGRÈS SCIENTIFIQUE ET UN POSITIONNEMENT DE LA FRANCE SPÉCIFIQUES

Trois niveaux de maturité différents peuvent être distingués

Les dix grandes familles de Biotech / Innovations Santé peuvent être regroupées autour de 3 niveaux de maturité, définis en fonction du nombre de produits commercialisés au niveau mondial :

- **maturité faible** : pas ou très peu de produits commercialisés ;
- **maturité moyenne** : quelques produits commercialisés ;
- **maturité forte** : de nombreux produits commercialisés.

Chacune des 10 familles de Biotech a été évaluée en fonction de la disponibilité de ses produits sur le marché.

Les technologies à faible maturité sont encore au stade de la promesse thérapeutique, alors que les technologies à maturité moyenne ont accédé très récemment au marché et doivent encore relever un grand nombre de défis. Les technologies à forte maturité ont, quant à elles, généré un grand nombre de produits commercialisés, et sont bien maîtrisées sur l'ensemble de la chaîne de développement.

Ainsi, **les techniques de modification du microbiote pour raison thérapeutique, le développement de tissus à usage médical ou les thérapies à base d'ARN**, sont des familles de Biotech plus ou moins jeunes dont le potentiel ne s'est pas ou peu concrétisé en termes de commercialisation.

Les thérapies géniques, les thérapies cellulaires, les nanobiotechnologies et les solutions multitechnologiques de santé connaissent quant à elles un développement de plus en plus important ces dernières années, et disposent de quelques applications concrètes sur le marché.

Les protéines recombinantes, les tests diagnostics et la médecine personnalisée, ainsi que les plateformes de Biotechnologie permettant la découverte de molécules thérapeutiques innovantes bénéficient d'un degré de maturité plus avancé et sont déjà à l'origine d'un grand nombre de produits disponibles.

LES DIX GRANDES FAMILLES DE BIOTECHNOLOGIES / INNOVATIONS SANTÉ ONT DES NIVEAUX DE MATURITÉ DIFFÉRENTS EN 2016

EN 2016

MATURITÉ DE LA TECHNOLOGIE

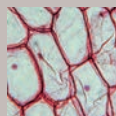


Maturité évaluée en fonction de la disponibilité de produits sur le marché



Modification du microbiote pour raison thérapeutique

Un domaine jeune porté par des découvertes récentes, les domaines d'application sont encore en cours d'identification



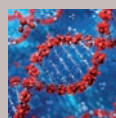
Tissus à usage médical

Un domaine jeune coordonnant les avancées sur les cellules souches, la signalisation et les biomatériaux



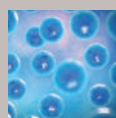
Thérapies à base d'ARN

Promesse d'efficacité mais les stratégies de délivrance/transport doivent encore être optimisées



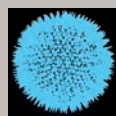
Thérapies géniques

Deux produits approuvés par l'EMA, un élargissement de la thérapie génique au-delà des maladies mono-géniques



Thérapies cellulaires

Seulement une thérapie commercialisée mais de gros efforts apportés à l'industrialisation



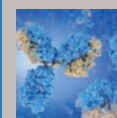
Nanobiotechnologies

Application des nanotechnologies dans le diagnostic, la découverte et le développement de médicaments



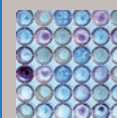
Solutions multi-technologiques de santé

Les combinaisons médicaments + DM « intelligents » électroniques +/- connectés se développent pour apporter de la valeur ajoutée aux patients et aux professionnels de santé



Protéines recombinantes

De nombreux produits commercialisés et une recherche dynamique



Tests Diagnostics et Médecine personnalisée

Maturité dans certaines aires thérapeutiques comme l'oncologie



Plateformes de Biotech permettant la découverte de molécules thérapeutiques innovantes

De nombreux médicaments (incl. les petites molécules de thérapie ciblée) ont été découverts via des plateformes de biotechnologie

Les implications en métiers et compétences dépendront des tendances d'évolution propres à chaque famille de Biotech / Innovations Santé

► TECHNOLOGIES À FAIBLE MATURITÉ

🕒 La modification du microbiote pour raison thérapeutique

Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes commensaux présents dans notre organisme. Il existe différents microbiotes au niveau de la peau, de la bouche, du vagin ou de l'intestin. Les progrès des techniques de séquençage de l'ADN ont permis de découvrir la diversité des bactéries intestinales. Suite à la mise en évidence de l'implication du microbiote dans la santé générale des individus, un nouveau domaine d'innovation ayant pour objectif d'exploiter le potentiel du microbiote en tant qu'option thérapeutique s'est développé. En effet, de nombreuses maladies sont soupçonnées d'être liées à des déséquilibres dans la diversité bactérienne.

🕒 **Ce domaine est encore jeune.** Il est principalement constitué des probiotiques, aujourd'hui considérés comme des compléments alimentaires et utilisés majoritairement pour les troubles digestifs ou en association avec la prise d'antibiotiques. Seule la transplantation du microbiote fécal d'un donneur sain vers un patient souffrant d'une infection par la bactérie *Clostridium difficile* est aujourd'hui considérée comme une option thérapeutique ayant démontré son efficacité. De plus, il a récemment été montré que la flore intestinale jouerait un rôle dans l'amélioration de la réponse thérapeutique à une immunothérapie (oncologie) – M. Vétizou et al.. La

(2) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°9.

(3) Voir Annexe 1 – Fiches métier n°3, 4.

recherche concerne aujourd'hui principalement l'analyse des microbiotes dans des situations pathologiques pour identifier le rôle spécifique de certaines souches, avec le but de développer ensuite des solutions thérapeutiques utilisant des souches plus « propres » que la greffe fécale actuelle. Le rôle et l'impact des différents types de microbiotes dans différentes pathologies sont également étudiés.

🕒 **À l'horizon 2020**, ce domaine sera probablement caractérisé par une meilleure connaissance des différents microbiotes, et par la nécessité croissante de comprendre l'impact du microbiote digestif sur certaines pathologies (obésité, maladies du système digestif comme la maladie de Crohn, etc.). De la même manière, les cinq prochaines années seront susceptibles d'être marquées par le développement de nouveaux modes de production (synthèse de souches d'intérêt), et par la possible évolution d'une réglementation encore relativement restrictive.

🕒 **Les compétences à mobiliser** pour accompagner ces tendances tournent principalement autour de l'implication collective de microbiologistes, immunologistes, bioinformaticiens⁽²⁾ et spécialistes de la méta-génomique. De la même manière, le développement de compétences en méthodes analytiques⁽³⁾ et production de matériel vivant seront nécessaires. Ainsi, il sera indispensable de former et mobiliser des équipes capables de travailler en interdisciplinarité, pour répondre aux différents enjeux qui émergent.

La modification du microbiote pour raison thérapeutique est un domaine encore jeune. Il est cependant porté par les découvertes récentes de son implication dans différentes pathologies. Les domaines d'application de cette famille de Biotech sont encore en cours d'identification.



IMPLICATIONS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES DES TENDANCES D'ÉVOLUTION ET D'INNOVATION DE LA FAMILLE MODIFICATION DU MICROBIOTE POUR RAISON THÉRAPEUTIQUE

EN 2016



MATURITÉ DU DOMAINE

Un domaine jeune porté par des découvertes récentes, les domaines d'application sont encore en cours d'identification



Description des produits commercialisés

- Les probiotiques sont considérés comme des **compléments alimentaires**
- Les probiotiques sont **actuellement** utilisés **majoritairement pour les désordres digestifs** (diarrhée, constipation) ou en association avec la prise d'antibiotiques
- La **transplantation du microbiote fécal** d'un donneur sain vers un patient souffrant d'une infection bactérienne sévère a montré son efficacité



Domaines de recherche / d'innovation actuels

- **Identification de souches** jouant un rôle spécifique
- **Développement de souches plus « propres »** que les greffes fécales actuelles
- Identification du rôle important de la flore intestinale dans le succès d'une immunothérapie en oncologie (amélioration de la réponse thérapeutique et diminution des effets secondaires)
- **Microbiote intestinal, pulmonaire, vaginal,...**



Implantation en France (non exhaustif)

- **R&D** : IGR, Mérieux Nutrisciences, Maat Pharma, Enterome

POUR 2020

Tendances d'évolution à 2020

- **Meilleure connaissance des différents microbiotes**
- Identification du **lien entre certaines pathologies et le microbiote**
- Définition des besoins en **analytique**
- Développement de **nouveaux modes de production** (synthétique vs naturel)
- Recherche sur **l'obésité et les maladies du système digestif** (Crohn,...)
- Évolution de **la réglementation**

BESOINS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES POUR SOUTENIR L'INNOVATION

MÉTIERS

- **Bio-informaticien + méta-génomique** (pour l'analyse des séquençages)
- **Méthodes analytiques**
- **Affaires réglementaires**
- **Production de matériel vivant**

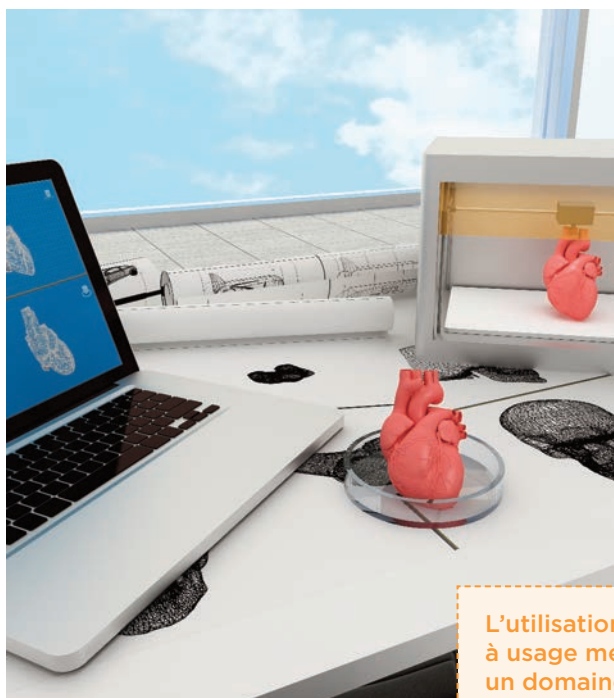
COMPÉTENCES

- **Microbiologie, immunologie**
- **Travail en équipe pluridisciplinaire**



➤ Tissus à usage médical

Cette famille de Biotech regroupe à la fois la création de tissus à usage médical, la reconstruction de tissus humains à des fins de recherche (notamment pour limiter le recours à des modèles animaux pour le développement de candidats médicaments) ou les dispositifs de greffe pour les os, le cartilage et la peau.



L'utilisation de tissus à usage médical est un domaine encore jeune, coordonnant les avancées de plusieurs domaines complexes comme les cellules souches, la signalisation et les biomatériaux.

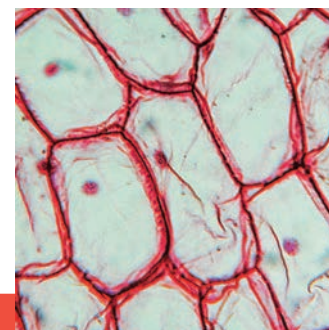
(4) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°4.

(5) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°7.

➔ Ces techniques sont encore au stade de la R&D, et sont caractérisées par un axe fort de recherche autour de la reconstitution de tissus et d'organes à l'aide des techniques 3D. Le développement d'échafaudages biocompatibles permettant de structurer et de guider la croissance des cellules est un axe majeur d'étude pour le développement de ces tissus. Enfin, la compréhension des interactions entre les produits d'ingénierie tissulaire et l'hôte doit être approfondie.

➔ À l'horizon 2020, l'innovation sera marquée par des collaborations croissantes entre différentes expertises afin de construire une véritable approche multisectorielle. En effet, la génération de ces tissus nécessite à la fois de maîtriser les sources cellulaires (culture, amplification, différenciation), le développement de matériaux biocompatibles capables de jouer le rôle d'échafaudage afin de guider et supporter la croissance des cellules, mais aussi la capacité à structurer le tissu afin de le rendre fonctionnel grâce à une maturation optimisée. L'impression d'organes fonctionnels en 3D, pouvant par exemple utiliser des cellules iPS (cellules souches pluri-potentes), constitue une tendance majeure pour les 5 années à venir. Enfin, ce secteur assistera également au développement et au renforcement des besoins en analyse informatique, méthodes analytiques et métiers réglementaires.

➔ Les compétences à mobiliser dans cette perspective tourneront autour de la pluridisciplinarité (équipes multidisciplinaires entre ingénierie des matériaux, optique, biomécanique et sciences du vivant). Cette pluridisciplinarité nécessitera d'attirer différentes expertises vers la biologie. De la même manière, des compétences techniques en culture, différenciation et manipulation de cellules souches, ingénierie tissulaire et des protéines, micro-fluidique, impression 3D et histologie seront nécessaires. Enfin, le contrôle qualité, les méthodes analytiques⁽⁴⁾ et les métiers réglementaires⁽⁵⁾ seront également utiles pour maximiser les chances de ces tissus d'accéder au marché.



IMPLICATIONS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES DES TENDANCES D'ÉVOLUTION ET D'INNOVATION DE LA FAMILLE TISSUS À USAGE MÉDICAL OU R&D (INCL. BIOPRINT)

EN 2016

MATURITÉ DU DOMAINE

Un domaine jeune coordonnant les avancées sur les cellules souches, la signalisation et les biomatériaux

Description des produits commercialisés

- Création de tissus à usage médical, afin de restaurer, de maintenir ou d'améliorer la fonction des tissus lésés
- Reconstruction de tissus humains à des fins de recherche (épiderme, derme, épithélium) (screening in vitro, toxicité de candidats en système 3D, analyse mécanismes biologiques)
- Greffons & dispositifs de greffe majoritairement pour les os, le cartilage et la peau



Domaines de recherche / d'innovation actuels

- Reconstitution de tissus / organes en 3D
- Développement d'échafaudages biocompatibles (biomatériaux) pour supporter et guider la croissance des cellules pour mimer les tissus (pourront s'autodétruire quand le tissu sera régénéré)
 - Sources cellulaires (autologues/ allogéniques, cellules souches ou différenciées, iPS)
 - Développement et maturation tissulaires (facteurs de croissance, stimulation mécanique)
 - Biomatériaux (bio-impression, auto-assemblage, matrices, scaffold)
 - Structuration et fonctionnalité (vascularisation, innervation, propriété tissu-spécifique, ex. : contractilité musculaire)
- Étude des réactions / interactions entre les produits d'ingénierie tissulaire et l'hôte
- Développement de modèles pour limiter l'usage d'animaux en R&D (« Organs-on-chips »)



Implantation en France (non exhaustif)

- **R&D** : Poietis, Univercell, Biosolutions, Genoskin, Novotec, Artios, Aenitis, Biopredic Int., Cytosial BioMed
- **Industrialisation et production** : Sterlab (pour la R&D)

(*) ATMP : Advanced Therapy Medicinal Products

POUR 2020

Tendances d'évolution à 2020

- Collaboration entre des expertises différentes/ approches multi-sectorielles : culture cellulaire, plasturgie, textile et nanotechnologies pour les échafaudages biocompatibles
- Impression de tissus fonctionnels en 3D
- Impression d'organes fonctionnels issus de cellules iPS
- Développement de modèles de tissus humains pour les études in vitro
- Développement des besoins en analyse informatique
- Développement des méthodes analytiques
- Renforcement des métiers réglementaires (ATMP*)

BESOINS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES POUR SOUTENIR L'INNOVATION

MÉTIERS

- Informatique (conception des échafaudages biocompatibles)
- Impression 3D : Hardware (mécanique, électronique), Software (TIC) et encres (chimistes et biologistes)
- Histologistes
- Contrôle qualité (tests de fonctionnalité)
- Méthodes analytiques
- Métiers réglementaires (ATMP)

COMPÉTENCES

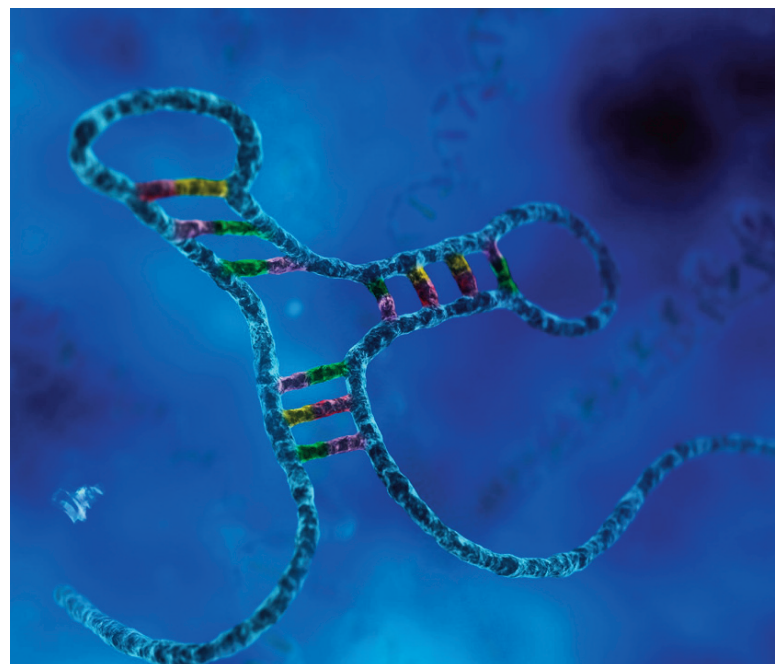
- Culture, différenciation et manipulation de cellules souches
- Ingénierie tissulaire et des protéines
- Micro-fluidique
- Équipe multidisciplinaire : coopération entre ingénierie des matériaux (ex. céramique pour os du crane), optique, biomécanique et sciences du vivant

② Les thérapies à base d'ARN

Les thérapies à base d'ARN (oligonucléotides, ARN interférence, ARN aptamères, ribozymes) consistent en l'utilisation d'un brin d'ARN anti-sens, pouvant s'apparier sur l'ARN messager pour l'inactiver en inhibant sa traduction, et en provoquant *in fine* sa dégradation.

