

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 04/07/2023
Par M. Pierre STIEVENARD**

Façonnage pharmaceutique en France : Histoire, perspectives et enjeux

Membres du jury :

Président : DINE Thierry, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier à l'Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : HAMOUDI Mounira, Maître de Conférences des Universités à l'Université de Lille

Assesseur(s) :

- GAYOT Anne, Pharmacien, Professeur des Universités
- BOURGEOIS Jean-Marc, Pharmacien, Responsable pôle Expertise technique et Méthodes chez Delpharm Lille

Faculté de Pharmacie de Lille
3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille
03 20 96 40 40
<https://pharmacie.univ-lille.fr>

Université de Lille

Président
Premier Vice-président
Vice-présidente Formation
Vice-président Recherche
Vice-présidente Réseaux internationaux et européens
Vice-président Ressources humaines
Directrice Générale des Services

Régis BORDET
Etienne PEYRAT
Christel BEAUCOURT
Olivier COLOT
Kathleen O'CONNOR
Jérôme FONCEL
Marie-Dominique SAVINA

UFR3S

Doyen
Premier Vice-Doyen
Vice-Doyen Recherche
Vice-Doyen Finances et Patrimoine
Vice-Doyen Coordination pluriprofessionnelle et Formations sanitaires
Vice-Doyen RH, SI et Qualité
Vice-Doyenne Formation tout au long de la vie
Vice-Doyen Territoires-Partenariats
Vice-Doyenne Vie de Campus
Vice-Doyen International et Communication
Vice-Doyen étudiant

Dominique LACROIX
Guillaume PENEL
Éric BOULANGER
Damien CUNY
Sébastien D'HARANCY
Hervé HUBERT
Caroline LANIER
Thomas MORGENROTH
Claire PINÇON
Vincent SOBANSKI
Dorian QUINZAIN

Faculté de Pharmacie

Doyen
Premier Assesseur et Assesseur en charge des études
Assesseur aux Ressources et Personnels
Assesseur à la Santé et à l'Accompagnement
Assesseur à la Vie de la Faculté
Responsable des Services
Représentant étudiant

Delphine ALLORGE
Benjamin BERTIN
Stéphanie DELBAERE
Anne GARAT
Emmanuelle LIPKA
Cyrille PORTA
Honoré GUISE

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (PU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|--------------|-----------|--|-------------|
| Mme | ALLORGE | Delphine | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| M. | BROUSSEAU | Thierry | Biochimie | 82 |
| M. | DÉCAUDIN | Bertrand | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | DINE | Thierry | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| Mme | DUPONT-PRADO | Annabelle | Hématologie | 82 |
| Mme | GOFFARD | Anne | Bactériologie - Virologie | 82 |
| M. | GRESSIER | Bernard | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | ODOU | Pascal | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | POULAIN | Stéphanie | Hématologie | 82 |
| M. | SIMON | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | STAELS | Bart | Biologie cellulaire | 82 |

Professeurs des Universités (PU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|--------------|-------------|--|-------------|
| M. | ALIOUAT | El Moukhtar | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | AZAROUAL | Nathalie | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BLANCHEMAIN | Nicolas | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | CARNOY | Christophe | Immunologie | 87 |
| M. | CAZIN | Jean-Louis | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | CHAVATTE | Philippe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | COURTECUISSÉ | Régis | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | CUNY | Damien | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| Mme | DELBAERE | Stéphanie | Biophysique - RMN | 85 |
| Mme | DEPREZ | Rebecca | Chimie thérapeutique | 86 |

| | | | | |
|-----|---------------|-----------------|---|----|
| M. | DEPREZ | Benoît | Chimie bioinorganique | 85 |
| M. | DUPONT | Frédéric | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | DURIEZ | Patrick | Physiologie | 86 |
| M. | ELATI | Mohamed | Biomathématiques | 27 |
| M. | FOLIGNÉ | Benoît | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | FOULON | Catherine | Chimie analytique | 85 |
| M. | GARÇON | Guillaume | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | GOOSSENS | Jean-François | Chimie analytique | 85 |
| M. | HENNEBELLE | Thierry | Pharmacognosie | 86 |
| M. | LEBEGUE | Nicolas | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | LEMDANI | Mohamed | Biomathématiques | 26 |
| Mme | LESTAVEL | Sophie | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | LESTRELIN | Réjane | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | MELNYK | Patricia | Chimie physique | 85 |
| M. | MILLET | Régis | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | MUHR-TAILLEUX | Anne | Biochimie | 87 |
| Mme | PERROY | Anne-Catherine | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | ROMOND | Marie-Bénédicte | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | SAHPAZ | Sevser | Pharmacognosie | 86 |
| M. | SERGHERAERT | Éric | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | SIEPMANN | Juergen | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | SIEPMANN | Florence | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| M. | WILLAND | Nicolas | Chimie organique | 86 |

Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers (MCU-PH)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|---------|---------------------------|----------------|
| M. | BLONDIAUX | Nicolas | Bactériologie - Virologie | 82 |
| Mme | DEMARET | Julie | Immunologie | 82 |

| | | | | |
|-----|--------|-----------------|---|----|
| Mme | GARAT | Anne | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | GENAY | Stéphanie | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |
| M. | LANNOY | Damien | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | ODOU | Marie-Françoise | Bactériologie - Virologie | 82 |

Maîtres de Conférences des Universités (MCU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------------|--------------|--|-------------|
| Mme | ALIOUAT | Cécile-Marie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | ANTHÉRIEU | Sébastien | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | AUMERCIER | Pierrette | Biochimie | 87 |
| M. | BANTUBUNGI-BLUM | Kadiombo | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | BARTHELEMY | Christine | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 85 |
| Mme | BEHRA | Josette | Bactériologie - Virologie | 87 |
| M. | BELARBI | Karim-Ali | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | BERTHET | Jérôme | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BERTIN | Benjamin | Immunologie | 87 |
| M. | BOCHU | Christophe | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | BORDAGE | Simon | Pharmacognosie | 86 |
| M. | BOSC | Damien | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | BRIAND | Olivier | Biochimie | 87 |
| Mme | CARON-HOUDE | Sandrine | Biologie cellulaire | 87 |
| Mme | CARRIÉ | Hélène | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| Mme | CHABÉ | Magali | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | CHARTON | Julie | Chimie organique | 86 |
| M. | CHEVALIER | Dany | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | DANEL | Cécile | Chimie analytique | 85 |
| Mme | DEMANCHE | Christine | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| Mme | DEMARQUILLY | Catherine | Biomathématiques | 85 |
| M. | DHIFLI | Wajdi | Biomathématiques | 27 |

| | | | | |
|-----|-----------------|---------------|---|----|
| Mme | DUMONT | Julie | Biologie cellulaire | 87 |
| M. | EL BAKALI | Jamal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | FARCE | Amaury | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | FLIPO | Marion | Chimie organique | 86 |
| M. | FURMAN | Christophe | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| M. | GERVOIS | Philippe | Biochimie | 87 |
| Mme | GOOSSENS | Laurence | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | GRAVE | Béatrice | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | GROSS | Barbara | Biochimie | 87 |
| M. | HAMONIER | Julien | Biomathématiques | 26 |
| Mme | HAMOUDI | Mounira | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | HANNOTHIAUX | Marie-Hélène | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | HELLEBOID | Audrey | Physiologie | 86 |
| M. | HERMANN | Emmanuel | Immunologie | 87 |
| M. | KAMBIA KPAKPAGA | Nicolas | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | KARROUT | Younes | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | LALLOYER | Fanny | Biochimie | 87 |
| Mme | LECOEUR | Marie | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LEHMANN | Hélène | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | LELEU | Natascha | Institut de Chimie Pharmaceutique Albert Lespagnol | 86 |
| Mme | LIPKA | Emmanuelle | Chimie analytique | 85 |
| Mme | LOINGEVILLE | Florence | Biomathématiques | 26 |
| Mme | MARTIN | Françoise | Physiologie | 86 |
| M. | MOREAU | Pierre-Arthur | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | MORGENROTH | Thomas | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| Mme | MUSCHERT | Susanne | Pharmacotechnie industrielle | 85 |
| Mme | NIKASINOVIC | Lydia | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| Mme | PINÇON | Claire | Biomathématiques | 85 |
| M. | PIVA | Frank | Biochimie | 85 |

| | | | | |
|-----|------------|-----------|---|----|
| Mme | PLATEL | Anne | Toxicologie et Santé publique | 86 |
| M. | POURCET | Benoît | Biochimie | 87 |
| M. | RAVAUX | Pierre | Biomathématiques / Innovations pédagogiques | 85 |
| Mme | RAVEZ | Séverine | Chimie thérapeutique | 86 |
| Mme | RIVIÈRE | Céline | Pharmacognosie | 86 |
| M. | ROUMY | Vincent | Pharmacognosie | 86 |
| Mme | SEBTI | Yasmine | Biochimie | 87 |
| Mme | SINGER | Elisabeth | Bactériologie - Virologie | 87 |
| Mme | STANDAERT | Annie | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | TAGZIRT | Madjid | Hématologie | 87 |
| M. | VILLEMAGNE | Baptiste | Chimie organique | 86 |
| M. | WELTI | Stéphane | Sciences végétales et fongiques | 87 |
| M. | YOUS | Saïd | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | ZITOUNI | Djamel | Biomathématiques | 85 |

Professeurs certifiés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|----------|-----------|------------------------|
| Mme | FAUQUANT | Soline | Anglais |
| M. | HUGES | Dominique | Anglais |
| M. | OSTYN | Gaël | Anglais |

Professeurs Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|------------|----------------------------------|-------------|
| M. | DAO PHAN | Haï Pascal | Chimie thérapeutique | 86 |
| M. | DHANANI | Alban | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |

Maîtres de Conférences Associés

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|--------|------------|------------------------|-------------|
| Mme | CUCCHI | Malgorzata | Biomathématiques | 85 |

| | | | | |
|----|-----------|-----------|--|----|
| M. | DUFOSSEZ | François | Biomathématiques | 85 |
| M. | FRIMAT | Bruno | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 85 |
| M. | GILLOT | François | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | MASCAUT | Daniel | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 86 |
| M. | MITOUMBA | Fabrice | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 86 |
| M. | PELLETIER | Franck | Droit et Economie pharmaceutique | 86 |
| M. | ZANETTI | Sébastien | Biomathématiques | 85 |

Assistants Hospitalo-Universitaire (AHU)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|----------|-----------|--|-------------|
| Mme | CUVELIER | Élodie | Pharmacologie, Pharmacocinétique et Pharmacie clinique | 81 |
| M. | GRZYCH | Guillaume | Biochimie | 82 |
| Mme | LENSKI | Marie | Toxicologie et Santé publique | 81 |
| Mme | HENRY | Héloïse | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 80 |
| Mme | MASSE | Morgane | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière | 81 |

Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherche (ATER)

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement | Section CNU |
|------|-----------|---------|---|-------------|
| Mme | GEORGE | Fanny | Bactériologie - Virologie / Immunologie | 87 |
| Mme | N'GUESSAN | Cécilia | Parasitologie - Biologie animale | 87 |
| M. | RUEZ | Richard | Hématologie | 87 |
| M. | SAIED | Tarak | Biophysique - RMN | 85 |
| M. | SIEROCKI | Pierre | Chimie bioinorganique | 85 |

Enseignant contractuel

| Civ. | Nom | Prénom | Service d'enseignement |
|------|-------------|---------|---|
| M. | MARTIN MENA | Anthony | Biopharmacie, Pharmacie galénique et hospitalière |

Faculté de Pharmacie de Lille

3 Rue du Professeur Laguesse – 59000 Lille

03 20 96 40 40

<https://pharmacie.univ-lille.fr>

**L'Université n'entend donner aucune approbation aux
opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont
propres à leurs auteurs.**

REMERCIEMENTS

Tout d'abord, je souhaitais adresser mes remerciements à toutes les personnes qui m'ont soutenu et aidé au cours de ce travail comme lors de mes années d'études.

Je remercie tout particulièrement le Professeur Anne Gayot pour ses enseignements mais surtout pour tout le temps investi et l'engagement dont elle a fait preuve au cours de la rédaction de cette thèse.

Je souhaite également remercier le Professeur Thierry Dine de me faire l'honneur de présider mon jury de thèse ainsi que Madame Mounira Hamoudi, ma directrice de thèse, pour ses conseils et sa disponibilité. Je remercie enfin Monsieur Jean-Marc Bourgeois d'avoir accepté de faire partie de mon jury de thèse après quatre ans de collaboration et d'échanges sur le site de Delpharm Lille.

J'adresse tous mes remerciements et mon affection à ma famille pour son soutien indéfectible depuis toutes ces années à commencer par ma maman qui a toujours tout fait pour que je grandisse et étudie dans les meilleures conditions possibles. J'ai également une pensée émue pour mon papa qui m'a incité à me tourner vers les études de pharmacie et pour ma mamie. Bien qu'ils ne soient plus de ce monde, j'espère les rendre fiers. Enfin, je remercie Débora pour la joie et tout l'amour qu'elle m'apporte au quotidien.

Enfin, j'adresse un grand merci à tous mes amis et notamment aux « Chocapic » pour tous les bons moments partagés. Je remercie tout particulièrement Mathis qui, dix ans après notre rencontre, est aujourd'hui plus qu'un ami ; un véritable frère.

Table des matières

| | |
|---|----|
| Abréviations | 14 |
| Table des illustrations..... | 15 |
| INTRODUCTION | 16 |
| I. Façonnage pharmaceutique en France : historique..... | 17 |
| 1. Qu'est-ce que le façonnage pharmaceutique | 17 |
| 2. Naissance de l'industrie pharmaceutique et du façonnage en France | 18 |
| 3. L'affaire Stalino : scandale sanitaire lié à un médicament fabriqué par un façonnier | 21 |
| 4. Les années 90 : renaissance du façonnage | 22 |
| II. Enjeux du façonnage pharmaceutique en France..... | 27 |
| 1. Une Histoire récente plus complexe | 27 |
| a) Impact de la crise économique sur les façonniers | 27 |
| b) Crise du COVID 19 : quel impact sur les façonniers ?..... | 29 |
| c) Guerre en Ukraine et inflation : quelles conséquences pour les façonniers ?..... | 30 |
| 2. Le façonnage pharmaceutique en France : état des lieux..... | 31 |
| 3. Et dans notre région ? | 33 |
| 4. Sous-traitance de fabrication pharmaceutique dans le monde..... | 34 |
| 5. Un marché français qui cherche encore ses leaders..... | 38 |
| 6. Le façonnage : un même niveau de qualité à moindre coût ?..... | 39 |
| 7. Le façonnage : bon moyen de préserver l'emploi ? | 40 |
| III. Façonnage : aspect réglementaire | 42 |
| 1. Principe et historique | 42 |
| 2. Les bases du partenariat | 43 |
| 3. Une relation sous contrats | 45 |
| 4. Responsabilités et devoirs du donneur d'ordre | 47 |
| 5. Responsabilités et devoirs du sous-traitant..... | 48 |
| 6. Fabrication et travail à façon..... | 50 |
| IV. Autres types de sous-traitance en France et dans le monde..... | 52 |
| 1. Les CRO - Sous-traitance des activités de recherche | 52 |
| 2. Sous-traitance de la fabrication de substances actives | 54 |
| 3. Sous-traitance analytique..... | 56 |
| 4. Vers une fusion des CRO et CDMO ?..... | 57 |
| V. Façonnage pharmaceutique en France : quelles perspectives pour l'avenir ? | 58 |
| 1. De « nouveaux » acteurs | 58 |
| 2. Un marché qui a aussi ses limites..... | 59 |

| | |
|--|----|
| 3. De nouveaux défis | 59 |
| a) L'émergence des biosimilaires | 59 |
| b) Traçabilité et sérialisation | 63 |
| c) Vers une dispensation à l'unité ? | 65 |
| d) Reconnaissance mutuelle FDA/EMA et intégrité des données..... | 66 |
| e) Evolution des normes qualité..... | 68 |
| f) Diversification de l'offre : une obligation ? | 70 |
| g) Le « low cost », une stratégie risquée | 71 |
| 4. Façonnage et défense du « made in France »..... | 72 |
| CONCLUSION | 74 |
| Bibliographie | 75 |

Abréviations

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

BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication

CIP (code) : Code Identifiant de Présentation

CSP : Code de Sante Publique

CMO : Contract Manufacturing Organization

CDMO : Contract Development Manufacturing Organization

CRO : Contract Research Organization

EMA : European Medicines Agency

FDA : Food and Drug Administration

ICH : International Council for Harmonisation

ISO : International Organization for Standardization

RFID : Radio Frequency Identification

RQP : Revue Qualité Produit

SPIS : Syndicat Professionnel des Industriels Sous-traitants de la santé

UE : Union Européenne

Table des illustrations

Figures

| | |
|---|----|
| Figure 1 – Principales fusions-acquisitions dans l'industrie pharmaceutique de 1994 à 2004 (9). | 23 |
| Figure 2 – Evolution des 30 premiers groupes pharmaceutiques mondiaux selon leur chiffre d'affaires de 1996 à 2002 (9)..... | 24 |
| Figure 3 – Evolution de la part des génériques dans le marché des spécialités remboursables en France de 1999 à 2013 (11)..... | 25 |
| Figure 4 – Créations de sites de façonnage par décennie en France de 1950 à 2015 (source : sites internet des différentes entreprises)..... | 26 |
| Figure 5 – Evolution des effectifs par famille professionnelle de 2004 à 2014 (13). | 28 |
| Figure 6 – Répartition des façonniers dans l'Hexagone en 2014 (28)..... | 32 |
| Figure 7 – Répartition des effectifs des entreprises du médicament selon leur région d'habitation en 2018 (12). | 34 |
| Figure 8 – Nombre de sites de CMO par pays européen en 2020 (33)..... | 37 |
| Figure 9 – Chiffre d'affaires des CROs françaises et mondiales en 2007 (39)..... | 52 |
| Figure 10 – TOP 10 des CRO mondiales en 2018 en fonction de leurs revenus (41). | 54 |
| Figure 11 – Identification des boîtes de médicaments avant mise en place de la sérialisation (54).... | 64 |

Tableaux

| | |
|---|----|
| Tableau 1 - – Top 10 des CDMO mondiales en 2021 en fonction de leurs revenus (32)..... | 36 |
| Tableau 2 – Formes pharmaceutiques fabriquées par les CMO européennes et nombre de sites proposant leur fabrication en 2020 (33). | 37 |

INTRODUCTION

Suite aux différents scandales sanitaires et financiers de ces dernières années, l'opinion publique semble se défier toujours plus d'une industrie pharmaceutique qu'elle juge plus préoccupée par l'argent que par les questions de santé publique. Même si la pandémie de COVID19 a légèrement amélioré son image, seuls 41% des Français ont une opinion favorable de l'industrie pharmaceutique selon une étude Ipsos réalisée pour Le LEEM en 2021 (1).