➡ Si peu de ces thérapies sont aujourd'hui commercialisées (seul Macugen® est sur le marché), elles sont prometteuses, même si les stratégies de délivrance et de transport pour permettre un adressage spécifique et efficace des thérapies à base d'ARN aux tissus du patient, doivent encore être optimisées. Des efforts de R&D amont sont encore nécessaires afin de maximiser le potentiel thérapeutique de ces thérapies. Enfin, la toxicité hors cible de ces produits ainsi que leur immunogénicité devront être contrôlées et anticipées.

➡ À l'horizon 2020, le succès des phases III actuellement menées conditionnera l'accès au marché des thérapies faisant l'objet de ces développements cliniques. Cependant, un grand nombre de candidats médicaments demeureront en phase de R&D, nécessitant une multiplication des partenariats entre petites entreprises et grands groupes pharmaceutiques. L'objectif de ces partenariats sera de poursuivre le développement et d'enclencher la production puis la commercialisation des produits à venir.



➡ Les compétences à mobiliser pour soutenir ces tendances regroupent des connaissances en biologie/chimie des nucléotides et en biosynthèse, et des compétences en systèmes de délivrance pour stabiliser l'ARN et permettre une délivrance ciblée de la thérapie. Les méthodes analytiques⁽⁶⁾, les affaires réglementaires⁽⁷⁾ et la gestion des partenariats seront importants pour accompagner le développement de ces thérapies à base d'ARN jusqu'à leur accès au marché.

Ce domaine montre de nombreuses promesses d'efficacité, l'enjeu est d'optimiser les stratégies de délivrance et de transport, pour permettre un adressage spécifique et efficace des thérapies à base d'ARN aux tissus du patient.

(6) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°4.

(7) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°7.

IMPLICATIONS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES DES TENDANCES D'ÉVOLUTION ET D'INNOVATION DE LA FAMILLE THÉRAPIES À BASE D'ARN

EN 2016

MATURITÉ DU DOMAINE

Promesse d'efficacité mais les stratégies de délivrance/ transport doivent encore être optimisées



Description des produits commercialisés

- **Macugen** (Pfizer/Eyetech) : ARN aptamères pour la dégénérescence maculaire liée à l'âge
- **Mipomersen** (Kynamro®, ISIS Pharmaceuticals / Sanofi, hypercholestérolémie familiale) : non approuvé par EMA
- **Fomivirsen** (Vitarene®) : oligonucléotide antiviral, arrêt de commercialisation



Domaines de recherche / d'innovation actuels

- **R&D amont sur des stratégies thérapeutiques impliquant l'ARN** (ARN interférence, ARN antisense, ARN aptamères et ribozymes)
- **Modifications chimiques** pour minimiser l'inflammation non spécifique
- **Développement et optimisation des systèmes de délivrance** (transporteurs naturels ou synthétiques pour livraison efficace et spécifique aux tissus)
- Chimères aptamères – siRNA
- **Contrôle de la toxicité hors cible et de l'immunogénicité**
- **Hors de la santé humaine : intérêt pour l'agronomie** (ex.: semences, destruction de parasites) **et la santé animale**



Implantation en France (non exhaustif)

- **R&D** : SeleXel, Eukarys, Genel, Tollis, Sanofi
- **Industrialisation et production** : Polyplus-transfection

POUR 2020

Tendances d'évolution à 2020

- La majorité des essais cliniques étant encore en phases précoces, les 5 prochaines années vont probablement être consacrées à la R&D
- Mise sur le marché probable de produits par les entreprises leaders des technologies ARN aux US (ex.: Alnylam et Sarepta Therapeutics)
- **Multiplication des partenariats avec les grands groupes pharmaceutiques** (ex.: Moderna Therapeutics avec AZ, Merck et Alexion)

BESOINS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES POUR SOUTENIR L'INNOVATION

MÉTIERS

- Méthodes analytiques
- Affaires réglementaires
- Chefs de projets capables de gérer des partenariats

COMPÉTENCES

- **Connaissances en biologie/chimie des nucléotides** (nouveaux formats, séquences...), biosynthèse
- **Connaissances dans les systèmes de délivrance** (stabilisation de l'ARN, délivrance ciblée, efficacité, tolérance)
- **Connaissance des spécificités liées au développement clinique de bio-médicaments**



► TECHNOLOGIES À MATURITÉ MOYENNE

🕒 Les thérapies géniques

Les médicaments de thérapie génique⁽⁸⁾ sont constitués d'un acide nucléique recombinant, et administrés en vue de réguler, réparer, remplacer, ajouter ou supprimer une séquence génétique. Dans le cas des thérapies géniques *in vivo*, l'acide nucléique transporté par un vecteur (ex. vecteur viral) est administré au patient. La capacité du vecteur à pénétrer les cellules du patient est utilisée pour délivrer l'acide nucléique médicament dans les cellules ciblées. Les thérapies géniques peuvent également prendre la forme de cellules génétiquement modifiées – on parle alors de thérapies géniques *ex vivo* : dans ce cas la cellule modifiée est le médicament.

Bien que seuls deux produits de thérapie génique aient été approuvés jusqu'à maintenant par l'EMA, l'élargissement de la thérapie génique au-delà des maladies mono-géniques sera un axe fort de développement de cette technologie pour l'avenir.

🕒 Ce domaine est moyennement mature, avec un produit autorisé (Glybera®), et un autre produit venant de recevoir l'autorisation de mise sur le marché par l'EMA. La recherche autour de ces thérapies est marquée par plusieurs phases I/II en cours, notamment autour de maladies rares souvent mono-géniques. Cependant, la thérapie génique est une stratégie thérapeutique qui se développe pour des maladies plus complexes (ex : cancers) en utilisant par exemple des approches d'addition de gènes. Au-delà du développement des thérapies en elles-mêmes, l'innovation dans le domaine des thérapies géniques est caractérisée par la recherche autour de l'optimisation des systèmes de délivrance (ex : vecteurs viraux), de la manipulation d'ADN (ex : CRISPR) et par l'ingénierie des récepteurs des cellules T.

(8) Définition issue de la directive de la Commission européenne 2001/83/EC.

(9) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°5.

(10) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°4.

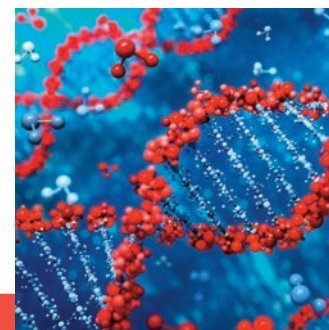
(11) Voir Annexe 2 – Fiche métier n°1.

(12) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°7.

➡ À l'horizon 2020, la mise en œuvre d'essais de phase III nécessitera le transfert de technologie, l'industrialisation et la standardisation des processus de production, et l'augmentation des capacités de production. Les thérapies géniques connaîtront de profondes évolutions en association à la thérapie cellulaire (technologie CAR T-cells). Enfin, l'optimisation des stratégies d'accès au marché et le suivi des patients sur le long-terme seront nécessaires.

➡ Les compétences à mobiliser pour parvenir au développement des thérapies géniques concernent essentiellement la galénique et la formulation⁽⁹⁾, afin d'optimiser les vecteurs de délivrance, mais également l'ingénierie cellulaire et la manipulation de l'ADN. Le développement de méthodes analytiques⁽¹⁰⁾, des compétences en biosécurité, bioproduction⁽¹¹⁾, bonnes pratiques de fabrication, purification, contrôle et assurance qualité seront nécessaires pour accompagner les thérapies géniques jusqu'à la production de lots commerciaux. Enfin, les métiers réglementaires⁽¹²⁾ et les compétences en propriété intellectuelle seront toujours indispensables.





IMPLICATIONS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES DES TENDANCES D'ÉVOLUTION ET D'INNOVATION DE LA FAMILLE THÉRAPIES GÉNIQUES

EN 2016

MATURITÉ DU DOMAINE

Deux produits approuvés par l'EMA, un élargissement de la thérapie génique au-delà des maladies mono-géniques

Description des produits commercialisés

- **2012** : Première thérapie génique approuvée par l'EMA – Glybera® (uniQure) pour le déficit en lipoprotéine lipase (3 patients / an en France)
- **Mai 2016** : GSK a reçu en mai 2016 l'autorisation de mise sur le marché (EMA) pour les patients avec une immunodéficience combinée sévère par déficit en adénosine désaminase (ADA-SCID)



Domaines de recherche / d'innovation actuels

- **Plusieurs phases I/II en cours** pour le développement de thérapies géniques dans des maladies rares souvent monogéniques
- Thérapie génique in vivo et ex vivo (beaucoup de projets initiaux hospitaliers, utilisation des suites de production de Necker et de l'EFS)
- **Développement de nouvelles stratégies thérapeutiques pour des maladies complexes** (ex.: cancers, maladies cardiovasculaires) basées sur des approches d'addition de gènes
- **Ingénierie des récepteurs des cellules T** (CART, TCR)
- **Développement, amélioration et optimisation des systèmes de délivrance/ ingénierie des virus** (ex.: minicircle DNA, vecteurs viraux)
- **Optimisation de la manipulation d'ADN** (ex.: CRISPR, recombinaison par méga-nucléases)
- **Production par le patient lui-même d'anticorps thérapeutiques par thérapie génique**



Implantation en France (non exhaustif)

- **R&D** : Transgène, Généthron, Atlantic gene thérapies, Cellectis, CELLforCURE, TxCell, Gensight, AAV Life, Horama, Lysogène, Eyevenys, Sanofi, Bgene, Genoway, Theravectys, Vectalys
- **Industrialisation et production** : Genethon Bioprod, AFM/BPI (centre de développement de thérapies géniques et cellulaires), CELLforCURE
- **Contrôle qualité** : CleanCells

POUR 2020

Tendances d'évolution à 2020

- **Évolution attendue en association à la thérapie cellulaire**
- **Transfert technologique** (du développement à la production)
- **Industrialisation et standardisation de la production** de produits de thérapies géniques - Mise à l'échelle industrielle, diminution des coûts
- **Essais cliniques de phase III** nécessitant des capacités de production plus importantes
- **Production de lots commerciaux**
- **Optimisation des stratégies d'accès au marché**
- **Suivi des patients sur le long terme post-traitement**

BESOINS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES POUR SOUTENIR L'INNOVATION

MÉTIERS

- | | |
|---------------------------------|---|
| • Galénique / Formulation | • Pharmaciens responsables pour la libération de lots |
| • Bio-production | • Métiers de la propreté industrielle |
| • Biosécurité | • Veille technologique et scientifique |
| • Méthodes analytiques | • Évaluation clinique |
| • Contrôle et assurance qualité | |
| • Métiers réglementaires | |

COMPÉTENCES

- **Double compétence thérapie cellulaire et bonnes pratiques de fabrication (BPF)**
- **Maîtrise des procédés d'Industrialisation**
- **Connaissances des systèmes de délivrance** (ingénierie des vecteurs, virologie)
- **Ingénierie cellulaire** (programmation, reprogrammation,...)
- **Support logistique / accès aux traitements**

② Les thérapies cellulaires

La thérapie cellulaire⁽¹³⁾ consiste en l'utilisation de cellules provenant du patient, ou d'un donneur, et ayant été manipulées/amplifiées pour leur conférer les propriétés nécessaires à l'usage prévu (usage thérapeutique, diagnostique, ou préventif).



(13) Définition issue de la directive de la Commission européenne 2001/83/EC.

(14) Trans-différentiation cellulaire : permet à une cellule différenciée de perdre ses caractéristiques pour changer d'identité – devenir un autre type cellulaire.

(15) Voir Annexe 1 – Fiches métiers n°3, 4, 5, 7 et Annexe 2 – Fiche métier n°1.

(16) Voir Annexe 1 – Fiches métiers n°6, 10.

(17) Annexe 2 – Fiche métier n°4.

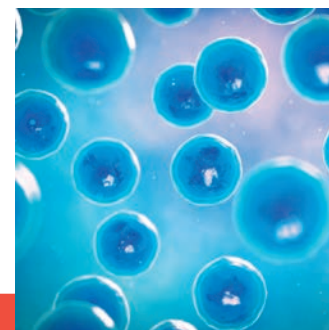
➡ **Bien que certaines techniques existent depuis de nombreuses années**, (greffe de moelle / cellules hématopoïétiques notamment), seuls deux produits de thérapie cellulaire ont été approuvés par l'EMA et l'un d'entre eux a été abrogé en 2015. La recherche et le développement s'intéressent au développement de la médecine régénératrice, de la vaccination thérapeutique à base de cellules, et à l'immunothérapie

cellulaire s'appuyant sur des stratégies autologues ou allogéniques. L'innovation dans cette famille de Biotech passe par l'étude et l'utilisation d'une grande diversité de types cellulaires, allant des cellules souches aux cellules différenciées (ex : cellules dendritiques, lymphocytaires) en passant par les iPS (cellules souches pluripotentes induites). Ces nouvelles stratégies thérapeutiques nécessitent une optimisation de procédés de culture à grande échelle, ainsi qu'une optimisation des stratégies de production.

➡ **À l'horizon 2020**, le développement des thérapies cellulaires nécessitera d'accélérer le développement de procédés industriels, et s'accompagnera d'une multiplication des essais cliniques. En parallèle, les méthodes analytiques propres à chaque thérapie se renforceront, et il faudra travailler à l'optimisation des procédés afin de permettre la congélation des cellules (pour la conservation du produit fini).

➡ **Les compétences à mobiliser** pour optimiser le potentiel de cette technologie tournent autour de la culture, la différenciation et la trans-différenciation⁽¹⁴⁾ des cellules, la formulation et l'industrialisation (connaissance des bonnes pratiques de fabrication, maîtrise des procédés d'industrialisation). Les métiers réglementaires, les méthodes analytiques et l'assurance qualité⁽¹⁵⁾ devront supporter les évolutions et les innovations à venir. L'expertise en développement clinique⁽¹⁶⁾ sera nécessaire pour amener de nouveaux médicaments de thérapie cellulaire sur le marché. D'autre part, la connaissance et l'optimisation du support logistique⁽¹⁷⁾ garantiront l'accès final aux traitements.

Un seul produit de thérapie cellulaire est aujourd'hui commercialisé, mais l'industrialisation de cette famille de Biotech fait l'objet d'efforts particuliers, afin de sécuriser le passage de la R&D à la production de lots cliniques puis commerciaux.



IMPLICATIONS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES DES TENDANCES D'ÉVOLUTION ET D'INNOVATION DE LA FAMILLE THÉRAPIES CELLULAIRES

EN 2016

MATURITÉ DU DOMAINE

Seulement une thérapie commercialisée mais de gros efforts apportés à l'industrialisation

Description des produits commercialisés

- En 2009, le premier produit de thérapie cellulaire autorisé en Europe est ChondroCelect® développé par Tigenix
- Provenge® de Valeant (ex Dendreon) pour le traitement du cancer de la prostate métastatique a été approuvé par l'EMA en 2013, abrogé depuis 2015
- La greffe de moelle / cellules hématopoïétiques



Domaines de recherche / d'innovation actuels

- **Thérapies cellulaires allogéniques et autologues :**
 - Médecine régénératrice
 - Vaccination thérapeutique cell-based
 - Immunothérapie cellulaire
- **Trans-différentiation cellulaire**
- **Outils cellulaires :** modélisation de pathologies
- **Types de cellules :** cellules souches, cellules souches pluripotentes induites (iPS), cellules mésenchymateuses stromales, cellules dendritiques, lymphocytaires, cellules tumorales
- **Procédés pour la culture de cellules adhérentes** (microcarriers, bioréacteurs Packed-bed)
- **Optimisation des procédés industriels pour diminuer les coûts**
- **Production de spermatozoïdes in vitro**



Implantation en France (non exhaustif)

- **R&D :** iStem, TxCell, CellProthera, Clean Cells, Anagenesis, Biotech, CELLofCURE, CTI Biotech, PhenoCell, UniverCell, BioSolutions, Celyad, Genbiotech, Bone Therap.
- **Industrialisation et production :** CELLforCURE, Novasep, Bio Elpida, EFS / Atlantic Bio GMP

POUR 2020

Tendances d'évolution à 2020

- Développement de procédés industriels (pour les stratégies autologues et allogéniques) plus proches des modèles existants pour les autres thérapies
- Développer et promouvoir des essais cliniques
- Le nombre d'essais cliniques va augmenter et de nouvelles thérapies cellulaires vont arriver sur le marché. Le suivi des patients sur le long terme sera nécessaire (phase 4)
- Définir les méthodes analytiques pour chaque thérapie
- Optimiser la formulation pour permettre la congélation

BESOINS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES POUR SOUTENIR L'INNOVATION

MÉTIERS

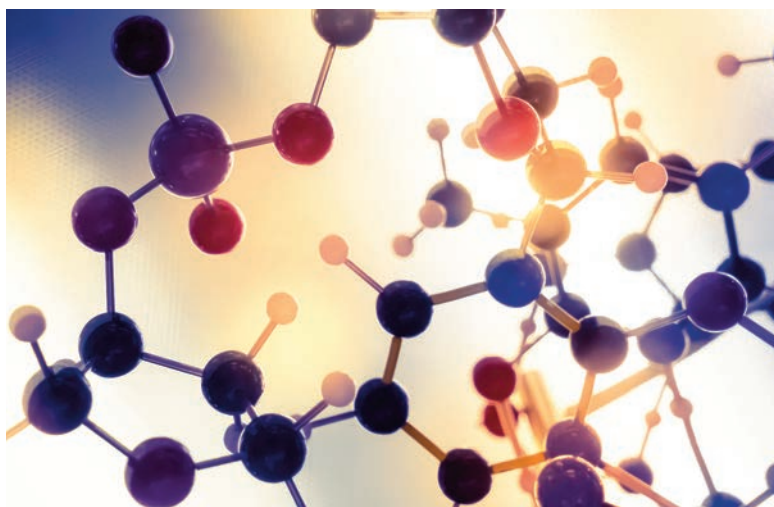
- | | |
|---------------------------------|---|
| • Galénique / Formulation | • Pharmaciens responsables pour la libération de lots |
| • Bio-production | • Métiers de la propreté industrielle |
| • Biosécurité | • Veille technologique et scientifique |
| • Méthodes analytiques | • Évaluation clinique |
| • Contrôle et assurance qualité | |
| • Métiers réglementaires | |

COMPÉTENCES

- Double compétence thérapie cellulaire et bonnes pratiques de fabrication (BPF)
- Maîtrise des procédés d'industrialisation
- Connaissances des systèmes de délivrance (ingénierie des vecteurs, virologie)
- Ingénierie cellulaire (programmation, reprogrammation,...)
- Support logistique / accès aux traitements
- Culture, différenciation et trans-différenciation des cellules souches

➤ Les nanobiotechnologies

Une définition⁽¹⁸⁾ précise et consensuelle peine à émerger pour décrire ces technologies. Cependant, si un critère de taille peut tout d'abord être utilisé (la structure doit être de très petite taille, entre 1 et 100 nm), ce seul élément ne suffit pas à qualifier une nanobiotechnologie. Ces produits doivent être de très petite taille, mais surtout avoir été assemblés par des procédés d'ingénierie, et non par des processus physiques ou biologiques naturels. Enfin, les nanotechnologies doivent également présenter un certain nombre de caractéristiques associées à l'usage du produit, et aux avantages cliniques attendus, selon l'EMA. Ainsi, les procédés de nanobiotechnologies peuvent être utilisés pour créer un médicament, un outil diagnostic ou bien encore un système de délivrance pour des molécules thérapeutiques innovantes.