L'industrie pharmaceutique regroupe de nombreux secteurs d'activités (fabrication, affaires réglementaires, marketing...) et des entreprises de toutes tailles. Dès mon premier stage, j'ai ainsi pu découvrir un secteur méconnu du grand public : celui du façonnage pharmaceutique. Dans l'ombre des géants, ces entreprises de sous-traitance ont su se faire discrètement une place dans le paysage de la production pharmaceutique en France.

Quand sont-elles apparues ? Pour quelles raisons ? C'est notamment pour répondre à ces questions qu'il m'a paru intéressant d'axer le sujet de ma thèse sur le façonnage pharmaceutique en France.

Après avoir défini ce qu'est le façonnage pharmaceutique, nous nous intéresserons aux raisons ayant permis son émergence et à son histoire. Puis, nous nous interrogerons sur les enjeux du façonnage pharmaceutique en France avant de terminer sur les perspectives d'un tel modèle.

Cette étude concernera principalement le développement du façonnage en France. Les raisons de son essor sont en effet propres à la France et le façonnage n'occupe pas nécessairement la même place dans tous les pays européens. Par ailleurs, nous nous concentrerons davantage sur les façonniers que sur les autres types de sous-traitants. Le façonnage au niveau international et les autres types de sous-traitants seront toutefois abordés dans des parties distinctes.

I. Façonnage pharmaceutique en France : historique

1. Qu'est-ce que le façonnage pharmaceutique

D'après le dictionnaire Larousse, le façonnage se définit comme « l'action de donner une forme à un objet ». Le façonnage pharmaceutique est ainsi l'activité par laquelle un façonnier va mettre à disposition de ses clients (appelés « donneurs d'ordre ») ses moyens de production pour « donner forme » à leurs médicaments. Le façonnage est une activité de sous-traitance de fabrication. La sous-traitance est définie légalement par l'article 1 de la loi n° 75-1334(2) comme :

« L'opération par laquelle un entrepreneur confie, sous sa responsabilité, à une autre personne appelée sous-traitant l'exécution de tout ou partie du contrat d'entreprise ou d'une partie du marché public conclu avec le maître de l'ouvrage. »

Le sous-traitant est considéré juridiquement comme un fabricant de produits pharmaceutiques au sens de l'article R5124-1 du Code de Santé Publique modifié par l'ordonnance du 19 décembre 2012. La fabrication de spécialités pharmaceutique ne peut être effectuée qu'au sein d'un établissement pharmaceutique. Un établissement pharmaceutique doit appartenir à un pharmacien ou à une société dont la gérance ou la direction générale implique un pharmacien. Ce dernier est appelé pharmacien responsable.

Le façonnage est une forme particulière de sous-traitance sur le plan fiscal. Afin d'être qualifié de façonnier, un sous-traitant doit ainsi respecter plusieurs conditions rappelées dans le Bulletin Officiel des Impôts 10-10-50-40 :

- Il ne doit pas devenir le propriétaire de produits confiés par son ou ses donneurs d'ordre.
- La valeur des composants fournis par le façonnier ne doit pas excéder celle des composants apportés par le donneur d'ordre augmentée du coût des opérations réalisées par le façonnier.
- Les composants fournis par le donneur d'ordre doivent lui être restitués à l'identique ou, sous certaines conditions, à l'équivalent.
- Le façonnier doit fabriquer un nouveau produit à partir des composants qui lui sont confiés.

Le monde de la sous-traitance pharmaceutique ne se limite pas au façonnage. Les sous-traitants pharmaceutiques peuvent intervenir dans la fabrication des médicaments, des compléments alimentaires mais aussi dans d'autres activités. C'est ainsi que les acronymes anglais distinguent :

- les CMO (Contract Manufacturing Organization) et CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) chargés de sous-traiter le développement (pour les CDMO), la fabrication et la transposition des produits de leurs clients. C'est à cette catégorie que se rattache le « façonnage »
- les CRO (Contract Research Organization) qui sous-traitent les activités de recherche telles que les essais cliniques ou le criblage de molécules actives.

Outre ces deux grandes catégories, d'autres activités de sous-traitance pharmaceutique existent. On pourra ainsi citer les sous-traitants analytiques qui mettent au service des industriels leurs moyens d'analyse ou la sous-traitance de la fabrication de substances actives.

Il est par ailleurs possible pour certaines entreprises de proposer des activités de sous-traitance en parallèle de la fabrication de leurs propres produits. Le monde de la sous-traitance pharmaceutique est ainsi très diversifié et comporte de nombreux acteurs. Dans ce travail, nous nous concentrerons davantage sur les CMO et CDMO et aborderons les autres types de sous-traitance dans une partie à part.

2. Naissance de l'industrie pharmaceutique et du façonnage en France

L'histoire du façonnage pharmaceutique et celle de l'industrie pharmaceutique sont étroitement liées. Afin de comprendre comment le façonnage pharmaceutique est apparu dans notre pays, il convient de considérer initialement l'histoire de l'industrie pharmaceutique.

Contrairement aux secteurs métallurgique et textile, l'industrie pharmaceutique est une industrie jeune qui n'est apparue en France qu'à la seconde partie du XIX^{ème} siècle.

Des premiers regroupements d'apothicaires, encouragés par la Société des Apothicaires de Londres et la couronne d'Angleterre, sont pourtant observés en Europe dès le XVII^{ème} siècle (3), époque où les épidémies de peste font rage. Cette initiative avait essentiellement pour but de lutter contre le charlatanisme. Cette

première « fabrique » consistait à regrouper les moyens de préparation pour les surveiller et maîtriser la qualité des remèdes et les apothicaires. Bien éloignée des usines actuelles, elle restera pendant longtemps un exemple isolé.

En dépit des deux Révolutions Industrielles, la majeure partie des médicaments sont préparés dans notre pays au sein des apothicaireries puis des officines jusqu'au XIX^{ème} siècle (4,5). Leur préparation ne nécessite pas de grands moyens techniques.

Avec la découverte de substances actives telles que la morphine par Sertürner en 1805, la quinine par Pelletier et Caventou en 1820 ou encore de l'aspirine par l'allemand Hoffmann en 1897, cette réalité va peu à peu changer. La production de nouveaux médicaments, contenant ces matières premières parfois coûteuses devient de plus en plus difficile à réaliser au sein des officines. Des « drogueries » telles que Dausse ou encore Darasse vont alors apparaître. Si leur activité se limite dans un premier temps à l'approvisionnement des pharmacies en matières premières, ces drogueries, disposant d'espace et de moyens plus importants, vont rapidement s'équiper et proposer aux officines de fabriquer les médicaments pour leur compte. Ce faisant, ces drogueries vont alors devenir les premières usines pharmaceutiques mais aussi les premiers « façonniers » de l'histoire de notre pays.

D'autres pays et notamment l'Allemagne vont également se lancer dans l'aventure à la fin du XIX^{ème} siècle. A contrario de la France, l'industrie pharmaceutique allemande émane de l'industrie chimique ce qui explique qu'à cette époque, la concurrence entre les pays ne soit que relative. Les industries pharmaceutiques allemandes, s'appuyant sur un marché conséquent et un secteur industriel déjà bien implanté vont toutefois prendre un avantage certain sur les entreprises pharmaceutiques françaises, moins bien organisées.

Avec la demande croissante, ces drogueries ne tarderont pourtant pas à exporter leurs produits en Europe. Dans la première décennie du XX^{ème} siècle, la France compte ainsi 473 fabriques employant environ 13 000 personnes. Outre les drogueries, des officinaux vont eux aussi acquérir des moyens de production et des entreprises telles que La Pharmacie Centrale de France vont alors émerger et s'emparer de ce marché en plein essor.

L'industrie pharmaceutique française va connaître un premier tournant avec la Première Guerre Mondiale. En raison de sa large dépendance à l'Allemagne, la France

va en effet manquer d'un grand nombre de médicaments essentiels. Au lendemain du conflit, les entreprises pharmaceutiques françaises vont se lancer dans la production de substances actives et de médicaments d'origine chimique. C'est notamment le cas de l'entreprise Poulenc frères qui, sous l'influence d'Ernest Fourneau, va participer au développement de la chimie thérapeutique française en découvrant des molécules telles que la Stovaine, premier anesthésique local, ou encore le Stovarsol, un antisyphilitique. Face à une Allemagne affaiblie par le traité de Versailles, l'industrie française profite pleinement de l'entre-deux-guerres. La France récupère ainsi les méthodes de synthèse de plusieurs substances actives telles que l'aspirine. De nouveaux façonniers apparaissent comme les laboratoires Opodex ou Février Decoisy Champion et font la promotion de formes pharmaceutiques telles que les comprimés ou encore les capsules molles. Outre ces entreprises dédiées uniquement au façonnage, des entreprises comme Lafran, Bailly ou encore les laboratoires ANA proposent des services de façonnage en parallèle des fabrications de leurs propres spécialités afin de rentabiliser leurs sites de production. A la veille de la Seconde Guerre Mondiale, près d'un médicament sur deux est ainsi fabriqué par un façonnier et la puissante industrie pharmaceutique française ne tardera pas à attiser les convoitises lorsque la guerre éclatera (6). Suite à l'invasion de la France, les usines françaises seront exploitées au maximum par l'occupant même si le manque de matières premières se fait rapidement sentir. Afin d'éviter que les procédés de fabrication ne tombent entre les mains de l'ennemi, de nombreux laboratoires français détruisent les documents de fabrication. Cette période de guerre marque une révolution pour l'industrie pharmaceutique française sur le plan légal et sur le plan réglementaire. La première loi traitant de l'exercice de la Pharmacie et de la fabrication de médicaments a été promulguée en 1803 et était toujours en application. Or, avec les nombreux progrès techniques et médicaux, cette loi n'était évidemment plus adaptée aux réalités de l'époque. La loi du 11 septembre 1941 est votée sous le régime de Vichy et modernise la profession. Elle définit la notion de « fabricant » et impose l'obtention d'un « Visa ministériel » (7) pour la commercialisation d'un médicament. Ce visa ne sera dans un premier temps qu'une déclaration des spécialités auprès du ministère. Toutefois, son obtention a un coût et tous les laboratoires ne souhaitent pas dépenser 2000 francs pour l'obtention de ce visa. Près de la moitié des médicaments vont alors disparaître.

La Seconde Guerre Mondiale, à l'origine de destructions et pénuries sur une grande partie du territoire, a donc fortement impacté l'industrie pharmaceutique française.

Même les laboratoires les plus importants comme Rhône-Poulenc ne feront pas exception avec un chiffre d'affaires passant de 560 millions de francs en 1939 à 180 millions de francs en 1944. Les façonniers seront eux aussi fortement impactés : bien que la demande reste forte, une bonne partie d'entre eux n'a pas les moyens de rénover des usines vieillissantes et parfois endommagées par le conflit. Une partie des clients des façonniers récupère alors la fabrication de ses médicaments et l'influence des façonniers diminue.

3. L'affaire Stalinon : scandale sanitaire lié à un médicament fabriqué par un façonnier

Aux lendemains de la Seconde Guerre Mondiale, les façonniers français se portent mal. Parvenant péniblement à remettre en état leur outil de production, il leur est encore plus difficile de répondre aux exigences qualité qui commencent à émerger. Ainsi, quand éclatera en 1953 l'affaire Stalinon, l'un des premiers scandales sanitaires de notre pays, les façonniers sont mis en cause et leur image est durablement ternie.

Le Stalinon, médicament à base de diiododiéthylétain et de vitamine F est conçu et mis sur le marché en 1952 par le pharmacien français Georges Feuillet, titulaire du visa. Il est destiné au traitement des furonculoses et, plus largement, au traitement des affections à staphylocoques. La fabrication du Stalinon est confiée au laboratoire Février Decoisy Champion, façonnier français né à l'entre-deux-guerres, et des problèmes de production vont rapidement apparaître. Le médicament, délivré sans ordonnance, est initialement censé se présenter sous la forme de petites perles translucides. Un précipité noirâtre est rapidement observé à l'intérieur des perles. Considérant qu'il s'agit d'un simple problème cosmétique, il est alors décidé de pelliculer les perles afin de masquer ce précipité. De nombreux patients et médecins font état d'effets secondaires neurologiques : céphalées, vomissements, diplopie ou encore photophobie. Georges Feuillet nie les faits arguant que son produit n'est qu'un dérivé de la Stannomaltine, médicament utilisé sans problème depuis des années mais en réalité assez éloigné du Stalinon. Pensant qu'il s'agit d'un simple problème de surdosage, Feuillet, titulaire du visa, dépose une variation et demande à Février Decoisy Champion de poursuivre la fabrication du Stalinon en diminuant la dose de substance active. Malheureusement, la situation ne s'améliore pas : les remontées d'effets indésirables graves sont de plus en plus nombreuses. Un lien entre le Stalinon et plusieurs décès est finalement fait. Le Stalinon est retiré du marché en juillet 1954.

Un long procès met en lumière plusieurs manquements majeurs dans le processus d'évaluation du Stalinon et de sa fabrication :

- Le visa stipulait que le Stalinon était un dérivé de la Stannomaltine alors que les médicaments n'étaient pas comparables.
- Les études de toxicité ont été réalisées avec des doses de substance active beaucoup plus faibles que celle de la présentation commerciale. En outre, elles n'ont pas été poursuivies suffisamment longtemps pour identifier de potentiels effets indésirables à long terme.
- La formation d'un précipité lors de la fabrication aurait dû alerter le fabricant. Il aurait dû s'interroger sur sa nature ainsi que sur les raisons de son apparition. En l'occurrence, des analyses réalisées a posteriori ont montré que le Stalinon contenait de l'iodure de triéthyletain, molécule toxique et dont la formation aurait été causée par interaction du diiododiéthyletain et de dérivés de la vitamine F.

Bien que Georges Feuillet, titulaire du visa, soit tenu comme principal responsable, les négligences de Février Decoisy Champion sont mises en exergue et ont un lourd impact sur des façonniers déjà affaiblis. Malgré leurs efforts depuis la Libération, leur réputation est alors durement entachée et le recours au façonnage va alors se faire de plus en plus rare. De nombreux sites de fabrication des façonniers sont rachetés par leurs clients. Certains façonniers deviennent aussi titulaires du visa de médicaments qu'ils produisent. Prépondérant avant la Seconde Guerre Mondiale, le façonnage disparaît au début des années 60.

4. Les années 90 : renaissance du façonnage

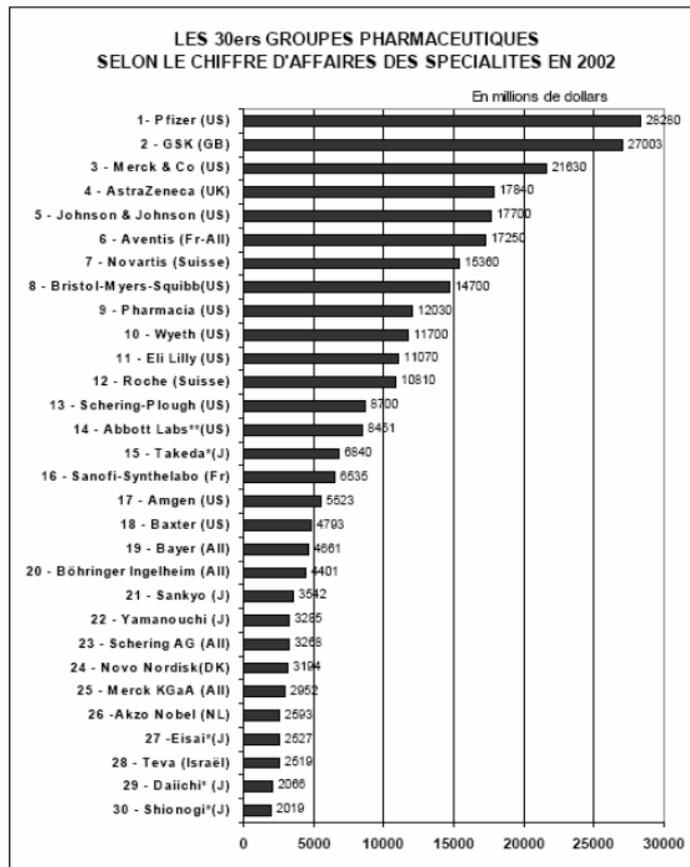
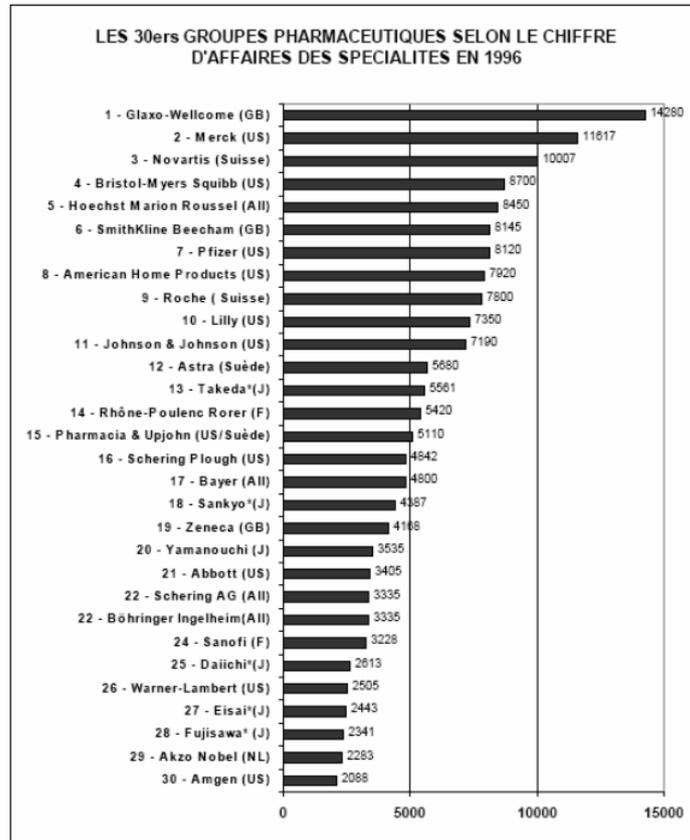
Avec la quasi-disparition des façonniers, l'industrie pharmaceutique française doit se réinventer. Les anciens clients des façonniers sont contraints à récupérer la fabrication de leurs médicaments. L'industrie pharmaceutique innove de plus en plus et commence à s'internationaliser. Le nombre de brevets explose jusqu'à la fin des années 80, créant une compétition entre les laboratoires. Les premiers « blockbusters » (Tagamet, Prozac...) apparaissent. Comme le montre la Figure 1 ci-dessous, les fusions-acquisitions s'accroissent alors et, dans le cadre d'un marché de plus en plus concurrentiel, de nouveaux géants du secteur apparaissent (8). Ces géants participent doublement à la réémergence du façonnage. Afin de se focaliser sur le développement de nouvelles molécules et le marketing, les « Big Pharma » renoncent à produire et font appel aux façonniers ; entreprises pharmaceutiques de

fabrication non exploitantes de l'AMM des médicaments. Dans le même temps, un certain nombre de sites de fabrication sont fermés et rachetés à moindre coût par les façonniers. L'Etat donne son aval désireux de préserver l'emploi.