(18) Critères de définition issus du dossier « Nano-médecine » de la revue Pharmaceutiques de Décembre 2015.

(19) Annexe 1 – Fiche métier n°7.

(20) Annexe 1 – Fiche métier n°1.

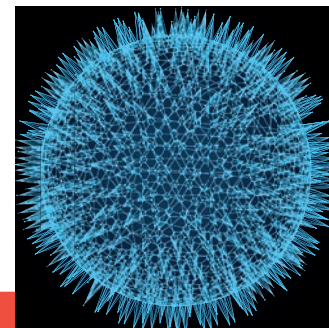
* VLP : Virus Like Particles

➤ **Les possibilités de ce domaine sont encore en cours d'exploration**, mais il a déjà permis de mettre au point des systèmes de délivrance (liposomes, virosomes,...) et des agents thérapeutiques (VLP*). Aujourd'hui, les principaux domaines de recherche et d'innovation autour des nanobiotechnologies concernent les systèmes de délivrance, les agents thérapeutiques (nano-composés actifs implantables ou injectables) et le développement d'environnement pour le développement cellulaire (pour la génération de tissus).

➤ **À l'horizon 2020**, les nanotechnologies connaîtront vraisemblablement un développement de leur utilisation pour la synthèse d'échafaudages biocompatibles pour la synthèse de tissus, ou pour la délivrance de nouvelles thérapeutiques (ADN, ARN). Des innovations thérapeutiques faisant levier sur les nanobiotechnologies devraient également aboutir. La production de nanoparticules demandera le développement (l'invention) de nouvelles méthodes de fabrication. Enfin, l'analyse de la toxicité des nanomolécules sera nécessaire afin de s'assurer de l'élimination des molécules par le patient et pour limiter la pollution liée aux nanoparticules pendant la production.

➤ **Les compétences à mobiliser** pour accompagner le développement des nanobiotechnologies seront principalement liées à la réglementation⁽¹⁹⁾, la caractérisation analytique ou la physique d'interaction particules/corps humain⁽²⁰⁾. La double culture technique et médicale devra être développée, la maîtrise de la pharmacovigilance sera cruciale et le besoin de formation continue sera essentiel pour maintenir les équipes à niveau sur un domaine évoluant rapidement.

Les nanobiotechnologies peuvent trouver de nombreuses applications en matière de techniques thérapeutiques, notamment dans la découverte et le développement de nouveaux médicaments ou de systèmes de délivrance.



IMPLICATIONS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES DES TENDANCES D'ÉVOLUTION ET D'INNOVATION DE LA FAMILLE NANOBIOTECHNOLOGIES

EN 2016



MATURITÉ DU DOMAINE

Application des nanotechnologies dans la découverte et le développement de médicaments



Description des produits commercialisés

- **Découverte de médicaments** : nanoparticules, nanocapillaires
- **La nanoparticule en elle-même** constitue le médicament
- **Systèmes de délivrance ou agents thérapeutiques** : micelles, liposomes, virosomes, VLP*, nanoparticules magnétiques



Domaines de recherche / d'innovation actuels

- **Environnement pour développement cellulaire** : nanofibrous scaffold → intérêt pour la génération de tissus
- Nano-composés actifs implantables ou injectables (thérapeutiques) activables, pénétration de la barrière hématoencéphalique
- **Système de délivrance ou agent thérapeutique** : nanoshells (+/- activables au rayon X), dendrimères, fullerène, nanotubes de carbone, nanomédicaments
- Systèmes implantables pour la mesure de biomarqueurs
- **Imagerie**



Implantation en France (non exhaustif)

- **R&D** : Nanobiotix, Ademtec, Flamel Technology, Nano-H, Fluigent, Biomérieux, Affilogic, Nanomedsyn

(*) VLP: Virus Like Particle

POUR 2020

Tendances d'évolution à 2020

- **Développement de leur utilisation pour** :
 - la synthèse d'échafaudage biocompatibles pour la synthèse de tissus
 - délivrer des nouvelles thérapeutiques (ARN, ADN, autres,...)
- **Lien fort avec la formulation**
- **Analyse de la toxicité des nanomolécules pour** :
 - l'élimination chez le patient traité
 - sécuriser l'opérateur pendant la production (nécessité d'étudier la pollution liée aux nanoparticules)
- **Pluridisciplinarité très forte** (travail de collaboration entre physiciens et biologistes)

BESOINS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES POUR SOUTENIR L'INNOVATION

MÉTIERS

- Pharmacovigilance
- Méthodes analytiques
- Métiers réglementaires

COMPÉTENCES

- Double culture technique et médicale
- Physique d'interaction particules/ corps humain
- Besoin de formation continue pour se maintenir à niveau

► TECHNOLOGIES À MATURITÉ AVANCÉE

🕒 Les solutions multitechnologiques de santé

Les solutions multitechnologiques de santé (SMT) appliquées dans le champ de la Biotech, peuvent trouver des applications très larges et diversement définies.

Pour cette étude, il a été retenu le périmètre suivant :

- **Association biothérapie et dispositif médical (DM)**
 - **non connectée, par exemple le pancréas bioartificiel qui consiste à coupler une biothérapie (les cellules des îlots de Langerhans) à un dispositif médical (ici une poche implantée), sans recourir à des technologies connectées ;**
 - **connectée, par exemple des injecteurs intelligents combinés à un produit thérapeutique (ex : *Easypod/Easypod connect* pour Saizen® de Merck-Serono).**
- **Un dispositif médical prenant la forme d'un algorithme, pouvant avoir deux objectifs :**
 - **orienter et impacter le traitement des patients (algorithmes appliqués à des données en vie réelle pour améliorer la prise en charge thérapeutique et donc le service aux patients) ;**
 - **créer une plateforme d'informations pour collecter puis intégrer des données patients, utilisées dans des essais cliniques, par exemple.**

🕒 **Les produits disponibles sur le marché** aujourd'hui concernent principalement les combinaisons médicaments + dispositifs médicaux (injecteurs intelligents notamment). Le développement de ces dispositifs connectés illustre l'effort important de recherche autour des SMT pour développer des modes d'administration « intelligents » permettant de définir la dose, faciliter l'utilisation, suivre l'administration dans le temps. Ils permettraient aussi, s'ils sont connectés, de transmettre des données partagées avec les professionnels (suivi de l'observance et/ou des effets indésirables). L'application de ces SMT à l'hôpital, pour le développement par exemple de DM combinés à des pompes intraveineuses, constitue une voie de recherche et d'innovation explorée actuellement.

(21) Annexe 1 – Fiche métier n°5.

➡ **À l'horizon 2020**, le secteur des SMT sera marqué par la montée en puissance des combinaisons dispositif médical + médicament ainsi que des algorithmes pour la prise en charge des patients. Les facteurs clés de réussite incluront d'une part l'adaptation du traitement des données patients (dossier médical digital), et d'autre part l'évolution du cadre réglementaire des modèles médico-économiques (valorisation de ce service ; position des autorités pour fixer un cadre stable). Ainsi, des partenariats avec des entreprises spécialisées dans le développement, l'exploitation et la sécurisation des données, ainsi qu'une collaboration avec des acteurs du DM deviendront indispensables pour porter le secteur. Cependant, si l'enjeu des données et des technologies de l'information et de la communication (TIC) sera naturellement crucial, l'essor des SMT ne sera pas uniquement porté par le développement de nouvelles innovations connectées. Le pancréas bioartificiel constitue un exemple tendant à démontrer la diversité de cette famille d'innovations en santé, qui trouvera de multiples applications et développements, au-delà des nouvelles technologies de l'information et de la communication.

➡ **Les compétences à mobiliser** pour soutenir l'innovation dans les SMT s'articuleront essentiellement autour des besoins liés au numérique, aux DM⁽²¹⁾ et aux algorithmes, ainsi qu'à la gestion des données (collecte, stockage, sécurité, exploitation). Le développement des SMT exigera des partenariats entre des entreprises de Biotechs, et des entreprises développant des DM et des algorithmes. Ces nouvelles collaborations requerront la mobilisation de gestionnaires de projets à même de comprendre et d'appréhender les différentes expertises à l'œuvre dans ces technologies (Biotechs, biologie, informatique, mathématiques, etc.). La compréhension du parcours de soins et des besoins en termes de traitement demeureront le savoir-faire des entreprises de santé, qui devront être capables de proposer des solutions avec une vraie valeur ajoutée aux patients et aux professionnels.

Les combinaisons médicament + dispositif médical « intelligent » connecté ou non se développent, ainsi que les algorithmes pour apporter de la valeur à l'ensemble des acteurs de la chaîne de soin (patients, professionnels, autorités de santé).

IMPLICATIONS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES DES TENDANCES D'ÉVOLUTION ET D'INNOVATION DE LA FAMILLE SOLUTIONS MULTI-TECHNOLOGIQUES DE SANTÉ

EN 2016

MATURITÉ DU DOMAINE

Les combinaisons médicament + DM* « intelligent » électronique +/- connecté ainsi que les algorithmes se développent pour apporter de la valeur ajoutée aux patients et aux professionnels de santé

Description des produits commercialisés

- Les innovations portent surtout sur les combinaisons (médicament-dispositif médical) les plus prescrites à savoir les inhalateurs et les stylos injecteurs (ex. : DM électronique facilitant l'injection)
- Les premiers produits combinés et connectés ont été : **Rebif/Rebismart/Msdialog** et **Saizen/Easypod/Easypod connect** de Merck Serono



Domaines de recherche / d'innovation actuels

- **Facilitation de l'administration et de l'utilisation** du médicament
- Meilleur contrôle de la **dose administrée**
- **Suivi de l'administration dans le temps** (dose et moment d'injection) et donc de l'observance du patient
- Association médicament / DM* (ex: pancréas bio-artificiel)
- **Transmission des données** par bluetooth / wifi
- **Partage des informations avec les professionnels de santé, permettant d'analyser l'observance et d'adapter le traitement en fonction des effets observés** (symptômes analysés par application complémentaire)
- **Développement de DM* combinés pour les hôpitaux** comme par exemple les pompes intraveineuses, avec les informations envoyées au poste de l'infirmière et dans le dossier du patient automatiquement



Implantation en France (non exhaustif)

- **R&D** : Crossject (ZENE0®), MedinCell (BEPO™), Eveon
- **Industrialisation & Production** : Biocorp, Orange, Dassault

(*) DM : Dispositif médical

POUR 2020

Tendances d'évolution à 2020

- **Forte implication des équipes marketing** pour identifier le besoin
 - Les offres combinées alliant médicament et dispositif médical (+/- connecté) vont jouer un rôle de plus en plus important dans le parcours de soins
 - **Dossier médical digital** contenant les données moléculaires, radiologiques, ... (représentation digitale du patient)
- **Sous-traitance/partenariat avec des sociétés spécialisées dans le développement, l'exploitation et la sécurisation des données** (informatique, experts Big Data, bio-statistique,...)
- **Réflexion autour du modèle médico-économique / la valorisation des services (amélioration ASMR, impact sur le prix)** → analyse des données générées pour démontrer l'intérêt aux autorités – sécurité sociale, assureurs, mutuelles – ou aux patients
 - **Collaboration avec des acteurs du Diagnostic / DM*** (pour faciliter l'accès au marché et le processus réglementaire)
 - **Évolution des autorités pour être capable d'évaluer de nouvelles propositions / innovations**

BESOINS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES POUR SOUTENIR L'INNOVATION

MÉTIERS

- Business Development, juridique
- Informaticiens/ mathématiciens/ microélectroniciens / statisticiens / développeur
- Spécialistes digital/ numérique et des Big Data
- Les métiers liés à la collecte, le stockage, la sécurité et l'exploitation des données générées
- Métiers réglementaires
- Métiers de la compliance/ réputation et de l'éthique

COMPÉTENCES

- **Gestion des partenariats : Manager de projet capable de comprendre les partenaires techniques (métier d'interface) –compétence nécessaire en interne pour pouvoir piloter les collaborations en externe**
- **Capacité à mailler des expertises multiples**
- **Écosystème de santé / financement (pour développer des produits qui seront pris en charge)**
- **Analyse / compréhension des parcours de soins**



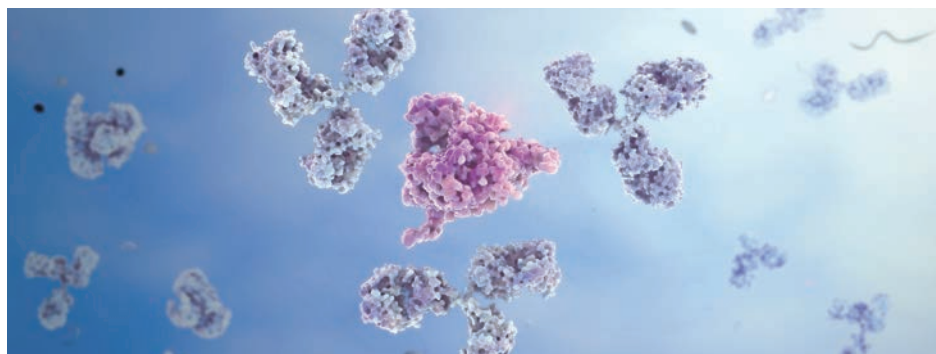
➤ Protéines recombinantes

Les protéines recombinantes sont des protéines produites par des cellules dont l'ADN a été modifié par recombinaison génétique. Aujourd'hui, pour leur utilisation à des fins thérapeutiques, elles prennent essentiellement la forme d'anticorps monoclonaux (conjugués ou non), de vaccins, de protéines et peptides thérapeutiques (modifiés ou non), ainsi que de protéines à action/libération prolongée.

➔ **Malgré la maturité de cette famille de Biotech, de nombreuses innovations** font actuellement l'objet de développements. Dans le domaine des anticorps par exemple, de nouveaux formats thérapeutiques comme les bi-spécifiques ou les anticorps conjugués ont récemment émergé, dans le but d'adresser différemment les pathologies, ou de pallier les problèmes de résistance posés par les traitements pré-existants. Des recherches sont également menées dans le domaine des peptides, pour optimiser leur efficacité et diminuer leur dégradation (comme les Stapled peptides, ou les peptides bicycliques). Les techniques de production constituent elles aussi un domaine d'intérêt, de sorte à optimiser la production des protéines. Enfin, les systèmes adjuvants et d'administration font l'objet de développements afin d'améliorer davantage l'efficacité et la stabilité des produits.

(22) Annexe 1 – Fiche métier n°9.

(19) Annexe 2 – Fiches métiers n°1, 2, 3.



De nombreux produits issus de protéines recombinantes sont aujourd'hui commercialisés, notamment les anticorps monoclonaux et les vaccins qui représentent une part importante des produits de Biotechnologies disponibles. Ce secteur est en développement constant et rapide, notamment grâce à une recherche dynamique.