| Date | Partenaire | Partenaire | Montant (Mds \$) | Résultat |
|------|------------------------------------|------------------------------|------------------|------------------------------------|
| 1994 | AHP (USA) | Cyanamid (USA) | 9.6 | AHP (USA) |
| 1995 | Hoechst (Allemagne) | Marion Merrell Dow (USA) | 7 | Hoechst-Marion-Roussel (Allemagne) |
| 1995 | Glaxo (GB) | Wellcome (GB) | 14.8 | GlaxoWellcome (GB) |
| 1996 | Ciba-Geigy (Suisse) | Sandoz (Suisse) | 30 | Novartis (Suisse) |
| 1998 | Roche (Suisse) | Corange (Allemagne) | 10.2 | Roche (Suisse) |
| 1999 | Astra (Suède) | Zenzca (GB) | 35 | AstraZeneca (GB) |
| 1999 | Hoechst-Marion-Roussel (Allemagne) | Rhone Poulenc Rorer (France) | 28.5 | Aventis (France) |
| 1999 | Pfizer (USA) | Warner Lambert (USA) | 91.4 | Pfizer (USA) |
| 2000 | GlaxoWellcome (GB) | Smithkline Beecham (GB) | 80 | GlaxoSmithkline (GB) |
| 2000 | Pharmacia & Upjohn (USA) | Mosanto (USA) | 96 | Pharmacia (USA) |
| 2001 | Abbott (USA) | Knoll (USA) | 6.9 | Abbott (USA) |
| 2001 | Bristol Myers Squibb (USA) | Dupont Pharma (USA) | 7.8 | BMS (USA) |
| 2002 | Pfizer (USA) | Pharmacia (USA) | 60 | Pfizer (USA) |
| 2004 | Aventis (France) | Sanofi (France) | 60 | Sanofi-Aventis (France) |

Source : à Partir de Touilly et *alii*, [2002]

Figure 1 – Principales fusions-acquisitions dans l'industrie pharmaceutique de 1994 à 2004 (9).



Source : Datamonitor

Figure 2 – Evolution des 30 premiers groupes pharmaceutiques mondiaux selon leur chiffre d'affaires de 1996 à 2002 (9).

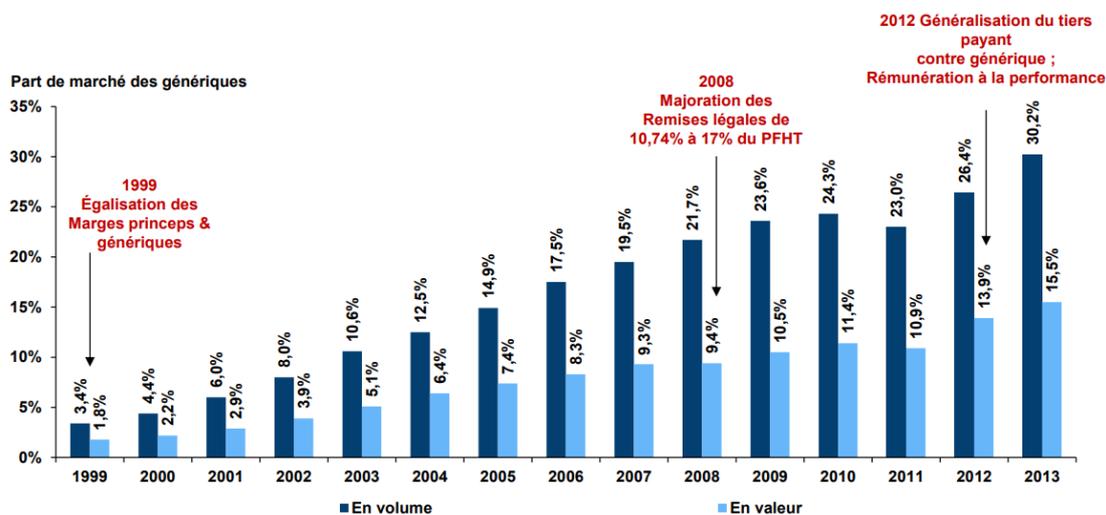
En 1999, année d'achat par Pfizer de Warner-Lambert pour la somme record de 91,4 milliards de dollars, un nouvel événement encourage le façonnage

en France. Le décret 99-486 instaure le « droit de substitution »(10). Grâce à ce décret, les pharmaciens d'officine pourront substituer à toute spécialité de référence son générique (s'il existe et sauf exception). Depuis 2006, un objectif de taux de substitution est fixé tous les ans dans le cadre de la convention nationale entre l'Assurance Maladie et les pharmaciens. Ce taux a progressivement augmenté pour atteindre un objectif de 90% en 2021. La substitution, au départ une possibilité, est devenue une obligation (sauf indication contraire du médecin) depuis.

La figure 3 présentée ci-dessous montre ainsi que la part des génériques dans le marché des spécialités en France a été décuplée entre 1999 à 2013. Or, de nombreux laboratoires génériques exploitants ne possèdent pas de sites de production et font donc appel aux façonniers. Le nombre de façonniers présents en France mais aussi en Europe explose. Comme le montre la figure 4, plus des deux tiers des 75 entreprises de façonnage présentes en France en 2015 ont ainsi été créées de 1984 à 2009.

En seulement 30 ans, les façonniers occupent à nouveau une place dans le paysage de la production pharmaceutique en France.

Evolution de la part des génériques dans le marché des spécialités remboursables



Sources : Rapport de la Cour des Comptes sur les génériques (Sept. 2014) – Analyses Smart Pharma Consulting

Figure 3 – Evolution de la part des génériques dans le marché des spécialités remboursables en France de 1999 à 2013 (11).

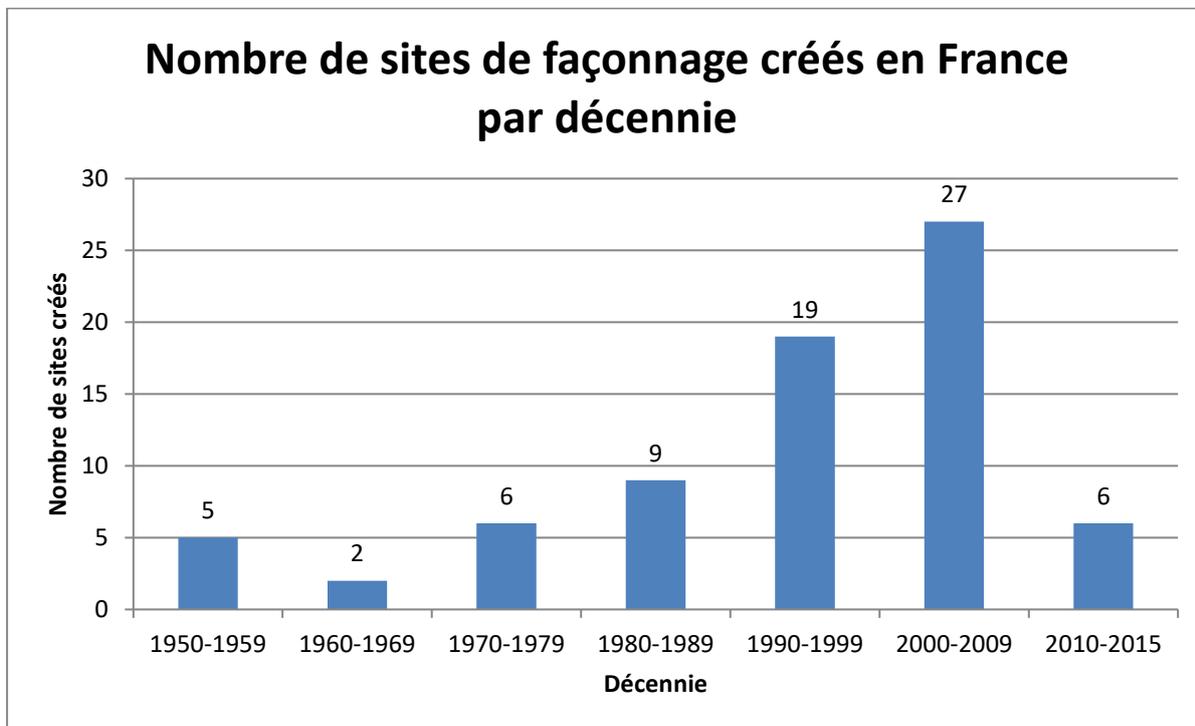


Figure 4 – Créations de sites de façonnage par décennie en France de 1950 à 2015 (source : sites internet des différentes entreprises).

II. Enjeux du façonnage pharmaceutique en France

Après avoir quasiment disparu, les façonniers ont connu un nouvel essor depuis la fin des années 80. Aujourd'hui bien implantés sur le territoire français, à quels défis se trouvent confrontés les façonniers et, à l'inverse, quelles opportunités s'offrent à eux ? Dans le cadre d'une économie de plus en plus mondialisée, nous nous intéresserons aussi à ce qu'il se passe à l'échelle internationale afin de mieux comprendre les enjeux du façonnage pharmaceutique en France.

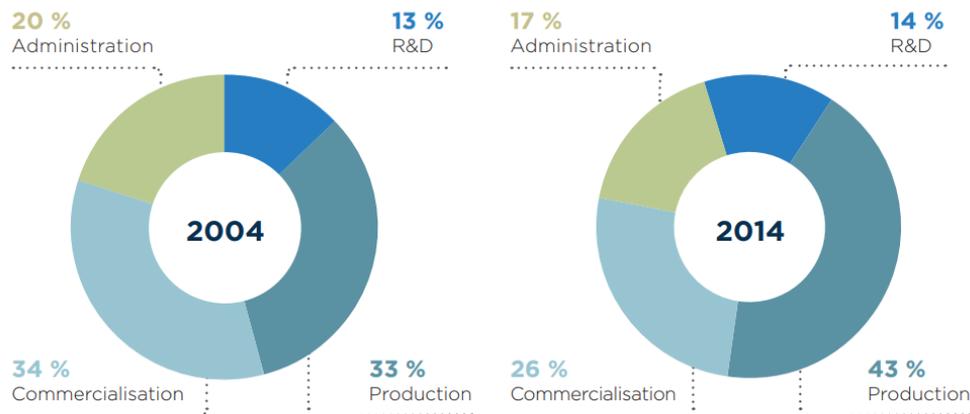
1. Une Histoire récente plus complexe

a) Impact de la crise économique sur les façonniers

A partir de 2008, la France et l'Europe sont confrontés à une crise économique de grande ampleur. Les entreprises de tous les secteurs sont durement impactées et l'industrie du médicament ne fait pas exception.

Ainsi, le chiffre d'affaires des médicaments en ville en constante augmentation jusqu'en 2011 a stagné jusqu'en 2018 et a connu deux baisses en 2011 et 2014. Par ailleurs, selon les chiffres du LEEM (12), 9800 emplois ont été supprimés dans l'industrie pharmaceutique de 2008 à 2015 soit une baisse d'environ 9%. Depuis, le nombre de salariés est stabilisé sous la barre des 100 000 salariés. Cette diminution marquée varie selon les secteurs. Elle est nette pour les emplois administratifs et en commercialisation. L'emploi en production et recherche et développement n'a quant à lui pas diminué (cf. figure 5 ci-dessous). Ce recul des effectifs est beaucoup plus marqué dans les grandes entreprises que dans les plus petites et donc chez les façonniers. La majorité des entreprises de façonnage en France sont des Petites et Moyennes Entreprises (PME). En 2014, une décroissance du nombre d'employés a été observé pour seulement un tiers des entreprises de moins de 200 personnes. Au contraire, elle a été observée pour deux tiers des entreprises de plus de 2000 personnes.

25 RÉPARTITION DES EFFECTIFS PAR FAMILLE PROFESSIONNELLE



Source : Leem - enquête emploi 2014.

Figure 5 – Evolution des effectifs par famille professionnelle de 2004 à 2014 (13).

Ces chiffres sont toutefois à analyser. Si les façonniers n'ont pas eu recours à d'importantes suppressions de postes, c'est avant tout parce qu'ils n'embauchent généralement que le nombre d'employés nécessaire et évitent les redondances de postes.

La grande majorité des façonniers a résisté à la crise. De nombreux brevets sont tombés dans les années qui ont suivi la crise. Parmi les dix médicaments les plus remboursés en 2011, les brevets de neuf d'entre eux dont le Plavix ont ainsi expiré avant le 1er janvier 2016 (14). Ce phénomène a encouragé le développement du marché des génériques avec un progrès de 6,1% en valeur de 2008 à 2013 en France. Cette tendance s'est d'ailleurs poursuivie par la suite ; les médicaments génériques représentant 70% de la valeur totale du marché des médicaments en 2018.

Toutefois, plusieurs façonniers ont été victimes de la crise et ont dû fermer. Ainsi, le site de Girex Mazal, près de Quimper, a été placé en liquidation judiciaire en 2011. Repris par Alkopharm, il a à nouveau été placé en liquidation judiciaire en 2014 (15). D'autres entreprises ont été rachetées ou sont, comme Bioluz (16), devenues des coopératives.

Même si elle a créé de nouvelles opportunités pour les façonniers, la crise économique a durement frappé l'industrie pharmaceutique dans son ensemble.

b) Crise du COVID 19 : quel impact sur les façonniers ?

La crise du COVID 19, bien que non totalement enrayée, a fortement impacté les façonniers et l'industrie pharmaceutique en général. Dès les premières semaines de la crise, Chine et Occident ont fortement été touchés par le virus. La Chine, un des principaux producteurs mondiaux de substances actives, dispositifs médicaux et produits de santé en général a alors vu son activité économique extrêmement ralentie et a fait le choix de soigner sa population en priorité. Des pénuries en médicaments et dispositifs médicaux essentiels ont touché l'Europe mettant en exergue la forte dépendance sanitaire des états européens. Face à ce constat, le président Emmanuel Macron a annoncé en juin 2020 vouloir une « relocalisation de certaines production critiques » (17). Cette annonce a rapidement eu des conséquences concrètes pour les fabricants de substances actives, l'industrie pharmaceutique et les façonniers français. Le paracétamol dont la production ne se fait plus en France depuis 2008 sera synthétisé à partir de 2023 par Seqens, un sous-traitant. De nombreux financements ont aussi été débloqués pour les entreprises impliquées dans la recherche et la fabrication des médicaments potentiellement intéressants dans la lutte contre l'épidémie (18). Outre ces relocalisations de productions, les façonniers ont aussi pu s'illustrer via le conditionnement des vaccins contre la COVID 19. La fabrication des premières doses de vaccin en France par le façonnier Delpharm sur le site de Saint-Rémy-sur-Avre a ainsi été fortement médiatisée (19). Le président Macron et plusieurs membres du gouvernement sont apparus au côté du comité exécutif de Delpharm, mettant en avant des façonniers assez peu connus du grand public (20). D'autres façonniers, Recipharm et Cordenpharma, mais aussi Sanofi, une « Big Pharma », sur le site de Val-de-Reuil ont participé à la fabrication de doses de vaccin. L'Etat ayant débloqué des fonds pour aider les entreprises volontaires (30,4 millions d'euros dans l'exemple de Delpharm), la production des vaccins, en plus de représenter un chiffre d'affaires important pour les usines concernées, a aussi permis aux façonniers de moderniser leurs outils de production à moindre frais.

La crise du Covid a aussi confronté les façonniers à des difficultés. En effet, avec le ralentissement de l'économie mondiale, les approvisionnements en substances actives, articles de conditionnement et autres matières premières ont été fortement perturbés entraînant de nombreuses pénuries et hausses de coûts. Par ailleurs, les confinements successifs, le télétravail et l'instauration du pass sanitaire ont eu un impact important sur plusieurs pathologies et leur suivi (21). Ainsi, si les ventes de statines, antihypertenseurs et antidiabétiques ont augmenté en lien avec un mode de

vie plus sédentaire, la diminution des interactions sociales a considérablement diminué la propagation des maladies infectieuses telles que la grippe ou la gastro-entérite avec un impact sur les ventes des médicaments concernés. En outre, le suivi de nombreux patients atteints de maladies chroniques ou de cancers a été perturbé par l'épidémie avec, là encore, un impact sur la demande des produits impliqués.

Même si la crise du COVID 19 a permis aux façonniers de sortir de l'ombre, elle a donc aussi profondément perturbé le fonctionnement de nombreux sites pharmaceutiques. La nécessité de disposer de vaccins et le développement des biosimilaires implique la nécessité pour les façonniers de fabriquer des formes injectables et donc de s'équiper d'un environnement et d'un matériel adéquats.

c) Guerre en Ukraine et inflation : quelles conséquences pour les façonniers ?

Alors que la crise du COVID commençait à peine à s'éloigner, la guerre a éclaté en Ukraine le 24/02/2022. L'Union Européenne a rapidement décidé de couper l'essentiel de ses relations économiques avec la Russie dans le but de sanctionner le régime de Vladimir Poutine. Parmi ces sanctions, le boycott du pétrole et du gaz russe, dont l'Europe dépend respectivement à hauteur de 25,4% et 48,4%(22), a eu de lourdes conséquences sur l'ensemble de l'économie européenne. Combiné à une situation qui demeure compliquée en Chine en raison du COVID, ce boycott a notamment sévèrement impacté le façonnage et l'industrie pharmaceutique française en générale. Ainsi, selon le LEEM, les délais d'approvisionnement globaux ont plus que doublé depuis le début du conflit tandis que les prix des différentes matières premières ont grimpé de 25%. Quoique, toujours selon le LEEM (23), ces augmentations de prix soient variables d'une matière première à l'autre (allant de 23% pour l'aluminium des blisters à 262% pour les emballages carton), elles impactent l'ensemble du processus de fabrication des médicaments : de leur fabrication à leur conditionnement final. Outre ces augmentations du prix des matières premières, les industriels sont aussi soumis à l'augmentation du coût de l'électricité. Alors qu'un bouclier tarifaire avait été mis en place en février 2022 pour limiter l'augmentation du prix du mégawatt/heure à 4%, cette augmentation devrait s'élever à 15% en 2023 (24). Face à de telles hausses, le groupe de pression « Medecines for Europe » regroupant des sociétés telles que Teva ou encore Novartis a ainsi prévenu l'Union Européenne que certaines usines devraient temporairement fermer si rien n'est fait pour combattre l'inflation qui touche le secteur (25). Car bien que la hausse soit conséquente en France, dans certains pays d'Europe

de l'Est, beaucoup plus dépendants de la Russie, le prix de l'énergie a presque décuplé. Dans ces conditions, il devient impossible de garantir le prix des médicaments les plus essentiels tout en maintenant un minimum de rentabilité. Les façonniers, fabricant généralement des médicaments moins rentables et des génériques, sont donc pleinement concernés et le projet de loi de financement de la Sécurité sociale (PLFSS) pour 2023 n'est pas de nature à les rassurer. Partant du principe que les entreprises du médicament ont globalement profité de la crise du COVID 19, la Première Ministre Elizabeth Borne a appelé l'industrie pharmaceutique à « participer à l'effort collectif »(26). Malgré une inflation très élevée, le budget dédié aux dépenses de médicaments passera ainsi de 26,4 milliards d'euros en 2022 à 24,6 milliards d'euros en 2023. Une économie de 1,8 milliard d'euros donc qui passeront par un meilleur contrôle des prescriptions pour un total attendu de 720 millions d'euros mais surtout par un effort sur le prix des médicaments à hauteur de 1,1 milliards d'euros(27). Face à ces coûts de production qui grimpent et un prix de vente qui diminue, l'année 2023 s'annonce donc très compliquée pour l'industrie pharmaceutique et plus encore pour les façonniers qui n'ont, comme nous l'avons vu, pas tous profité de la pandémie et sont soumis à une forte concurrence.