➔ **À l'horizon 2020**, 3 piliers feront l'objet de développements majeurs :

- l'industrialisation de ces protéines recombinantes devrait faire l'objet d'optimisations (processus de production et de purification nouveaux ou optimisés, contrôles analytiques, impact des matériaux sur le produit thérapeutique – contenant primaire et chaîne de production) ;
- la production connaîtra vraisemblablement des évolutions majeures en termes d'association Bio-techs et chimie pour les anticorps conjugués, ou en termes de réduction du temps et du coût de production ;
- enfin, la qualité et le contrôle analytique devraient être au cœur du développement, avec notamment la mise en place de nouveaux standards pour les nouveaux produits et les nouveaux moyens de production.

➔ **Les compétences à mobiliser** pour accompagner et soutenir la R&D concerneront principalement la modélisation, la bioinformatique⁽²²⁾ et la connaissance mixte Biotechnologie/chimie. Pour l'industrialisation et la production⁽²³⁾, l'ingénierie des matériaux appliquée à la biologie, la cristallographie, la biophysique structurale et la chimie analytique seront nécessaires. Les métiers de coordinateur des interactions de différents métiers seront cruciaux.

IMPLICATIONS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES DES TENDANCES D'ÉVOLUTION ET D'INNOVATION DE LA FAMILLE PROTÉINES RECOMBINANTES

EN 2016

MATURITÉ DU DOMAINE

De nombreux produits commercialisés et une recherche dynamique

Description des produits commercialisés

- Anticorps monoclonaux
- Anticorps monoclonaux conjugués
- Vaccins
- Protéines et peptides thérapeutiques* modifiés ou non
- Protéines à action/libération prolongée



Domaines de recherche / d'innovation actuels

- **Anticorps**
 - Nouveaux formats thérapeutiques incl. fragments, bispécifiques (ex.: BiTE**), conjugués (Antibody Drug Conjugate)
 - Amélioration de la génération / sélection d'anticorps (immuno-séquençage,...)
 - Ingénierie de la partie Fc (amélioration de la viscosité, agrégation, fonction ADCC)
 - Amélioration des technologies de couplage
- **Enzyme de haute performance**
- **Anticorps et protéines comme agents de ciblage** (incl. la pénétration dans la cellule)
- **Peptides avec des structures plus rigides pour inhiber les interactions** (ex.: Stapled peptide, peptides bicycliques)
- **Optimisation des processus de production** (incl. Nouvelles lignées cellulaires pour optimiser la production des protéines – cellules d'origine aviaire, baculovirus, transgénèse animale, transfection transitoire)
- **Systèmes adjuvants et systèmes d'administration pour l'efficacité et la stabilité des protéines** (ou fragments immunogéniques)
- **Intégration dans un dispositif médical pour l'injection**



Implantation en France (non exhaustif)

- **R&D : Vaccins** : Sanofi-Pasteur, Valneva / **Vaccins thérapeutiques** : Abivax Theravectys / Gentelc Neovacs / **Anticorps** : Fab'entech, Innate Pharma, LFB, Sanofi-Pasteur, Sanofi / **Protéines/peptides** : Cerenis Therapeutics, Alizé Pharma, Hemarina, Neuronax, Ipsen, Pherecydes Pharma /
- Système delivery** : Adocia, Erytech Pharma
- **Industrialisation & Production** : **Vaccin** : Leader (Sanofi-Pasteur, Valneva) / **Anticorps** : MabLaunch (Sanofi – LFB), Sanofi, Pierre Fabre, MabDesign / **Protéines/ peptides** : Ipsen

(*) Anticoagulants, facteurs sanguins, hormones, facteurs de croissance, interférons, interleukines, thrombotiques
(**) BiTE : Bispecific T cell Engager

POUR 2020

Tendances d'évolution à 2020

- **Industrialisation**
 - Pour les nouveaux processus de production (culture cellulaire) et de purification des nouveaux produits
 - Développement des contrôles analytiques
 - Impact des matériaux (contenant primaire et chaîne de production) sur le produit thérapeutique (dès le développement)
- **Production**
 - Association de la Biotech et de la chimie pour les anticorps conjugués
 - Amélioration des systèmes de production
 - Réduction du temps et du coût de développement des protéines recombinantes
- **Qualité / Contrôle analytique**
 - Mise en place de nouveaux standards pour des moyens de production différents
 - Méthodes analytiques pour définir la qualité du produit



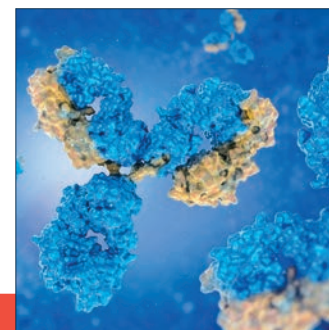
BESOINS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES POUR SOUTENIR L'INNOVATION

MÉTIERS

- **Métiers d'interaction / coordinateurs** (intégrer des approches multiples et complexes, faire le lien entre les différents métiers)

COMPÉTENCES

- **Connaissances mixtes biotech/chimie pour la production et le contrôle analytique / qualité des anticorps conjugués**
- **Modélisation / bio-informatique pour l'analyse des données**
- **Compatibilité avec le contenant primaire** (biophysique, biochimie)
- **Science des matériaux appliquée à la Biologie** (génie physique, mesure industrielle, chimie analytique)
- **Cristallographie**
- **Biophysique structurale**
- **Chimie analytique et biochimie**



② Tests diagnostics et médecine personnalisée

La médecine personnalisée implique la recherche et l'identification de marqueur(s), biologique(s) ou non, permettant d'adapter la prise en charge d'un patient à sa spécificité propre, dans le but de maximiser les chances d'efficacité des traitements, ou de diminuer les risques d'effets indésirables.

Les tests diagnostics permettent quant à eux de déterminer le statut d'un patient pour un marqueur présumé impliqué dans la prédiction, la déclaration ou l'évolution d'une pathologie. Ces tests peuvent faire levier sur la protéomique, la génomique, ou la transcriptomique.

Les développements et évolutions rapides du séquençage nouvelle génération (SNG) ouvrent aujourd'hui de nouvelles possibilités pour le développement d'une médecine plus personnalisée.

➡ **Les domaines majeurs de recherche et d'innovation** concernent principalement l'association de médicaments à un diagnostic (test compagnon), faisant levier sur une meilleure compréhension du lien entre une maladie et ses différents marqueurs. De la même manière, le développement de nanotechnologies pour miniaturiser les tests, et la mise en place de solutions moins invasives et plus facilement réalisables permettront d'optimiser les tests diagnostics. Enfin, le développement de tests basés sur des algorithmes pondérés, et le développement d'algorithmes et *softwares* pour améliorer l'analyse de l'image (radionomics) sont aujourd'hui des axes majeurs de recherche à fort potentiel d'innovation.

➡ **À l'horizon 2020**, l'exigence croissante des payeurs d'associer des diagnostics aux médicaments afin d'assurer leur bon usage, aura pour conséquence possible de renforcer et de complexifier les modalités de diagnostics. Cela va s'accompagner d'une utilisation accrue de l'analyse du génome complet en pratique clinique, grâce notamment à la diminution du coût du SNG, mais également du développement de l'utilisation de la métabolomique ou du multi-

plexing*. La France va déployer progressivement 12 plateformes de séquençage du génome humain à très haut débit, permettant à la médecine dite « de précision » de se développer sur tout le territoire. Enfin, des innovations techniques pour la réalisation de tests rapides au lit du patient et le développement d'objets communicants pour le traitement des données sont susceptibles de se développer dans les cinq prochaines années.

➡ **Les compétences à mobiliser** concerneront une maîtrise approfondie des différents « -omics » (enjeu d'identification des marqueurs pertinents pour la pathologie cible), et du micro et nanofluidique pour la miniaturisation des tests. L'analyse et la compréhension de métadonnées nécessiteront des doubles compétences (biologie + mathématiques, biologie + informatique, biologie + maîtrise des algorithmes)⁽²⁴⁾. L'utilisation du SNG impliquera une capacité des médecins à interpréter les données qui en sont issues, en collaboration avec des conseillers en génétique⁽²⁵⁾. Les nouveaux métiers à mobiliser seront donc liés à la collecte, au stockage et à l'exploitation des données issues du séquençage nouvelle génération. Les sujets d'éthique deviendront en outre prééminents pour l'ensemble des métiers potentiellement impliqués dans le développement et l'utilisation de ces technologies.

Les tests diagnostics et la médecine personnalisée à fins diagnostiques au sens large, ont un degré de maturité différent en fonction des aires thérapeutiques. Ainsi, ils sont plus développés dans des domaines comme l'oncologie par exemple.

(24) Annexe 1 – Fiches métiers n°1, 8, 9.

(25) Annexe 2 – Fiche métier n°4.

* Multiplexing : mesure simultanée de plusieurs facteurs.

IMPLICATIONS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES DES TENDANCES D'ÉVOLUTION ET D'INNOVATION DE LA FAMILLE TESTS DIAGNOSTICS ET MÉDECINE PERSONNALISÉE (INCL. BIOMARQUEURS ET SÉQUENÇAGE NOUVELLE GÉNÉRATION)

EN 2016

MATURITÉ DU DOMAINE

Maturité dans certaines aires thérapeutiques comme l'oncologie

Description des produits commercialisés

- **Types de tests :**
 - Protéomique, génomique, transcriptomique, cytopathologie
 - Séquençage nouvelle génération (SNG)
- Ces tests sont destinés aux patients (avec pathologie déclarée) et à leur famille



Domaines de recherche / d'innovation actuels

- **Compréhension des liens entre les maladies et les marqueurs protéiques, génomiques**
 - Associer les médicaments en développement à un diagnostic (oncologie, immunologie, SNC*, anti-infectieux,...)
- **Mise au point de tests moins invasifs, avec une plus grande pertinence clinique et réalisables facilement et rapidement au lit du patient ou à domicile**
 - Diagnostic en temps réel (ex. : lentille de contact mesurant le taux de glucose)
- **Développement de tests basés sur des algorithmes pondérés**
- **Développement d'algorithmes / logiciels pour améliorer l'analyse d'image : Radionomics**
- **Développement des nanotechnologies : nanopuces, système micro-fluidique**
- **Séquençage nouvelle génération d'ADN et ARN**
 - Trouver une réponse pour la mesure de l'hétérogénéité génétique des tissus
- **Accès au marché et remboursement restent difficile**



Implantation en France (non exhaustif)

- **R&D :** INCa + centre d'oncogénétique (SNG), TCLand Expression, Acobiom, Centre national de génotypage, ImmunID, Aterovax, Promise proteomics, Metafora Biosystems, Genomic vision, Biomérieux, Intégragen, Alamut Visual, Diaxonhit, Damae Medical, Magnisense, Rarecells

* SNC : Système nerveux central

SOURCE : PERSONALIZED MEDICINE – THE PATH FORWARD, INCA, INTERVIEWS

POUR 2020

Tendances d'évolution à 2020

- **Exigence croissante des payeurs d'associer** des diagnostics aux médicaments pour assurer leur bon usage
- **Le diagnostic va devenir plus complexe** (séquençage, radiologie, métabolome, microbiome, algorithme...)
- Diminution du coût du séquençage nouvelle génération (ex : oncologie : coûtera moins cher que de faire différents tests pour chaque mutation)
- **Analyse du génome complet en pratique clinique** (diagnostic SNG labellisé)
- Développement de la métabolomique
- Automatisation de l'immuno-histochimie
- Développement du multiplexing et du test rapide « Point of Care » ou à domicile
- Développement d'objets communicants (traitement des données)
- **Le diagnostic va devenir plus précoce** (agents infectieux)

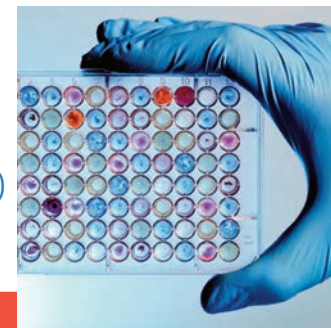
BESOINS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES POUR SOUTENIR L'INNOVATION

MÉTIERS

- Les métiers liés à la collecte, le stockage et l'exploitation des données générées par le séquençage nouvelle génération
- **Conseillers en génétique** (pour l'interprétation des données de SNG, support au médecin, signature de consentement éclairé)

COMPÉTENCES

- **Maîtrise des différents -omics** pour être capable d'identifier les marqueurs pertinents pour la pathologie cible
- **Micro et nanofluidique**
- **Analyse de métadonnées** (Double compétence mathématicien, informaticien, algorithmique + Bio)
- **Médecins devront comprendre la Bio-informatique** (prise en compte de nouvelles données pour le diagnostic, incl. SNG)
- **Éthique** (partage des informations avec le patient)



② Plateformes de Biotech permettant la découverte de molécules thérapeutiques innovantes

Cette famille de Biotechnologie permet d'intégrer le fait que l'utilisation des Biotechnologies n'a pas pour unique but la génération de biomédicaments. En effet, les Biotechnologies peuvent également être intégrées dans le développement de plateformes innovantes permettant une meilleure compréhension des pathologies, l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques, et le *screening* ou l'optimisation de candidats médicaments (d'origine chimique ou biologique).

(26) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°9.

(27) La biologie des systèmes cherche à intégrer différents niveaux d'informations pour comprendre comment fonctionnent des systèmes biologiques. C'est l'étude intégrative, par modélisation, des gènes, des protéines, des réactions biochimiques et d'autres processus physico-chimiques considérés en tant que systèmes dynamiques d'éléments en interaction.

➡ **La recherche et l'innovation actuelles** en matière de plateformes de Biotech consistent principalement à développer des plateformes technologiques innovantes adaptées à des pathologies précises, à analyser l'environnement et le microenvironnement de pathologies pour mieux les comprendre (notamment en termes de mécanismes dérégulés afin d'identifier de nouvelles cibles), ou à modéliser *in silico* une pathologie.

➡ **À l'horizon 2020**, de nouvelles plateformes innovantes de Biotechnologie sont susceptibles d'émerger. Elles permettront l'identification de nouvelles cibles, l'amélioration de l'affinité de nouvelles thérapeutiques, ou encore le développement de nouvelles classes et formes de biothérapeutiques. La création de plateformes adaptées spécifiquement à des pathologies en particulier, devrait permettre de découvrir de nouvelles solutions thérapeutiques.



➡ **Les compétences à mobiliser** concerneront essentiellement les disciplines de la biologie et des aspects techniques tels que la modélisation informatique⁽²⁶⁾ ou la biologie des systèmes⁽²⁷⁾, et des compétences plus transverses telles que la gestion de données complexes. Enfin, l'interconnexion croissante des disciplines (chimie/biologie) entraînera un essor de métiers transverses permettant de travailler à l'interface de ces disciplines.

Les plateformes de Biotechnologie permettent concrètement de découvrir des molécules thérapeutiques innovantes, qu'elles soient d'origine biologique ou chimique. Ainsi, de nombreux médicaments, notamment des petites molécules chimiques, ont déjà été découverts *via* ces plateformes.



IMPLICATIONS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES DES TENDANCES D'ÉVOLUTION ET D'INNOVATION DE LA FAMILLE PLATEFORMES DE BIOTECH PERMETTANT LA DÉCOUVERTE DE MOLÉCULES THÉRAPEUTIQUES INNOVANTES*

*Incl. molécules chimiques

EN 2016

MATURITÉ DU DOMAINE

De nombreux médicaments (y compris les petites molécules de thérapie ciblée) ont été découverts via des plateformes de biotechnologie

Description des produits commercialisés

- Plateformes exclusives innovantes pour découvrir de nouvelles cibles et sécuriser l'innovation répétitive
- Plateformes de screening
- Offres de services utilisant une plateforme propriétaire



Domaines de recherche / d'innovation actuels

- Développement d'une technologie innovante, adaptée à une pathologie spécifique
- Analyse du microenvironnement de la pathologie
- Modélisation *in Silico*
- Compréhension des pathologies et des mécanismes dérégulés pour identifier de nouvelles cibles
- Analyse de la dérégulation du métabolisme (dérégulation de l'énergétique cellulaire) pour prévoir une maladie, suivre son évolution et analyser l'efficacité d'un traitement
- Extraction de molécules à partir de sources naturelles, puis synthèse de ces substances dans un second temps



Implantation en France (non exhaustif)

- **R&D** : Xentech, Genfit, Hybrigenics, Inflectis bioscience, Neurochlore, Sensorion, Eydo Pharma, Edélis, Enterome, Neuronax, Oncodesign, Domain, Therapeutics, Picoseq, Cytoo, Flamel Tech, IMStar

POUR 2020

Tendances d'évolution à 2020

- Développement de nouvelles plateformes innovantes pour l'identification de nouvelles cibles, améliorer l'affinité de nouvelles thérapeutiques,...
- Adaptation de technologies à une pathologie en particulier
- Développement de nouveaux modèles pour tester les molécules
- D'autres classes bio-thérapeutiques vont émerger grâce à l'identification et la validation de nouvelles cibles

BESOINS EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES POUR SOUTENIR L'INNOVATION