2. Le façonnage pharmaceutique en France : état des lieux

En 2014, la France comptait 77 façonniers répartis sur l'ensemble du territoire métropolitain sur les 224 usines du secteur de l'industrie pharmaceutique (32,9 %) (28). Par ailleurs, 25% des volumes produits en France en 2014 ont été fabriqués par des façonniers qui ne représentent que 16% des emplois du secteur de l'industrie pharmaceutique (29).

Ces chiffres sont révélateurs de plusieurs éléments :

- Bien qu'un tiers des établissements pharmaceutiques situés sur le territoire français ait des activités de façonnage, celles-ci ne représentent que 25% de la production totale. Les façonniers produisant de nombreux médicaments différents, l'activité de nettoyage est importante et chronophage. Par ailleurs, la production de petites séries leur est souvent confiée et les sites de production sont en général de petite taille.
- En revanche, 16% des emplois de l'industrie pharmaceutique sont responsables de 25% de la production. Le façonnage entraîne une concentration des activités et évite les redondances de postes pour gagner en

productivité. Les façonniers, producteurs de médicaments, ne comptent généralement pas de service marketing ou affaires réglementaires.

La figure 6 souligne qu'une majorité des sites des façonniers ont été cédés par un laboratoire pharmaceutique. Près d'un tiers des sites ont pourtant été construits sur ordre des sous-traitants. En effet, face à une demande croissante, les façonniers construisent de nouveaux sites.

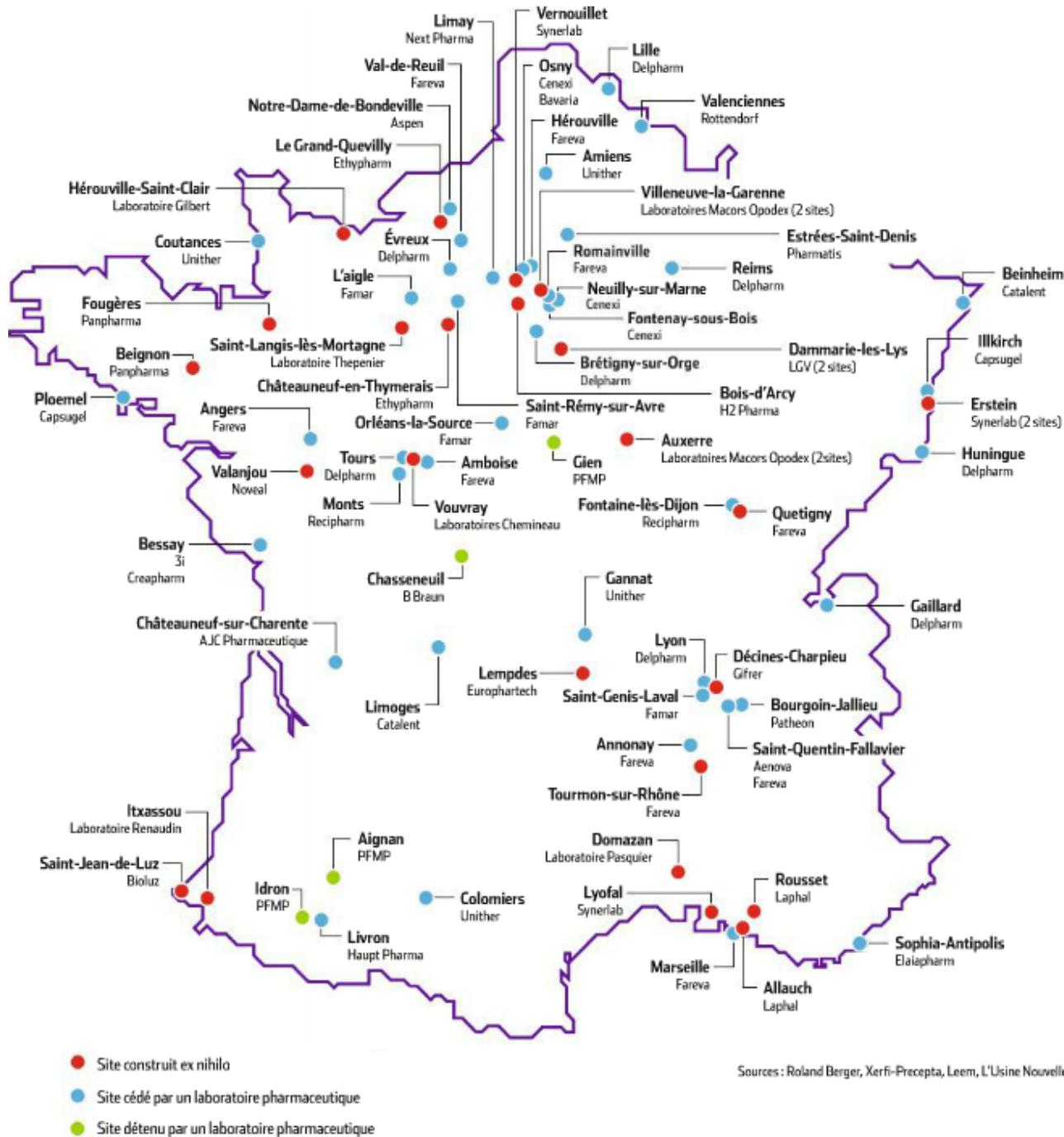


Figure 6 – Répartition des façonniers dans l'Hexagone en 2014 (28).

3. Et dans notre région ?

Loin de l'Île-de-France (30,6%), de la région Rhône-Alpes (16,6 %) ou même du Centre (9,0 %), les Hauts de France ne regroupaient que 6,1 % des emplois de l'industrie pharmaceutique en 2018 n'occupant que la 6^{ème} position sur un total de 13 régions. Les façonniers ayant tendance à racheter des sites préexistants, il n'est pas étonnant que le nombre de façonniers dans la région soit limité.

Néanmoins, notre région est un parfait exemple de la situation en France. Aux côtés d'entreprises telles que GSK (Saint-Amand), Astrazeneca (Dunkerque) ou encore le LFB (Lille, Arras), coexistent ainsi 4 façonniers :

- **Delpharm Lille** (Lys-lez-Lannoy) : racheté à Bayer en 2006, le site est l'un des plus importants du façonnier français avec près de 400 salariés. Il est spécialisé dans la production de formes solides faiblement dosées/hautement actives.
- **Rodael** (Bierne) : fondé en 2000 et racheté en février 2023 par le groupe Herbarom, le site est spécialisé dans la production de comprimés et gélules. Le façonnier s'appuie en outre sur un mode de fonctionnement particulier : le système modulaire. Ce système, consistant à installer et démonter les équipements de production en fonction du produit à fabriquer, permet de proposer plusieurs types de procédés et de formes galéniques malgré des locaux de taille modeste.
- **Athena Inpharmasci** (ex Rottendorf Pharma ; Prouvy) : racheté à Abbott en 2003, le site est spécialisé dans la production et le développement de formes solides.
- **Unither Amiens** : racheté à Sanofi en 1993, il est le seul site de fabrication en France d'Unither. Il est spécialisé dans la fabrication de formes unidoses stériles et non-stériles par la technique du Blow-Fill-Seal (BFS, ou en français formage, remplissage et scellage).

Ces différentes entreprises se sont installées dans la région Hauts-de-France assez tardivement. Toutefois, les sites d'Unither et Delpharm font partie des plus importants sur notre territoire. Les sites de Rodael et Inpharmasci sont, pour leur part, uniques en France. Quoique ce chiffre de 4 entreprises puisse paraître faible, la répartition des façonniers sur le territoire et celle des entreprises du médicament en général est identique dans les Hauts-de-France et au niveau national (voir figures 7 et 8).