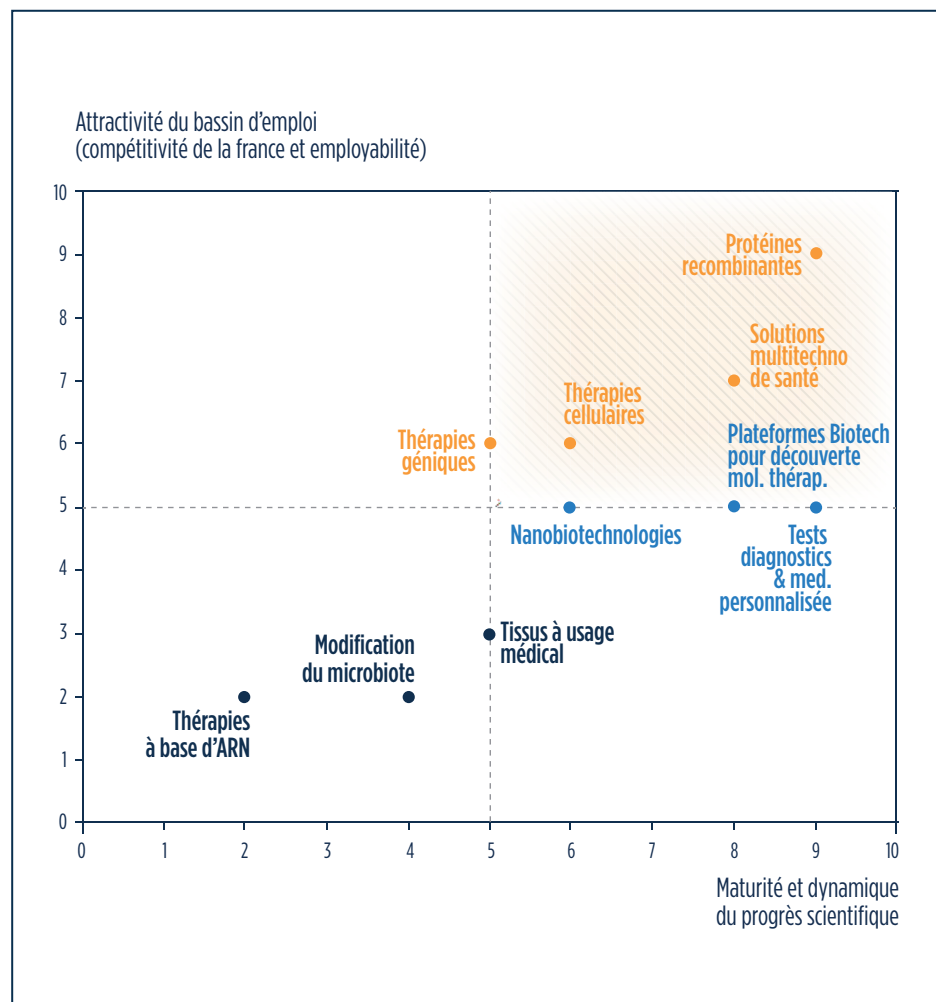
MÉTIERS

- Besoin de médecins et pharmaciens avec un PhD
- Management des données

COMPÉTENCES

- Interconnexion des disciplines (chimie et biologie)
- Modélisation informatique
- Biologie des systèmes





Cartographie des dix grandes familles de Biotechnologie / Innovations Santé en fonction de leur maturité / dynamique et de leur attractivité en termes d'emploi. Cette cartographie a été obtenue par l'évaluation de quatre critères : maturité (en termes de nombre de produits commercialisés au niveau mondial), dynamique du progrès scientifique, compétitivité de la France et employabilité. Ces quatre critères ont été notés de 1 à 5 (5 étant la note la plus élevée) – le rationnel de la notation est décrit ci-dessous. Les notes des critères ont été additionnées deux par deux pour construire la matrice.

Cartographie des 10 grandes familles de Biotech et d'innovations en santé, en fonction de leur degré de maturité, du dynamisme du progrès scientifique et de leur attractivité en termes d'emplois

Au global, 3 grands clusters regroupant des familles de Biotechnologie et d'Innovations en santé peuvent être identifiés, en prenant en compte l'attractivité du bassin d'emploi français (en termes de compétitivité et d'employabilité du territoire), la maturité (en termes de nombre de produits commercialisés) et le dynamisme du progrès scientifique sur ces dix familles.

Ces trois clusters sont :

- **les technologies à faible attractivité française et faible maturité** (modification du microbiote, tissus à usage médical, thérapies à base d'ARN) ;
- **les technologies à forte maturité ou avec un progrès scientifique important, mais pour lesquelles la France dispose d'une attractivité encore modérée** (nanobiotechnologies, tests diagnostics et médecine personnalisée, plateformes de Biotechnologies pour la découverte de molécules thérapeutiques innovantes) ;
- **les technologies matures et dynamiques pour lesquelles la France montre une forte attractivité** (protéines recombinantes, solutions multitechnologiques de santé, thérapies cellulaires, thérapies géniques).



► LES TECHNOLOGIES À FAIBLE ATTRACTIVITÉ FRANÇAISE ET FAIBLE MATURITÉ

Ces technologies sont marquées par une maturité relativement faible, et une compétitivité de la France encore en construction, malgré un progrès scientifique assez dynamique.

La modification du microbiote pour raison thérapeutique doit encore approfondir et qualifier son potentiel et ses domaines d'application. Cette famille de Biotech encore émergente capitalise essentiellement sur de la recherche académique. Ne regroupant encore que très peu d'entreprises, elle se caractérise par une employabilité très faible en France, mais les unités académiques françaises s'emparent progressivement du domaine.

Les tissus à usage médical sont une famille de Biotech encore jeune se situant à la croisée de plusieurs champs scientifiques et de recherche, dont le dynamisme du progrès scientifique est important, notamment poussé par les innovations en impression 3D. Cependant, pour consolider sa compétitivité, la France manque de compétences dans ce domaine, notamment en termes de doubles formations sciences des matériaux/biologie, ou de formations sur l'ingénierie tissulaire. En termes d'employabilité, ce secteur se caractérise par l'absence de grands groupes, et donc par la surreprésentation de *start-ups*.

Les thérapies à base d'ARN sont prometteuses en termes d'efficacité, mais des marges de progrès doivent encore être exploitées en termes de stratégies de délivrance et de transport des molécules pour optimiser leur efficacité. Caractérisé par la persistance d'un verrou technologique sur ces thérapies, qui limite le progrès scientifique depuis une vingtaine d'années, ce secteur est aussi marqué par la pauvreté du tissu d'entreprises en France, et donc par une employabilité assez faible.

► LES TECHNOLOGIES PLUS MATURES OU DYNAMIQUES EN TERMES DE PROGRÈS SCIENTIFIQUE, ET POUR LESQUELLES LA FRANCE EST MIEUX POSITIONNÉE

Ces technologies sont portées par un progrès scientifique dynamique et une compétitivité de la France en voie de consolidation.

Les nanobiotechnologies ont construit une relative maturité en capitalisant sur leurs applications dans le diagnostic, et sur leur utilisation pour la formulation de médicaments (e.g. liposomes, VLP, etc). Si le secteur est dynamique, la compétitivité de la France reste limitée. La réticence des systèmes de santé à encourager le développement de ces technologies, et l'absence d'un tissu dense d'acteurs de taille importante limitent le potentiel de cette famille de Biotech. Ainsi, l'employabilité en France en matière de nanobiotechnologies demeure moyenne.

Les tests diagnostics et la médecine personnalisée sont marqués par une maturité forte dans certaines aires thérapeutiques, comme l'oncologie, et par une innovation dynamique. Cependant, l'attractivité et la compétitivité de la France doivent encore être maximisées, notamment par l'évolution de la réglementation, et le développement du séquençage nouvelle génération (SNG), qui n'attire que peu de grands acteurs aujourd'hui. Le non-remboursement

des tests compagnons limite en outre le marché des tests diagnostic et de la médecine personnalisée, et donc l'employabilité de la France dans ce secteur.

Les plateformes de Biotechnologie pour la découverte de molécules thérapeutiques innovantes ont permis de découvrir de nombreux médicaments, biologiques et chimiques, prouvant ainsi la forte maturité de ce domaine. Le progrès scientifique portant ces plateformes va permettre à d'autres classes biothérapeutiques d'émerger. La compétitivité de la France en matière d'exploitation de plateformes de Biotechnologies pour la recherche de molécules thérapeutiques innovantes est surtout portée par des *start-ups*. L'employabilité de la France dans ce domaine reste modérée.

► LA COMPÉTITIVITÉ FRANÇAISE EST MEILLEURE SUR LES TECHNOLOGIES PLUS MATURES

La compétitivité de la France sur les technologies plus matures au niveau mondial est portée par un effort important d'innovation et d'employabilité.

Les thérapies géniques ont une maturité faible en termes de produits commercialisés (2 produits autorisés par l'EMA), notamment du fait d'un élargissement encore balbutiant du scope de ses applications et d'un intérêt limité des grands groupes pour ce secteur, freinant le dynamisme du progrès scientifique. Celui-ci est pourtant porté par un positionnement solide de la France en termes de compétitivité, puisqu'elle dispose d'outils industriels d'envergure (Genethon, Transgène). Il sera nécessaire de veiller au positionnement compétitif de la France sur le long terme, pour assurer l'arrivée sur le marché de nouveaux produits.

Les thérapies cellulaires bénéficient d'efforts importants en termes d'industrialisation en France (ex :



CELLforCURE). Cependant, l'adoption limitée de ce domaine par l'industrie pharmaceutique, s'expliquant par le manque de succès commerciaux, ralentit le progrès scientifique, et induit un retard de la compétitivité de la France en comparaison à certains de ses voisins européens. L'employabilité en France dans ce secteur demeure relativement stable, portée par quelques acteurs axés sur la production et l'industrialisation de ces thérapies cellulaires.

Les solutions multitechnologiques de santé, encouragées par les évolutions rapides du digital, connaissent un progrès scientifique dynamique. Le développement de ce secteur passe par l'établissement de collaborations entre acteurs de domaines différents (industrie pharmaceutique / entreprises d'informatique et/ou du digital). L'employabilité en France en matière de SMT s'accroît, mais se concentre principalement hors des sciences biologiques pures.

Les protéines recombinantes constituent un domaine très mature, qui s'est consolidé grâce à une recherche dynamique et une innovation constante. La France est donc très compétitive sur ce domaine grâce à sa position de leader sur le vaccin, mais sa position reste à consolider en termes de production sur d'autres types de produits. L'employabilité en France est forte, mais pourrait être renforcée pour les produits thérapeutiques issus de protéines recombinantes hors vaccins.

4.

LE DÉVELOPPEMENT DES 10 FAMILLES DE BIOTECH / INNOVATIONS EN SANTÉ SUSCITERA DE NOUVEAUX BESOINS TRANSVERSES EN MÉTIERS ET COMPÉTENCES, ET D'AUTRES PLUS SPÉCIFIQUES À CHAQUE PROFIL D'ENTREPRISE

LES NOUVELLES
APPROCHES R&D
ET DE PRODUCTION
INDUSTRIELLE
SUSCITENT DE
**NOUVEAUX BESOINS
EN MATIÈRE
DE MÉTIERS
ET COMPÉTENCES**

L'utilisation des *Big Data* se développe

Les *Big Data* en santé représentent l'agrégation de données médico-administratives, de données générées par les outils de diagnostic (ex : SNG), ou d'autres données provenant de la eSanté, des SMT ou des technologies connectées. L'ensemble de ces données sont une source d'information très riche, mais dont l'analyse et l'interprétation s'avèrent complexes du fait du grand nombre d'éléments à prendre en compte. Le développement de solutions (ex : algorithmes) pour générer de la valeur à partir de ces données ouvrira de nombreuses possibilités qui impacteront les pratiques médicales, la compréhension de l'épidémiologie et l'accès au marché.

Ainsi, la nécessité d'**analyser finement les nouvelles sources de données en phase de R&D pour passer du « *Big Data* » au « *Smart Data* »** est une approche de recherche nouvelle, se développant rapidement. Le travail sur les *Big Data* nécessitera de mobiliser des capacités d'analyse de données complexes, provenant de sources différentes ; mais aussi de modéliser ces données afin de générer de la valeur en les interprétant (algorithmes, *biomodelling*).

Ce champ en développement appellera en outre des collaborations étroites entre des experts aux spécialisations différentes : bioinformatique⁽²⁸⁾ (analyse *in silico*), modèles mathématiques (algorithmie), ou biostatistiques ; et mobilisera des médecins ou des biologistes maîtrisant les pathologies concernées et les besoins des patients. Ainsi, des chefs de projets de haut niveau, capables de travailler en interaction et de coordonner ces différentes expertises seront indispensables. Les métiers de la gestion de données (anonymisation, sécurisation, stockage) ainsi que les métiers réglementaires⁽²⁹⁾ et éthique devront se développer pour accompagner au mieux le développement de ce domaine.

L'analyse des *Big Data* se développant rapidement, il conviendra d'identifier les nouveaux métiers qui seront indispensables à leur déploiement à grande échelle.

La recherche est de plus en plus collaborative et intégrative

La recherche s'attache de façon croissante à construire une meilleure compréhension du patient autour d'approches collaboratives et intégratives, afin de lui proposer les modalités diagnostiques et thérapeutiques les plus adaptées.

Ainsi, **la médecine rétro-translacionnelle** (qui permet, à partir de l'observation d'un patient, de développer un modèle / une plateforme pour la découverte d'une solution thérapeutique, avant de la proposer au patient) nécessite des compétences de modélisation, notamment pour construire des modèles animaux, des modèles 3D ou autres systèmes innovants afin de reproduire l'observation du patient et affiner la compréhension de sa pathologie.

Elle appellera donc **un renforcement de la multidisciplinarité** afin de s'ouvrir aux nécessaires connaissances transversales liées au fonctionnement en mode projet, et à l'intégration et la collaboration de différentes spécialités.

La compréhension des patients (leurs contraintes et leurs besoins) deviendra dans cette perspective de plus en plus importante afin d'intégrer leurs réalités thérapeutiques (besoins, entourage, parcours de soins) en amont de la mise sur le marché. Cela nécessitera la création de métiers de spécialistes des interactions patients dans les équipes de R&D⁽³⁰⁾. L'enjeu du développement des interactions entre médecins et patients, pour identifier des solutions adaptées (ex : pré-évaluation des dispositifs médicaux par des groupes patients pendant le développement), et l'essor de l'implication du patient dans les processus d'essais cliniques (ex : cahier électronique pour le suivi d'études cliniques) appelleront des compétences de travail en collaboration entre les médecins et les patients (renforçant l'implication des associations de patients).

L'industrialisation d'une innovation thérapeutique doit se penser très en amont, et être optimisée pendant le développement

Les besoins d'évolution en matière d'industrialisation des innovations thérapeutiques sont de quatre ordres :

➤ **Analyser le potentiel de développement d'un médicament et anticiper son industrialisation** très en amont pour analyser de façon précoce la pertinence d'un projet et tester son potentiel. Cette logique

(28) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°9.

(29) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°7.

(30) Voir Annexe 1 – Fiches métiers n°1, 5.

(31) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°4.

(32) Voir Annexe 1 – Fiches métiers n°4, 5 ; Annexe 2 – Fiches métiers n°1, 2.





nécessite d'appréhender l'impact pharmacologique des médicaments en développement, et de concevoir le passage rapide d'un concept thérapeutique à une réalité économique. **Les compétences nécessaires** à cette fin seront axées autour de la compréhension des exigences de l'industrialisation et de la maîtrise des propriétés des produits. Davantage de chercheurs (PhD) devront comprendre les contraintes de l'industrialisation, et savoir collaborer très en amont du développement avec des experts de l'industrialisation, mais aussi des pharmacologues ou des experts de la modélisation *in silico*.

➔ **Renforcer le développement et l'optimisation des méthodes analytiques⁽³¹⁾** pour garantir leur robustesse et pouvoir les industrialiser. Cela passera par la formation au contrôle analytique dans les formations initiales et continues.

➔ **Optimiser les systèmes de production et de purification⁽³²⁾** pour déboucher, notamment grâce à l'automatisation et la digitalisation de la production des thérapies innovantes, sur une diminution des coûts, une amélioration de la qualité et de l'efficacité, et un produit fini davantage sécurisé. Des compétences en développement analytique, en purification, en génie des procédés et en contrôle qualité seront nécessaires. La mobilisation d'experts en informatique et en digital sera importante pour accompagner le développement de la digitalisation de la production.

➔ **Optimiser la formulation des produits thérapeutiques** sera utile pour prolonger la durée de stabilité des thérapies innovantes, et devra s'accompagner de l'optimisation de la chaîne logistique. La compréhension des interactions produit/contenant primaire, le développement de formulations innovantes ou l'optimisation des procédés industriels pourront permettre d'atteindre cet objectif. Pour cela, des compétences en formulation, nanobiotechnologies, génie des matériaux et biophysique devront être développées, et intégrées dans les entreprises.



Le *Quality by Design* et le développement de nouveaux modèles pour diminuer l'utilisation des animaux de laboratoire

Deux grandes tendances en matière de recherche et développement connaissent ces dernières années un développement relativement fort, et appellent donc la mobilisation de nouvelles compétences et de nouveaux métiers :

➔ **L'automatisation, la modélisation, la détection de signaux faibles, et la miniaturisation des solutions électroniques** permettent de mieux anticiper et qualifier les conditions optimales dans lesquelles le développement d'un produit est possible en prenant en compte les contraintes et les variations qui ont un impact sur le produit. Ces évolutions appellent des compétences en matière de traitement de données, et le renforcement des métiers de mathématicien, statisticien, et d'informaticien disposant de connaissances en biologie.

➔ **La réduction de l'utilisation des animaux de laboratoire** nécessitera le remplacement de modèles *in vivo* par des modèles *in vitro*. Cela devra passer par le développement de modèles cellulaires / tissulaires permettant de mimer les tissus, et par la modélisation *in silico* des mécanismes biologiques. Ainsi, cette tendance suscite des besoins en matière de modélisation, d'ingénierie et de culture tissulaire. Les métiers réglementaires et les pharmacologistes devront également travailler à adapter la pharmacopée à cette fin.

DES TENDANCES TRANSVERSES À L'ENSEMBLE DES ENTREPRISES DE BIOTECHNOLOGIE SE DÉGAGENT

L'évolution des métiers dans les Biotechs appelle à davantage de transversalité et d'interdisciplinarité

Les métiers et compétences dans le domaine des Biotechnologies s'ouvrent progressivement à des compétences et des profils extérieurs au scope traditionnel des métiers biologiques. L'objectif de cette ouverture est de porter les innovations de demain, à travers deux axes majeurs :

➔ **Permettre de nouvelles innovations**, au-delà des frontières traditionnelles de la biologie (solutions multitechnologiques de santé, nanobiotechnologies, analyse de données complexes, etc.).

➔ **Soutenir l'industrialisation et la production de biomédicaments**, avec par exemple des experts en matériaux capables d'étudier les interactions thérapie/contenant primaire (ou les interactions thérapie/ligne de production) pour optimiser par exemple la formulation et / ou les processus de fabrication des protéines recombinantes. Il est important de mettre en place des équipes maîtrisant les processus d'automatisation, de modélisation, de détection des signaux faibles ou de miniaturisation des solutions électroniques.

(33) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°5.

(34) Voir Annexe 1 – Fiches métiers n°8, 9.

De façon plus précise, **trois grands besoins en métiers et compétences extérieurs à la biologie *stricto sensu*** sont appelés à investir le champ des Biotechnologies à l'avenir :

➔ **Ingénierie des matériaux** : elle se révélera importante pour l'ingénierie tissulaire, la formulation⁽³³⁾, et la mise en place des procédés de fabrication. Ainsi, l'attractivité de la filière biologique et de la santé pour des spécialistes des sciences des matériaux devra être particulièrement mise en évidence.

➔ **Biostatistiques, bioinformatique et modélisation**⁽³⁴⁾ : ces champs de compétences sont particulièrement précieux, notamment pour le développement des méthodes analytiques. Pour diffuser ces compétences, il faudrait former davantage de biologistes aux statistiques, à l'informatique et la modélisation, ou inversement, et faciliter les doubles formations.

➔ **Biophysique** : l'étude des interactions médicament biologique/contenant primaire ou médicament biologique/ligne de production nécessite des experts en physique ayant une bonne compréhension de la biologie. À cette fin, la facilitation des cursus menant à cette double compétence devrait être envisagée.

Ainsi, pour articuler et coordonner ces différentes expertises, **un besoin croissant de transversalité et d'interdisciplinarité se fait sentir.**

➔ **Transversalité et interdisciplinarité** : cette ouverture à des expertises et métiers extérieurs au cœur de compétence historique de la biologie nécessitera pour ces métiers extérieurs de comprendre les contraintes propres au secteur de la santé. La collaboration entre des personnes de formations différentes (biologistes et non biologistes) appellera donc un renforcement de l'interdisciplinarité dans les formations scientifiques (travail en collaboration, doubles compétences, etc.). Le défi à cet égard est bel et bien de faire collaborer des équipes issues de formations distinctes, ayant différentes expertises et

différentes modalités de langages. Il devient également nécessaire de former les scientifiques à la gestion de projets multifonctionnels, et d'ajouter dans leurs formations des modules d'ouverture à d'autres expertises. Il est en outre important de noter que le développement de certaines innovations (SMT, tissus à usage médical, etc.) nécessitera pour les entreprises de Biotechnologies de nouer des partenariats avec des structures souvent spécialisées uniquement sur leurs domaines propres, potentiellement éloignés du domaine de la santé.

Pour les métiers nécessitant une double expertise scientifique (biologie + informatique ou mathématique ou statistique ou ingénierie des matériaux) il conviendra de définir laquelle de ces deux expertises doit être l'expertise majeure. En effet, cela conditionnera l'offre de formation à développer. Il reste encore à définir aujourd'hui s'il est plus pertinent de former une personne pour la rendre experte dans les deux domaines scientifiques, ou bien de focaliser l'expertise sur un seul des domaines. Si tel est le cas, il conviendra de distinguer le domaine prioritaire, puis de coupler cette expertise à une connaissance moins poussée du second domaine d'intérêt.



L'accélération de l'innovation scientifique devra être soutenue par le renforcement de certains métiers et compétences transverses

Pour soutenir l'innovation scientifique, certains métiers/compétences transverses devront être renforcés.

➡ **L'expertise réglementaire⁽³⁵⁾** : la nécessaire connaissance de la réglementation pour les produits biologiques (fabrication de produits conformes et sûrs, sécurisation des personnes fabriquant le produit, normes de fabrication, etc.) appelle l'intégration de **la réglementation des Biotechs à la formation des pharmaciens responsables**, en effet celle-ci est substantiellement différente de celle applicable aux médicaments chimiques. De plus, ces connaissances réglementaires devront être diffusées de façon adaptée aux futurs **experts analytiques** (car l'analytique s'inscrit dans la réglementation), et plus largement à tous les scientifiques impliqués dans des entreprises de Biotech.

➡ **L'expertise analytique⁽³⁶⁾** (pour le développement de produits complexes) nécessite de former les **experts en virologie, biochimie et culture cellulaire aux BPF*, à la répartition stérile et à la qualité, très réglementées et évoluant rapidement**.

➡ **Les expertises liées aux brevets et à la propriété intellectuelle, ainsi qu'au juridique** seront cruciales pour la gestion des partenariats (notamment partage des droits, réalisation de contrats). Ces expertises devront être intégrées dans les entreprises. La connaissance du circuit de remboursement et de l'économie de santé (accès au marché) doit être davantage répandue chez les jeunes diplômés souhaitant travailler dans les Biotechs, et cela quel que soit leur profil (médecin, ingénieur, chercheur,...), afin de

(35) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°7.

(36) Voir Annexe 1 – Fiche métier n°4..

* BPF : Bonnes pratiques de fabrication.



s'adapter au mieux aux exigences inhérentes à ce secteur.

► **L'optimisation des circuits de distribution** sera enfin de première importance pour les équipes impliquées dans les thérapies cellulaires ou géniques.

Ces métiers doivent être en constante évolution afin de suivre les innovations, s'adapter à leurs exigences et soutenir leur développement. En effet, les nouvelles innovations se heurtent très souvent à l'absence de cadre réglementaire adapté, ou à l'absence de méthodes adaptées pour le contrôle analytique par exemple, rendant ainsi leur concrétisation parfois difficile ou plus lente. Pour pallier cela et sécuriser au maximum le potentiel de ces innovations jusqu'à leur arrivée sur le marché, le secteur des Biotechnologies devra mobiliser des équipes à même d'appréhender l'ensemble des implications de ces innovations sur les thèmes cités précédemment. Ces mêmes équipes seront en charge d'imaginer, de proposer, et de mettre en œuvre les évolutions nécessaires au bon développement de ces innovations.

CHAQUE PROFIL D'ENTREPRISE DOIT FAIRE FACE À DES ENJEUX PROPRES, ET DONC MOBILISER DES COMPÉTENCES PRÉCISES POUR Y RÉPONDRE

En parallèle, les besoins en métiers et compétences sont aussi liés aux enjeux et à la dynamique propre à chaque profil d'entreprise.

En effet, si on prend l'exemple de la recherche, les enjeux apparaissent comme clairement corrélés au profil de chaque entreprise. Les grandes et moyennes entreprises ont pour enjeu de rester à la pointe de l'innovation en rationalisant leur recherche interne et en mettant en place des partenariats / accords de licence avec des acteurs innovants. Les petites entreprises et *start-ups* doivent quant à elles pérenniser leur financement pour assurer sur le long terme une qualité de recherche en ligne avec les exigences de potentiels partenaires et atteindre des niveaux de démonstration suffisant pour valoriser leur innovation.

En outre, les contraintes structurelles et financières de ces entreprises impacteront également les profils de compétences recherchés.

Grandes et moyennes entreprises : enjeux spécifiques et besoins associés en métiers et compétences

La dynamique à l'œuvre pour les grandes et moyennes entreprises de biotechnologies est caractérisée par trois exigences principales :

- renforcer la productivité de la R&D en interne,
- identifier et capturer des opportunités à haute valeur ajoutée en externe,
- renforcer les activités à valeur ajoutée.

Les enjeux et la dynamique propres aux moyennes et grandes entreprises			
Enjeux		Besoins en métiers et compétences	
RECHERCHE			
• Rester à la pointe de l'innovation • Rationaliser la recherche interne • Développer les interactions avec les académiques et les centres hospitaliers, les PME et les <i>start-ups</i>	• Structurer la recherche et l'identification en externe de technologies/ thérapeutiques prometteuses (BD*) • Mettre en place des partenariats / accords de licence	• Métiers de la gestion de la data • Gestion des interconnexions entre le groupe et les académiques et / ou PME (incl. prestataire en informatique, digital,...) : personnes capables de piloter des projets multi-disciplinaires en réseau avec les partenaires	• Business développeur et métiers d'affaires scientifiques, pour stimuler la recherche académique et identifier les bonnes opportunités (recherche de partenaires) • Comprendre en profondeur les pathologies d'intérêt : besoin de Médecins avec un PhD
DÉVELOPPEMENT			
• Optimiser le développement clinique pour réduire les risques • Anticiper les évidences qui généreront de la valeur pour les autorités (Market Access)	• Mettre en place des partenariats en multi-technologie qui durent depuis la recherche jusqu'à l'accès au marché	• Besoin de chefs de projets capables de dialoguer avec les patients en étude clinique (comprendre le besoin des patients inclus dans un essai) <i>Ex: Développer des Serious Games pour expliquer aux patients l'essai clinique</i>	• Experts en science des matériaux (prédire interaction contenant primaire/ molécule) • Experts en médecine personnalisée (stratification des patients)
INDUSTRIALISATION ET PRODUCTION			
• Industrialiser/ produire des thérapeutiques innovantes venant de l'interne ou bien acquises en externe au meilleur coût	• Définir les référentiels contrôle qualité pour les nouvelles Biotechnologies • Créer les standards de production en partenariat avec les autorités	• Cliniciens avec des compétences en génétique (pour accompagner le développement du SNG) • Pharmacologie clinique (cliniciens, pharmacologues)	• Affaires réglementaires (anticiper les besoins des Agences pour l'enregistrement) • Expérience réussite dans le développement produit
ACCÈS AU MARCHÉ, MARKETING ET DISTRIBUTION			
• Maîtriser les exigences croissantes des autorités et les évolutions de leurs critères d'évaluation	• Renforcer le lien avec les associations de patients pour identifier les besoins des patients (création de services à valeur ajouté)	• Si développement de solutions de services aux patients (connectés) besoin d'un réseau pour aider le patient (infirmière, PdS, réseau de soin,...)	• Connaissance du circuit de remboursement • Affaires réglementaires • Pharmacovigilance, sécurité des patients, registres

* BD : Business development

Petites entreprises et *start-ups* : enjeux spécifiques et besoins associés en métiers et compétences

La dynamique à l'œuvre pour les petites entreprises et *start-ups* de Biotechnologies est caractérisée par deux exigences principales :
 — développer des technologies / plateformes / thérapeutiques innovantes, propriétaires et valorisables ;
 — assurer un niveau de qualité en ligne avec les exigences des futurs partenaires.

Les enjeux et la dynamique propres aux petites entreprises et <i>start-ups</i>			
Enjeux		Besoins en métiers et compétences	
RECHERCHE			
- Assurer un financement pérenne de la recherche - Assurer la PI* de la recherche ou de la technologie développée - Développer des partenariats avec l'industrie ou autres PME	- Externaliser les activités de recherche non réalisables en interne - Assurer une qualité de recherche en ligne avec les exigences des partenaires - Atteindre un niveau de preuve suffisant pour valoriser l'innovation	« Besoin du mouton à 5 pattes » - profil polyvalent : culture scientifique, affinité au business, adaptable, polyvalent, capable de se former, débrouillard	
DÉVELOPPEMENT			
- Assurer la transposition de la recherche préclinique à l'Homme - S'appuyer sur des personnes ayant une expérience clinique	- Avoir des essais cliniques de preuve de concept répondant aux attentes des cliniciens et aux besoins médicaux - Avoir des lots cliniques répondant aux standards de qualité (CMO)	- Certains métiers sont trop absents des <i>start-ups</i> pour des contraintes de coûts Besoin de développer des connaissances en interne sur :	- réglementaire ,légal, IP - qualité - BPF - essais cliniques
INDUSTRIALISATION ET PRODUCTION			
S'assurer de la possibilité d'industrialiser la technologie / la molécule découverte	- Choisir un partenaire capable de produire la technologie / le produit thérapeutique (+/- dispositif médical) - CMO : S'adapter à la diversité des clients	Réglementaire : même si utilisation de cabinets spécialisés en réglementaire, il y a besoin de ressources en interne pour supporter l'administratif réglementaire	Essais cliniques : même si utilisation de CRO, il faut des compétences en interne pour la mise en œuvre de partenariats (et la mise en place des bons protocoles)
ACCÈS AU MARCHÉ, MARKETING ET DISTRIBUTION			
Assurer la viabilité financière de l'entreprise pour aborder les étapes d'accès au marché et de mise sur le marché	- Trouver des partenaires pertinents pour ces étapes - Maîtriser les prérequis et les conditions de succès de la commercialisation des entreprises	Pour faciliter la levée de fonds, nécessité d'avoir des chefs d'entreprise formés à la vulgarisation scientifique, le management des investisseurs, ...	Formation des dirigeants sur le développement stratégique des entreprises (quelles collaborations / associations mener pour avoir une offre plus compétitive et attirer les investisseurs / compétences / clients) - Business Développeur

5.

PLAN D'ACTION

THÈMES PRIORITAIRES POUR LE PLAN D'ACTION

La réflexion entourant l'élaboration de ce plan d'action s'est articulée autour de **deux axes majeurs**, qui constituent les **deux ambitions à poursuivre en matière de métiers et compétences** pour le secteur des Biotechs/Innovations en santé en France à horizon 2020 :

➔ **Axe 1.** Soutenir les besoins en métiers / compétences pour les 5 prochaines années

➔ **Axe 2.** Soutenir et accompagner le développement de la filière Biotech en France, pour garantir l'employabilité à long terme

Pour répondre à cette double ambition, **4 thèmes prioritaires d'action ont été distingués**, autour desquels s'articule le plan d'action :

Axe 1 : Soutenir les besoins en métiers / compétences pour les 5 prochaines années

1. Rendre la formation initiale plus multidisciplinaire et favoriser l'interdisciplinarité dans les formations
2. Aller au-delà de l'expertise scientifique et donner aux étudiants une meilleure connaissance de l'environnement des entreprises de Biotechnologie
3. Faciliter le partage de compétences et l'accès à la formation pour les petites entreprises

Axe 2 : Soutenir / accompagner le développement de la filière Biotech en France pour garantir l'employabilité à long terme

4. Faciliter et supporter l'émergence des innovations Biotech et santé

ACCROÎTRE LA MULTIDISCIPLINARITÉ DANS LA FORMATION INITIALE ET FAVORISER L'INTERDISCIPLINARITÉ DANS LES FORMATIONS

La multidisciplinarité sera une condition essentielle au soutien des innovations à venir dans le domaine des Biotechnologies et de l'innovation en santé. Le développement de cette multidisciplinarité est appelé à prendre plusieurs formes :

➔ **Renforcer la multidisciplinarité des équipes déjà impliquées dans le secteur des Biotechs** (biologie et informatique, ou mathématiques, ou statistiques, etc.) ;

➔ **Développer l'acquisition de doubles compétences, pour les étudiants en formation**, via l'intégration de modules d'ouverture et de spécialisation vers de nouvelles disciplines, bien qu'il soit parfois difficile d'intéresser les étudiants à des parcours mixtes impliquant l'apprentissage d'une seconde science dure en plus de la biologie ;

➔ **Offrir aux étudiants des filières** mathématiques / physique / informatique / génie des matériaux /...

des modules d'ouverture à la Biotech ou à l'environnement de travail dans les industries de santé. L'objectif dans ce cas serait de donner aux étudiants une compréhension des exigences spécifiques à ce secteur d'activité ;

➔ **Communiquer sur les opportunités de formation continue et de validation des acquis** qui sont souvent méconnues en France par les étudiants et les professionnels. **La compréhension et l'ouverture à d'autres compétences de la chaîne de valeur des Biotechs et Innovations Santé** (comme par exemple les exigences de l'industrialisation et de la production) permettront en effet d'accompagner l'innovation. À ce titre, on peut par exemple citer l'intérêt de compléter l'expertise scientifique pure des PhD par une ouverture aux exigences de l'industrialisation pour évaluer au plus tôt le potentiel d'une nouvelle innovation thérapeutique ;

➔ **Offrir aux étudiants dans les formations initiales des projets d'ouverture inter-formations**, ou initier en formation continue des modules « *Vis ma vie* » pour connaître et comprendre les autres métiers. En effet, le renforcement de la collaboration entre des métiers très différents pour la génération de l'innovation en santé nécessite d'apprendre au plus tôt la collaboration avec d'autres experts, et de se former à la gestion de projets interdisciplinaires ;

➔ **Rendre plus visibles et compréhensibles les différents métiers accessibles dans le secteur des Biotechnologies.** Le manque de compréhension et de visibilité sur les métiers, notamment de la bioproduction, peuvent expliquer le manque d'intérêt des étudiants pour les métiers scientifiques et techniques. Face à ce constat, l'accompagnement des étudiants dans la construction de leurs parcours professionnels pourrait être de nature à les inciter à s'orienter vers des métiers qu'ils comprendraient mieux.



ACTION PRIORITAIRE N°1

Renforcer l'interdisciplinarité en améliorant la visibilité et la connaissance des métiers de la bioproduction des étudiants en formation Biotech et la connaissance du secteur de la santé pour les étudiants en formation hors santé (Supply Chain, informatique, mathématique, statistique, ingénierie des matériaux).

En initiation d'un travail de communication, le LEEM se propose, en collaboration avec les entreprises adhérentes, de réaliser une cartographie des métiers de la bioproduction.

Le LEEM se propose également de travailler à l'identification des métiers hors santé et Biotech (Supply Chain, informatique, mathématiques,

statistiques, ingénierie des matériaux) qui pourraient être amenés à collaborer ou travailler avec des sociétés de Biotechnologie pour inciter les formations concernées à proposer des modules de connaissance de l'environnement de travail dans les sociétés de Biotech (ex : réglementation, connaissance du secteur d'activité,...).

Il conviendra de communiquer de façon adaptée auprès des étudiants, en faisant appel par exemple à des jeunes professionnels ou en faisant levier sur des outils digitaux (spots vidéos). Les outils existants (fiche emploi LEEM, kit de communication, etc.) pourront également être utilisés. Expliquer le large spectre des métiers accessibles facilitera l'orientation des étudiants dans les études secondaires et améliorera l'attrait pour des métiers qui souffrent parfois du désintérêt des étudiants.

ALLER AU-DELÀ DE L'EXPERTISE SCIENTIFIQUE ET DONNER AUX ÉTUDIANTS UNE MEILLEURE CONNAISSANCE DE L'ENVIRONNEMENT DES ENTREPRISES DE BIOTECHNOLOGIE

Le manque de connaissance de l'environnement des Biotechs et de l'innovation en santé par les jeunes sortant de formation, mais également par les personnes en poste, est identifié comme un problème par les entreprises.

À cet égard, trois enjeux se font particulièrement ressentir :

🔗 **Développer la connaissance de l'environnement professionnel des entreprises de Biotechnologie en développant les compétences transverses** : réglementaire, BPF*, circuit du remboursement / accès au marché / économie de la santé, BD**, développement clinique, éthique, etc.

Alors qu'il existe des disparités en termes d'offres d'enseignement entre les différentes formations, les entreprises ont quant à elles besoin d'équipes disposant d'une bonne compréhension de cet environnement, quel que soit le niveau d'étude (incluant les PhD). De plus, une familiarisation des étudiants (Bac +5 et au-delà) à des notions en lien avec l'activité économique des entreprises de Biotechnologies devrait être assurée (retour sur investissement, création de valeur, formation aux enjeux des entreprises, etc.).

* BPF : Bonnes pratiques de fabrication.

** BD : Business development.



ACTION PRIORITAIRE N°2

S'assurer que les formations initiales et continues proposent des modules sur les connaissances transverses (économie de la santé, réglementaire, éthique, propriété intellectuelle,...) qui sont très importantes pour les entreprises de Biotech et Innovations Santé.

Le LEEM se propose de communiquer à travers des documents d'information validés par les entreprises Biotech, auprès des structures de formation et dans les conseils de perfectionnement des universités, les besoins en compétences transverses des entreprises.



ACTION PRIORITAIRE N°3

Pour le développement du « savoir-être » des étudiants et pour renforcer la connaissance du monde des entreprises des étudiants en PhD, mettre en place un équivalent des junior entreprises existants dans les écoles de commerce (sur l'exemple de l'initiative de Grenoble), pour permettre par exemple à des étudiants en PhD de réaliser des missions dans des entreprises (conseils scientifiques et techniques,...).

Cette action sera proposée et discutée par le LEEM dans les groupes de travail université-industrie et prendra en compte une analyse des retours d'expériences de personnes ayant déjà déployé cette initiative. Il conviendra également d'évaluer le besoin des entreprises et leurs attentes potentielles.

En outre, former à l'environnement professionnel d'entreprises de Biotechnologies très internationalisées devra nécessairement passer par la formation des étudiants à l'anglais pendant les études secondaires.

➔ **Pour les métiers de bioproduction⁽³⁷⁾, inclure les connaissances transverses indispensables dans les modules de formations** (ex : stérilité, travail en zone, réglementation), et proposer des mises en situation (ex : travaux pratiques en situation de travail en zone) pour acquérir les bons automatismes sont des axes d'action d'intérêt. Il sera nécessaire d'identifier les modules d'apprentissage générant de la valeur pour accompagner au mieux la formation aux métiers de la bioproduction quel que soit le niveau (des Bac pro aux Bac+8, formations initiales et continues).

Par exemple, il serait intéressant d'inclure dans les modules de formation en culture cellulaire l'enseignement des BPF pour préparer les étudiants aux métiers de la bioproduction, ou encore d'inclure la formation aux manipulations stériles et au travail en zone pour les élèves en Bac professionnel. De plus, trois initiatives sont en développement pour délivrer ces compétences en France et devront être utilisées : EASE (Alsace BioValley et l'université de Strasbourg), IMT (Tours), et IPIL (Université Claude Bernard Lyon 1).

➔ **Développer le « savoir-être » dans l'environnement professionnel** constitue également un besoin fort pour les entreprises, et sur lequel certaines formations proposent d'agir en offrant un suivi personnalisé des étudiants ou des exercices / jeux de mise en situation professionnelle (mini challenge, *Serious Game*, jeux de rôle,...).

FACILITER LE PARTAGE DE COMPÉTENCES ET L'ACCÈS À LA FORMATION POUR LES PETITES ENTREPRISES

Les petites entreprises ont besoin d'accompagnement, de ressources et de formation pour acquérir des compétences manquantes et pouvoir se développer. Pour faciliter le partage de compétences et l'accès à la formation des petites entreprises, les pôles de compétitivité, mais aussi les *Big Pharma*, se sont organisés pour proposer des leviers d'action. Ils demeurent cependant imparfaits, et gagneraient à être approfondis :

➔ **Pôles de compétitivité** : Leurs offres à destination des petites entreprises sont parfois perçues par les entrepreneurs comme peu lisibles et peu structurées. Au niveau local, les pôles tentent de se structurer et d'intervenir en support des *start-ups*, mais les modèles varient et ne sont pas toujours efficaces ou lisibles. Certains pôles peuvent par exemple être hébergeurs de ressources partagées (ex: DAF, chargé de communication), mais ce système est relativement peu développé et difficile à mettre en place pour certaines fonctions (ex : *Business Développement*) si celles-ci doivent être dédiées à une entreprise.

➔ **Les *Big Pharma*** peuvent jouer un rôle dans l'accompagnement des petites entreprises en proposant des formations par leurs employés (qualité, réglementaire) ou en participant à des réunions d'échange de bonnes pratiques. Cependant, un des problèmes récurrents des employés des petites structures est leur manque de temps disponible pour participer à des formations.



ACTION PRIORITAIRE N°4

Proposer des modules de formation sur des modes innovants (multimodaux) pour répondre au mieux aux besoins et aux contraintes des TPE/ PME en termes de formation.

Le LEEM se propose dans le cadre d'une collaboration avec les pôles de compétitivité et les TPE/ PME de rédiger un cahier des charges pour le développement de modules

de formation. Le LEEM se propose ensuite de choisir un partenaire capable de dispenser ce type de formations, en mettant en place des modalités de formation innovantes adaptées aux ressources des TPE / PME. Les pôles de compétitivité devront quant à eux s'engager à proposer, puis déployer les modules de formation via le partenaire choisi.

En parallèle, les pôles devront s'employer à améliorer la visibilité et la lisibilité de leur offre de services (conseil, formation, accompagnement) pour les TPE/PME.



- ➡ l'appropriation par les patients et les professionnels de santé ;
- ➡ l'identification de partenaires potentiels pour la co-construction.

Concernant le séquençage nouvelle génération, le plan « France Génomique 2025 » a pour ambition de placer la France en tête de la médecine génomique, d'en préparer l'intégration dans le parcours de soin, enfin, de mettre en place une filière nationale de médecine génomique capable de créer de la valeur thérapeutique et économique.

Pour soutenir le renforcement des métiers liés à l'utilisation du séquençage nouvelle génération (SNG) et des Big Data, il conviendra d'identifier les métiers et compétences qui seront indispensables à leur déploiement à grande échelle sur un grand nombre de pathologies. Ce travail devra être conduit en parallèle du groupe « France Médecine Génomique 2025 » et en partenariat avec le SIDIV pour le SNG. L'identification des besoins en métiers et compétences pour le domaine des Big Data devra prendre en compte différents aspects du traitement des Big Data et analyser l'intérêt de développer des formations spécialisées sur les Big Data en biologie.

FACILITER ET SUPPORTER L'ÉMERGENCE DES INNOVATIONS BIOTECH ET SANTÉ

Pour soutenir et accompagner le développement de la filière Biotech en France, et garantir l'employabilité à long terme, il est important de s'engager sur des grandes tendances d'innovation comme les solutions multi-technologiques de santé, les Big Data ou le séquençage nouvelle génération. Pour cela le comité nouvelles technologies du LEEM a par exemple initié un travail sur la eSanté afin de travailler sur quatre axes :

- ➡ la réglementation ;
- ➡ la recherche d'alternatives au modèle classique de financement ;

LES ANNEXES

➤ ANNEXE 1

LES RÉFÉRENTIELS MÉTIERS R&D

➤ ANNEXE 2

LES RÉFÉRENTIELS MÉTIERS BIOPRODUCTION

➤ ANNEXE 3

MÉTHODOLOGIE DÉTAILLÉE DE L'ÉTUDE

➤ ANNEXE 4

EXPERTS IMPLIQUÉS ET ÉQUIPE PROJET MOBILISÉE

ANNEXE 1

LES RÉFÉRENTIELS MÉTIERS R&D

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN R&D (1/10)

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	FORMATION TOUT AU LONG DE LA VIE	
		COMPÉTENCES INITIALES	COMPÉTENCES COMPLÉMENTAIRES
Bac +8	➔ Chercheur ➔ Directeur scientifique ➔ Manager de recherche ➔ Gestionnaire de projet (Gestionnaire de projets transverses capable de travailler / interagir avec des scientifiques ayant des expertises très différentes)	► Connaissances scientifiques / Tronc commun • Connaissance des bio-médicaments et de la bio-production • Compétences –omiques (bioinformatique, biologie des systèmes) • Toxicologie et immuno-toxicologie • Biométrie et statistiques et biologie • Management de la qualité, HSE • Propriété industrielle • Microbiologie, virologie • Immunologie • Culture cellulaire • Galénique • Physico-chimie, biochimie, chimie analytique • Génie des procédés • Pharmacologie moléculaire • Ingénierie du vivant (<i>ex: génie génétique et protéique</i>) • Informatique Connaissance intégrative Connaissance élémentaire ► Spécialisation • Chaque domaine peut faire l'objet d'une spécialisation	► Mise à jour des connaissances • Chaque domaine doit faire l'objet d'une mise à jour au fil de l'évolution des connaissances • Veille scientifique et technologique ► Formation complémentaire • Chaque domaine peut faire l'objet d'une formation complémentaire • Transfert de technologie et business développement (POC industrielle)
		► Soft skills • Multi / Interdisciplinarité • Compétences d'interfaces et gestion de projet, médecine translationnelle • Compétences managériales • Anglais et autres compétences linguistiques • Aisance rédactionnelle bilingue	
		► Connaissance sociale / de l'entreprise • Capacité à créer un business plan • Environnement des bio-médicaments • Inter culturalité • Droit du travail • Éthique • Compétences financières et gestion (IPO, LBO)	

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN R&D (2/10)

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	FORMATION TOUT AU LONG DE LA VIE	
		COMPÉTENCES INITIALES	COMPÉTENCES COMPLÉMENTAIRES
BAC +3	➔ Technicien de laboratoire	► Connaissances scientifiques / Tronc commun • Connaissance des bio-médicaments et de la bio-production • Compétences -omiques (bioinformatique) • Toxicologie et immuno-toxicologie • Biométrie et statistiques et biologie • Propriété industrielle • Microbiologie, virologie • Immunologie • Culture cellulaire • Génie des procédés • Informatique • Management de la qualité, HSE	► Mise à jour des connaissance • Chaque domaine doit faire l'objet d'une mise à jour au fil de l'évolution des connaissances • Veille scientifique et technologique ► Formation complémentaire • Chaque domaine peut faire l'objet d'une formation complémentaire • Transfert de technologie et Business développement (POC industrielle)
		► Spécialisation • Galénique • Physico-chimie, biochimie, chimie analytique • Pharmacologie moléculaire • Ingénierie du vivant (<i>ex: génie génétique et protéique</i>) • Roboticiens pour accompagner l'évolution des technologies (notamment sur les tests sur cellules)	
		► Soft skills • Multi / Interdisciplinarité • Anglais et autres compétences linguistiques • Aisance rédactionnelle bilingue • Capacité à se former en permanence (surtout pour les techniciens d'industrialisation en thérapie cellulaire)	
		► Connaissance sociale / de l'entreprise • Environnement des bio-médicaments • Inter culturalité • Éthique	

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN R&D (3/10)

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	FORMATION TOUT AU LONG DE LA VIE	
		COMPÉTENCES INITIALES	COMPÉTENCES COMPLÉMENTAIRES
BAC +3 BAC +5	Qualitiens (technicien et responsable)	► Connaissances scientifiques / Double formation qualité et Biotechnologies Tronc commun • Connaissance des bio-médicaments et de la bio-production • Culture qualité • Management de la qualité, HSE • Compétences -omiques (bioinformatique) • Propriété industrielle • Culture cellulaire • Génie des procédés • Informatique ► Spécialisation • Microbiologie, virologie • Immunologie • Galénique • Ingénierie du vivant (ex : génie génétique et protéique)	► Mise à jour des connaissances • Chaque domaine doit faire l'objet d'une mise à jour au fil de l'évolution des connaissances • Veille scientifique et technologique ► Formation complémentaire • Chaque domaine peut faire l'objet d'une formation complémentaire
		► Soft skills • Multi / Interdisciplinarité • Aisance relationnelle en transverse • Anglais et autres compétences linguistiques • Aisance rédactionnelle bilingue	
		► Connaissance sociale / de l'entreprise • Environnement des bio-médicaments • Inter culturalité • Éthique	

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN R&D (4/10)

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	FORMATION TOUT AU LONG DE LA VIE	
		COMPÉTENCES INITIALES	COMPÉTENCES COMPLÉMENTAIRES
BAC +3 BAC +5	➔ Contrôle Qualité	► Formation théorique mais surtout pratique (notamment immunogénicité) (Connaissance élémentaire ou intégrative en fonction du niveau d'étude) • Contrôle biologique (microbiologie, techniques de biologie moléculaire, virologie, immunologie) • Contrôle physico-chimique, biochimique et biophysique • Analyste structural (spectrométrie de masse, chromatographie liquide) • Pureté du procédé (chromatographie, électrophorèse) • PAT (Process Analytical Technology) • Connaissance BPF /GMP - Comportements à développer dans des environnements spécifiques (eg. zones d'atmosphère contrôlée, différences entre la fabrication de matières actives en termes d'asepsie et de stérilité) - Sécurité biologique • + Fiche référence métier pharma • Capacité rédactionnelle (Rédaction de SOP) • Gestion / encadrement de prestataires (maintenance)	• Contrôle biologique (microbiologie, techniques de biologie moléculaire, virologie, immunologie)
BAC +5 BAC +8	➔ Développement des procédés	► Idem responsable de production + (Connaissance intégrative ou systémique en fonction du niveau d'étude) • Génie des procédés • Conception, Développement, validation et transfert des bioprocédés • Préparation des souches, des banques • Veille scientifique, technologique et technique	
BAC +3 BAC +5	➔ Développement analytique ou biologie analytique	► Idem contrôle qualité + (Connaissance élémentaire ou intégrative en fonction du niveau d'étude) • Conception, développement, validation et transfert des méthodes • Veille scientifique, technologique et technique • Pharmaciens formés à la biologie analytique	

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN R&D (5/10)

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	COMPÉTENCES
BAC +2 À BAC +8	➔ Formulation	• Agrégation des injectables (protéines recombinantes) • Procédés de production
BAC +2 À BAC +8	➔ Développement des systèmes de délivrance des médicaments	• Génie des procédés industriels • Science des matériaux • Modélisation physique • Dimensionnement des systèmes mécaniques • Production des matériaux (moulage) • Systèmes mécaniques • Biophysicien, physicochimiste
BAC +5 BAC +8	➔ Spécialiste des interactions avec le patient (comment le patient va utiliser le médicament)	• Ergonomie • Étude du facteur humain • Facilité d'utilisation

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN R&D (6/10)

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	FORMATION TOUT AU LONG DE LA VIE	
		COMPÉTENCES INITIALES	COMPÉTENCES COMPLÉMENTAIRES
BAC +8 BAC +5	➔ Responsable Études cliniques (protocoles) ARC	► Connaissances scientifiques / Tronc commun • Connaissance des bio-médicaments et de la bio-production • Statistiques appliquées aux Biotechnologies • Informatique • Biologie des systèmes • Immunologie • Toxicologie Connaissance intégrative Connaissance élémentaire ► Spécialisation • Affaires réglementaires de Biotechnologies (nationales, européennes, internationales) • Standard de développement	► Mise à jour des connaissances • Chaque domaine doit faire l'objet d'une mise à jour au fil de l'évolution des connaissances • Veille scientifique et technologique ► Formation complémentaire • Chaque domaine peut faire l'objet d'une formation complémentaire
		► Soft skills • Multi / Interdisciplinarité • Compétences d'interfaces et gestion de projet, médecine translationnelle • Compétences managériales • Anglais et autres compétences linguistiques • Aisance rédactionnelle bilingue	
		► Connaissance sociale / de l'entreprise • Environnement des bio-médicaments • Inter culturalité • Droit du travail • Règles de bioéthique	

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN R&D (7/10)

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	FORMATION TOUT AU LONG DE LA VIE	
		COMPÉTENCES INITIALES	COMPÉTENCES COMPLÉMENTAIRES
+5	➔ Responsable Affaires réglementaires (« CMC ») / Responsable Pharmaco-vigilance Affaires Réglementaires industrielles	► Connaissances scientifiques Double formation scientifique et affaires réglementaires • Connaissance des bio-médicaments et de la bio-production • Affaires réglementaires de Biotechnologies (nationales, européennes, internationales) • Propriété industrielle associées au Biomédicament • Informatique (intégrative) • Biologie des systèmes (élémentaire) • Immunologie (élémentaire) • Toxicologie (élémentaire) Connaissance intégrative Connaissance élémentaire	► Mise à jour des connaissances • Chaque domaine doit faire l'objet d'une mise à jour au fil de l'évolution des connaissances • Veille scientifique et technologique ► Formation complémentaire • Chaque domaine peut faire l'objet d'une formation complémentaire
		► Soft skills • Capacité à intégrer et proposer aux autorités et à défendre des critères / normes spécifiques aux produits Biotech • Multi / Interdisciplinarité • Compétences d'interfaces et gestion de projet, médecine translationnelle • Compétences managériales • Anglais et autres compétences linguistiques • Aisance rédactionnelle bilingue	
		► Connaissance sociale / de l'entreprise • Environnement des bio-médicaments • Inter culturalité • Droit du travail • Règles de bioéthique	

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN R&D (8/10)

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	FORMATION TOUT AU LONG DE LA VIE	
		COMPÉTENCES INITIALES	COMPÉTENCES COMPLÉMENTAIRES
BAC +3 BAC +5 BAC +8	➔ Bio statisticien	► Connaissances scientifiques • Mathématiques appliquées à la Biotechnologie • Biologie des systèmes • Épidémiologie Connaissance élémentaire intégrative ou systémique en fonction du niveau d'étude	► Mise à jour des connaissances • Chaque domaine doit faire l'objet d'une mise à jour au fil de l'évolution des connaissances • Veille scientifique et technologique ► Formation complémentaire • Chaque domaine peut faire l'objet d'une formation complémentaire
		► Soft skills • Multi / Interdisciplinarité • Compétences d'interfaces et gestion de projet, médecine translationnelle • Compétences managériales • Anglais et autres compétences linguistiques • Aisance rédactionnelle bilingue	
		► Connaissance sociale / de l'entreprise • Environnement des bio-médicaments • Inter culturalité • Droit du travail • Règles de bioéthique	

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN R&D (9/10)

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	FORMATION TOUT AU LONG DE LA VIE	
		COMPÉTENCES INITIALES	COMPÉTENCES COMPLÉMENTAIRES
BAC +3 BAC +5 BAC +8	Bio informaticien / Modélisateurs / Algorithme	► Connaissances scientifiques / Tronc commun • Biologie des systèmes • Biologie synthétique • Informatique appliqué à la Biotechnologie • Chimio-informatique • Design en 3D Connaissance élémentaire intégrative ou systémique en fonction du niveau d'étude	► Mise à jour des connaissance • Chaque domaine doit faire l'objet d'une mise à jour au fil de l'évolution des connaissances • Veille scientifique et technologique ► Formation complémentaire • Chaque domaine peut faire l'objet d'une formation complémentaire
		► Soft skills • Multi / Interdisciplinarité • Compétences d'interfaces et gestion de projet, médecine translationnelle • Anglais et autres compétences linguistiques • Aisance rédactionnelle bilingue	
		► Connaissance sociale / de l'entreprise • Environnement des bio-médicaments • Inter culturalité • Règles de bioéthique	

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN R&D (10/10)

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	FORMATION TOUT AU LONG DE LA VIE	
		COMPÉTENCES INITIALES	COMPÉTENCES COMPLÉMENTAIRES
BAC +3	TRC (Technicien de recherche clinique)	Connaissances scientifiques • Connaissance des bio-médicaments et de la bio-production • Statistiques appliquées aux Biotechnologies • Informatique • Biologie des systèmes • Immunologie • Toxicologie Connaissance élémentaire	Mise à jour des connaissances • Chaque domaine doit faire l'objet d'une mise à jour au fil de l'évolution des connaissances • Veille technologique Formation complémentaire • Chaque domaine peut faire l'objet d'une formation complémentaire
		Spécialisation • Affaires réglementaires de Biotechnologies (nationales, européennes, internationales)	
		Soft skills • Multi / Interdisciplinarité • Anglais et autres compétences linguistiques • Aisance rédactionnelle bilingue	
		Connaissance sociale / de l'entreprise • Environnement des bio-médicaments • Inter culturalité • Règles de bioéthique	

ANNEXE 2

LES RÉFÉRENTIELS MÉTIERS BIOPRODUCTION

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN BIOPRODUCTION (1/4)

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	FORMATION TOUT AU LONG DE LA VIE	
		COMPÉTENCES INITIALES	COMPÉTENCES COMPLÉMENTAIRES
Bac +3	➔ Technicien de bioproduction	► Formation théorique mais surtout pratique de ces différentes compétences (Connaissance élémentaire) • Upstream : - Techniques de biologie cellulaire (fermentation, culture cellulaire) - Maîtrise des procédés • Midstream : - Validation et qualification des procédés et installations • Downstream : - Techniques de biochimie séparatives (filtration, chromatographie, centrifugation, etc.) - Maîtrise des procédés - Mise sous forme pharmaceutique (stabilisation, agrégation, lyophilisation,...) • Connaissance BPF /GMP : - Comportements à développer dans des environnements spécifiques (ex. zones d'atmosphère contrôlée, différences entre la fabrication de matières actives en termes d'asepsie et de stérilité) et compréhension du risque - Sécurité biologique • Apprentissage des matériels utilisés (ex: bioréacteurs, colonnes de chromatographie, appareils de diafiltration) • Nettoyage, décontamination, stérilisation équipements / zone • PAT (Process Analytical technology) • Capacité rédactionnelle (Rédaction de SOP)	• Mise en pratique <i>upstream</i> / <i>downstream</i> • Nouvelles technologies (formation souvent faites par les fabricants de matériels) • Mise en pratique de BPF / GMP
Bac +5 Bac +8	➔ Responsable de bioproduction	► Idem technicien de production + (Connaissance intégrative ou systémique en fonction du niveau d'étude) • Compétences managériales • Organisation de la production (planning, ordonnancement, amélioration des performances industrielles) • Compréhension de l'ensemble des procédés, de la chaîne et résolution des problèmes • Gestion du risque (biologique et financier) et gestion de crise • Gestion / encadrement de prestataires (maintenance)	

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN BIOPRODUCTION (2/4)

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	FORMATION TOUT AU LONG DE LA VIE	
		COMPÉTENCES INITIALES	COMPÉTENCES COMPLÉMENTAIRES
Bac +3 Bac +5	➔ Assurance qualité	► Idem référentiel pharma + (Connaissance élémentaire ou intégrative en fonction du niveau d'étude) • Connaissance des spécificités des procédés de bioproduction et de contrôle qualité	
Bac +3 Bac +5	➔ Maintenance	(Connaissance élémentaire ou intégrative en fonction du niveau d'étude) • Systèmes d'automatisation • Connaissance BPF /GMP - Comportements à développer dans des environnements spécifiques (eg. zones d'atmosphère contrôlée, différences entre la fabrication de matières actives en termes d'asepsie et de stérilité) • Sécurité biologique	• Formation continue sur les équipements installés sur site
Bac +5 Bac +8	➔ Personne qualifiée (Qualified Certified Person)	► Idem référentiel pharma + (Connaissance intégrative ou systémique en fonction du niveau d'étude) • Connaissance des spécificité des procédés de bioproduction et de contrôle qualité • Maîtrise des réglementations pharma spécifiques Biotechnologie (notamment libération des lots) et autres réglementations (OGM, flux, douanes, etc...) • Gestion de crise • Capacité à comprendre, prendre en compte, proposer aux autorités et défendre des critères spécifiques aux produits Biotech ► Pour le pharmacien responsable, idéalement évolutions au sein de la filière industrie du cursus pharmacien : • Intégrer dans la 5^e année : connaissance des métiers industriels (plus approfondie) et connaissances théoriques concernant la bioproduction • 6^e année spécialisation en bioproduction : + stage (soit intégrer dans le cadre d'un master ou double diplôme) • Biologiste génomicien pour valider l'interprétation du SNG avant remise au patients / médecins	• Réglementation spécifiques Biotech • Stage sur site de bioproduction

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN BIOPRODUCTION (3/4)

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	COMPÉTENCES INITIALES
Bac Pro	➔ Opérateur de production	• Manipulation stérile • Travail en zone

NIVEAU ÉTUDE	MÉTIERS	BESOINS / COMPÉTENCES
	➔ Nettoyage industriel « PMML » : Préparation matière matériel et locaux	• Métier couplant la préparation du matériel de production et le nettoyage des locaux (métier polyvalent) • Connaissance de la microbiologie et de l'action des agents désinfectants
Bac +3 Bac +8	➔ Développement des procédés industriels – impact des procédés sur le produit à conditionner	• Génie des procédés pharmaceutiques • Génie pharmaceutique (répartition des médicaments) • Interaction formulation liquide et matériaux (chimie, physique, biologie) • Procédés de répartition (stérilisation, remplissage) • Physico-chimie des produits thérapeutiques
Bac +3 Bac +5	➔ Sécurisation biologique (voir contrôle qualité en R&D)	• <i>Ex : Risque microbiologique, virologie, prion</i>

COMPÉTENCES SPÉCIFIQUES EN BIOPRODUCTION (4/4)

MÉTIERS	BESOINS / COMPÉTENCES
→ Supply Chain / Optimisation des circuits de distribution	• Très important pour les produits avec une durée de vie courte (ex. : <i>thérapie cellulaire ou génique</i>) • Bonne connaissance des hôpitaux • Culture internationale • Connaissance du produit
→ Conseillers en génétique (pour le SNG*)	• Interprétation des données de SNG • Support au médecin pour l'impact diagnostic • Signature des consentements éclairés (impact pour la famille des résultats, découvertes incidentes)

* SNG : Séquençage nouvelle génération

ANNEXE 3

MÉTHODOLOGIE DÉTAILLÉE DE L'ÉTUDE

Le Plan Compétences Biotech / Innovations Santé 2020 a pour objectif de distinguer les besoins en métiers et compétences induits par les évolutions du secteur des Biotechnologies sur 10 familles d'innovations en santé et de Biotech, pour en tirer quatre axes prioritaires d'action essentiels au renforcement de la compétitivité de la France dans le secteur.

À cette fin, la présente étude, réalisée par le cabinet AEC Partners, propose tout d'abord un état des lieux de l'environnement et de la position de la France en matière de Biotechnologies (nombre d'entreprises, spécialisations, bassins d'emplois, etc.). Ensuite, elle permet de qualifier les impacts des 10 familles de Biotech et d'Innovations en Santé sur l'ensemble des métiers de la chaîne du développement des biothérapies (de la recherche à l'accès au marché et à la commercialisation). Sur cette base, il s'est enfin agi d'identifier les besoins en matière de compétences et de métiers pour optimiser le potentiel de la France pour chacune de ces familles, pour en tirer des recommandations stratégiques organisées autour de 4 axes prioritaires. Un détail des référentiels métiers mobilisés sur l'ensemble de la chaîne de valeur des Biotechnologies a également été complété sur la base du travail du plan précédent.

La réalisation concrète de cette étude a été organisée autour de 4 phases principales :

1. Actualisation des tendances d'évolution des Biotechnologies et des Innovations en Santé en France

Les objectifs de cette phase étaient de capitaliser sur l'étude précédente pour en identifier les changements à l'œuvre depuis la date de sa réalisation en termes de tendances d'innovations et de maturité de ces innovations, de structuration du secteur (entreprises, spécialités, etc) afin d'en tirer un premier bilan sur l'évolution globale des Biotechnologies en France.

Pour cela, outre la revue du document « Plan Compétences Biotech 2015 » et l'analyse de la littérature existante, des entretiens avec des personnalités qualifiées ayant une vision transverses des évolutions, et des experts spécialisés dans certaines innovations ont été menés.

2. Identification des besoins en métiers et compétences pour les entreprises de Biotechnologies et d'Innovation en Santé en France

L'objectif de cette deuxième phase a été de définir, pour chacune des 10 grandes familles, mais aussi de façon plus transversale pour l'ensemble du secteur, les métiers et compétences clés qu'il conviendra de mobiliser pour accompagner et développer ces innovations, et renforcer la compétitivité de la France sur celles-ci.

À cette fin, des entretiens avec des experts disposant d'une vision transversale, d'autres experts spécialisés dans certaines innovations et des experts métiers ont été conduits.

3. Évaluation de l'adéquation entre l'offre de formation existante et les besoins en métiers et compétences identifiés

L'objectif de la phase 3 était, sur la base de l'offre de formation initiale existante, d'évaluer l'adéquation de l'offre de formation aux besoins des entreprises en compétences et métiers indispensables au développement des Biotechnologies en France. Une session de travail avec le groupe « Formation initiale » a donc été réalisée, et a permis de mener à bien cette phase.

4. Définition d'un plan d'actions prioritaires à mener

Cette quatrième phase avait pour objectif de capitaliser sur l'ensemble des travaux précédents, pour en tirer un plan d'action comprenant 4 axes prioritaires à mettre en œuvre. L'objectif de ce plan d'action est double : rapprocher l'offre de formations en France des besoins en métiers et compétences suscités par l'évolution des Biotech à horizon 2020, et développer la compétitivité de la France dans ce secteur. Pour ce faire, une demi journée de travail avec l'équipe projet a été réalisée pour identifier les axes prioritaires de ce plan d'action.

ANNEXE 4

EXPERTS IMPLIQUÉS ET ÉQUIPE PROJET MOBILISÉE

8 ENTRETIENS AVEC DES EXPERTS « VISION TRANSVERSE »

	Nom	Entreprise / Organisme
1	Kevin Romani	Lyon Biopôle
	Claudia Chagneau	Lyon Biopôle
	Valentine Lamort	Lyon Biopôle
2	Vanessa Proux	Medicen + Pr Sup'Biotechs
	Catherine Dalleau	Medicen + Sanofi
3	Patrice Deneffe	Roche
4	Christophe Thurieau	Ipsen
5	Laurent Audoly	Pierre Fabre
6	Marie-José Quentin Millet	Sanofi Pasteur
7	Isabelle Pelletier-Bressac	IGR
8	Marc Bonnefoi	Sanofi
	Erwan Le Dantec	Sanofi

5 ENTRETIENS AVEC DES EXPERTS « SPÉCIALISÉS DANS UNE INNOVATION EN SANTÉ »

	Nom	Entreprise / Organisme
1	Julie Freydiere	Alsace Biovalley
2	Pierre-Henry Longerey	Merck Serono
3	Olivier Boisteau	CleanCells
4	Dominique Franco	Hôpital Antoine-Béclère
	Delphine Fayol	Poietis
5	Didier Bazille	Sanofi

6 ENTRETIENS AVEC DES EXPERTS « MÉTIERS »

	Nom	Entreprise / Organisme
1	Philippe Perrin	CELLforCURE
	Sébastien Renouf	CELLforCURE
2	Laurent Duhau	Sanofi
3	Paolo Mangiagalli	Sanofi
4	Jean-François Deleuze	Centre national de génotypage
5	Loïc Maurel	Diaxonhit
6	Leopold Bertéa	LFB

GROUPE FORMATION INITIALE

Nom	Expertise
Emmanuelle Gormally	ESTBB
Brigitte Lindet	ENSTBB
Joëlle Dumas	IMT
Vanessa Proux	SUP Biotech
Marc Lefrancois	IFSBM
Eric Clottes	Département Biologie et Géosciences Université Toulouse III – Paul Sabatier
Laurent Paquereau	Master Biotech-Protéines recombinantes – Toulouse III
France Normand Plessier	Directrice Base nationale Biotechnologies France

UNE ÉQUIPE PROJET A ÉTÉ MOBILISÉE TOUT AU LONG DE L'ÉTUDE,
POUR VALIDER LES AXES DE RECHERCHE, LES LIVRABLES
INTERMÉDIAIRES ET DRESSER LE PLAN D'ACTION FINAL

Nom	Expertise
Arnaud Chouteau	LEEM
Isabelle Diaz	LEEM
Pierre-Noël Lirsac	LFB
Corinne Brocard	Sanofi
Sandy Favini	Sanofi
Paul Baduel	Sanofi-Pasteur
Jean-Dominique Guitton	Alsace Biovalley
Guillaume Facchi	Alsace Biovalley
Kevin Romani	Lyon Biopôle
Valentine Lamort	Lyon Biopôle
Isabelle Vitali	Roche

Le plan Compétences Biotech est réalisé par la direction de l'emploi et de la formation
avec l'appui de la direction de la communication du Leem.
Les auteurs AEC Partners en sont : Sophie Massicot (sophie.massicot@aec-partners.com)
et Christine Garnier (christine.garnier@aec-partners.com).

Vous pouvez télécharger la version électronique du plan sur notre site internet : www.leem.org





Leem - Les Entreprises du Médicament

58, boulevard Gouvion-Saint-Cyr

75017 Paris

Tél. : 01 45 03 88 88

www.leem.org