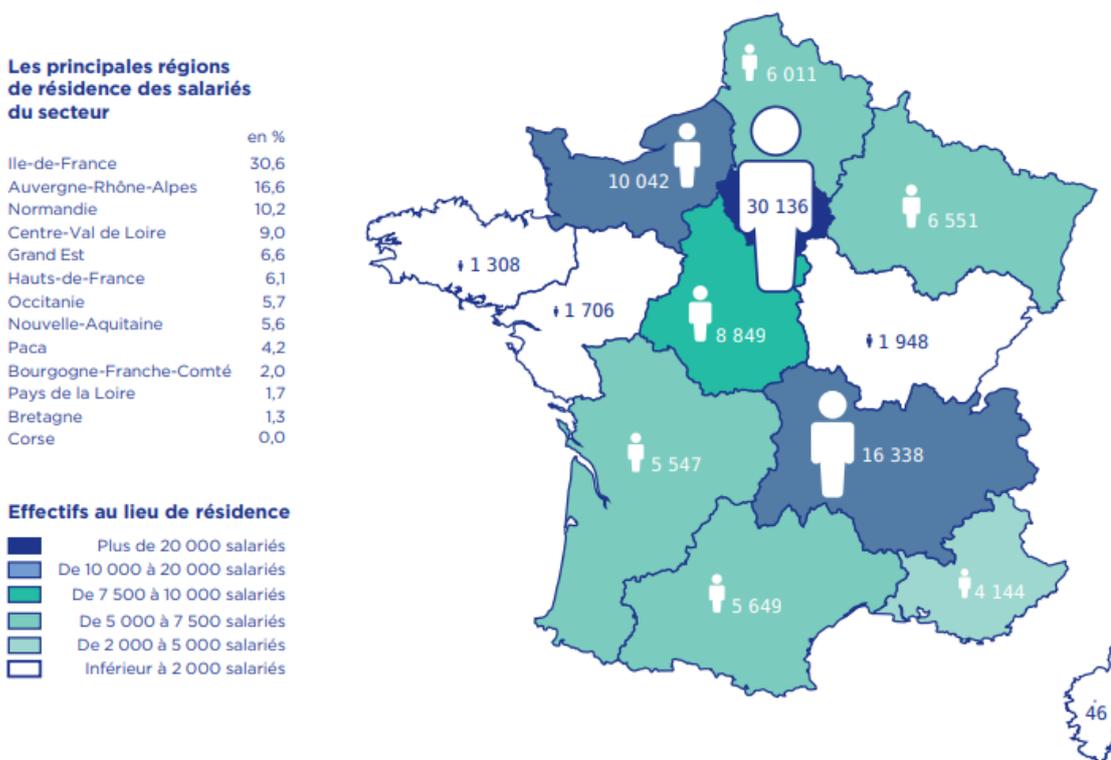


Figure 7 – Répartition des effectifs des entreprises du médicament selon leur région d’habitation en 2018 (12).

4. Sous-traitance de fabrication pharmaceutique dans le monde

Comme énoncé en introduction, la sous-traitance ne s’est pas développée partout de la même manière ni pour les mêmes raisons. Ainsi, alors que les CDMO (Contract Development and Manufacturing Organization) se sont rapidement développées en Amérique du Nord et en Europe, dès la fin des années 80, ce développement fût plus tardif en Asie (30). Jusqu’au début des années 2000, les principaux laboratoires pharmaceutiques étaient en effet peu enclins à sous-traiter la fabrication de leurs produits en Asie essentiellement pour des questions de qualité. En 2018, le marché des CDMO en Amérique du Nord, porté par des géants du secteur comme Catalent ou Thermo Fisher Scientific (ex Pathéon), représentait ainsi 48,7 milliards de dollars soit près d’un tiers du marché mondial (31). Outre dans le domaine des spécialités pharmaceutiques avec les CDMO, cette domination américaine se retrouve également dans la fabrication de substances actives pour tiers avec des entreprises telles que Pathéon et plus encore dans le domaine des CRO (Contract Research Organization) dominé par trois entreprises américaines : Labcorp, PPD et IQVIA.

C'est pourtant aujourd'hui en Asie que le façonnage et la sous-traitance en général se développent le plus. Offrant une main d'œuvre moins coûteuse, les pays asiatiques ont depuis longtemps su se faire une place dans la fabrication de substances actives notamment en Chine et en Inde. Malgré quelques scandales sanitaires tel que celui de l'héparine, les pays asiatiques ont par ailleurs rassuré les grands laboratoires internationaux sur la qualité des produits fournis. En outre, si les « Big Pharma » s'adressaient auparavant à des partenaires asiatiques essentiellement pour diminuer les coûts de fabrication, l'Asie et sa très grande population représentent aujourd'hui un marché de plus en plus intéressant. Les sous-traitants asiatiques ne se contentent aujourd'hui plus seulement d'exporter leurs produits. Encouragés par leurs gouvernements désireux d'offrir aux populations des traitements de pointe à moindre coût, ils se consacrent de plus en plus à approvisionner leur propre marché au grand dam des pays occidentaux confrontés à de nombreuses pénuries lors de la crise du COVID 19. Exemple du dynamisme du marché asiatique, le fabricant de biosimilaires sud-coréen Celltrion a annoncé en janvier 2020 sa volonté d'investir 514 millions de dollars sur son site chinois de Wuhan. Celui-ci est ainsi devenu le plus important site de fabrication de médicaments biologiques et biosimilaires de Chine. L'objectif de ce site illustre parfaitement les ambitions asiatiques et explique la somme colossale investie : en plus de fabriquer les médicaments détenus par Celltrion, il sera en effet dédié à des collaborations avec des biotechs 100% asiatiques. Malgré ces vellétés d'indépendance et ce développement fulgurant, seule deux compagnies asiatiques (WuXi et Samsung Bio) font pourtant partie du Top 10 des CDMO au niveau mondial.

Dans ce marché en forte croissance en Asie et dominé par les Américains, comment s'en sortent les façonniers européens ? Avec 37,17 milliards de dollars en 2019, le marché des CDMO en Europe est particulièrement bien développé et continue à croître. A l'instar de ce que l'on observe en France, ce marché, quoique dominé par de grands acteurs comme Recipharm, Delpharm ou encore Fareva, reste partagé entre de nombreux laboratoires. Par ailleurs, les CMO et CDMO européennes sont principalement réparties dans 3 pays : l'Italie, l'Allemagne et la France qui représentaient à eux seuls plus de 60% de la marge nette du secteur en 2018. Quoique les réalités varient d'un pays à l'autre, les façonniers européens partagent certaines problématiques. Contrairement à ce qui est observé en Asie où la fabrication de produits injectables et biosimilaires est en pleine expansion, les façonniers européens sont assez peu présents sur le secteur. Généralement issus de rachats de sites existants, les sites des façonniers européens sont majoritairement spécialisés dans la

fabrication de formes galéniques classiques telles que les formes orales solides. Bien que les petites molécules représentent toujours 70% des médicaments approuvés par la FDA de 2015 à 2020, les médicaments d'origine biologique constituent pour leur part un marché d'avenir offrant des produits à haute valeur ajoutée. L'insuffisance de capacités de fabrication de médicaments biologiques en Europe est un problème pour les sous-traitants et les façonniers mais également pour des Etats Européens désireux d'offrir à leur population des traitements innovants de manière fiable et au meilleur prix. Une nouvelle fois, la crise du Covid a servi d'électrochoc et de nombreux financements ont été accordés à l'industrie pharmaceutique européenne dont le façonnage pour se moderniser. Néanmoins, avec seulement deux vaccins mis au point par l'allemand BioNTech (en collaboration avec l'américain Pfizer) et plus tardivement le français Valneva, l'Europe a peiné à s'illustrer dans la lutte contre la pandémie. Malgré la présence de géants sur son sol tel que le suisse Lonza, plus gros CDMO mondial, le marché du façonnage en Europe va devoir diversifier ses activités s'il veut rester concurrentiel au niveau mondial.

Tableau 1 - -- Top 10 des CDMO mondiales en 2021 en fonction de leurs revenus (32).

| Rang | Nom | Pays | Revenus (en Mds de dollars) | Taux de croissance (%) |
|------|----------------------|--------------|--------------------------------|---------------------------|
| 1 | Lonza | Suisse | 4.810 | 12.5% |
| 2 | Wuxi | Chine | 3.389 | 31.78% |
| 3 | Catalent | USA | 3.094 | 22.9% |
| 4 | Fareva SA | France | 2.137 | - |
| 5 | Recipharm AB | Suède | 1.303 | 30% |
| 6 | Samsung Bio | Corée du Sud | 1.034 | 14.5% |
| 7 | Delpharm | France | 0.945 | - |
| 8 | Siegfried | Suède | 0.913 | 1.40% |
| 9 | Boehringer Ingelheim | Allemagne | 0.905 | 5.6% |
| 10 | Aenova Group | Allemagne | 0.857 | 0.55% |

Tableau 2 – Formes pharmaceutiques fabriquées par les CMO européennes et nombre de sites proposant leur fabrication en 2020 (33).

| Formes pharmaceutiques | Nombres de sites de CMO Européens proposant leur fabrication |
|--|--|
| Produits inhalés | 14 |
| Sachets liquides / sticks | 23 |
| Suppositoires | 52 |
| Crèmes / Pommades / Gels | 128 |
| Liquides | 156 |
| Gouttes non stériles / Sprays | 87 |
| Aérosols | 19 |
| Poudres stériles | 19 |
| Lyophilisats / Ampoules | 69 |
| Cartouches médicales | 17 |
| Blow Fill Seal | 25 |
| Seringues pré-remplies | 55 |
| Produits stériles en vials (plastique) | 43 |
| Produits stériles en vials (verre) | 106 |
| Pommades ophtalmiques | 15 |
| Ampoules | 82 |
| Liquides en gélules | 7 |
| Capsules molles | 28 |
| Lyophilisats oraux | 2 |
| Comprimés dispersibles | 24 |
| Poudres en sachet | 80 |
| Poudres en sticks | 33 |
| Comprimés effervescents | 29 |
| Comprimés hautement actifs | 47 |
| Gélules | 174 |
| Comprimés | 203 |

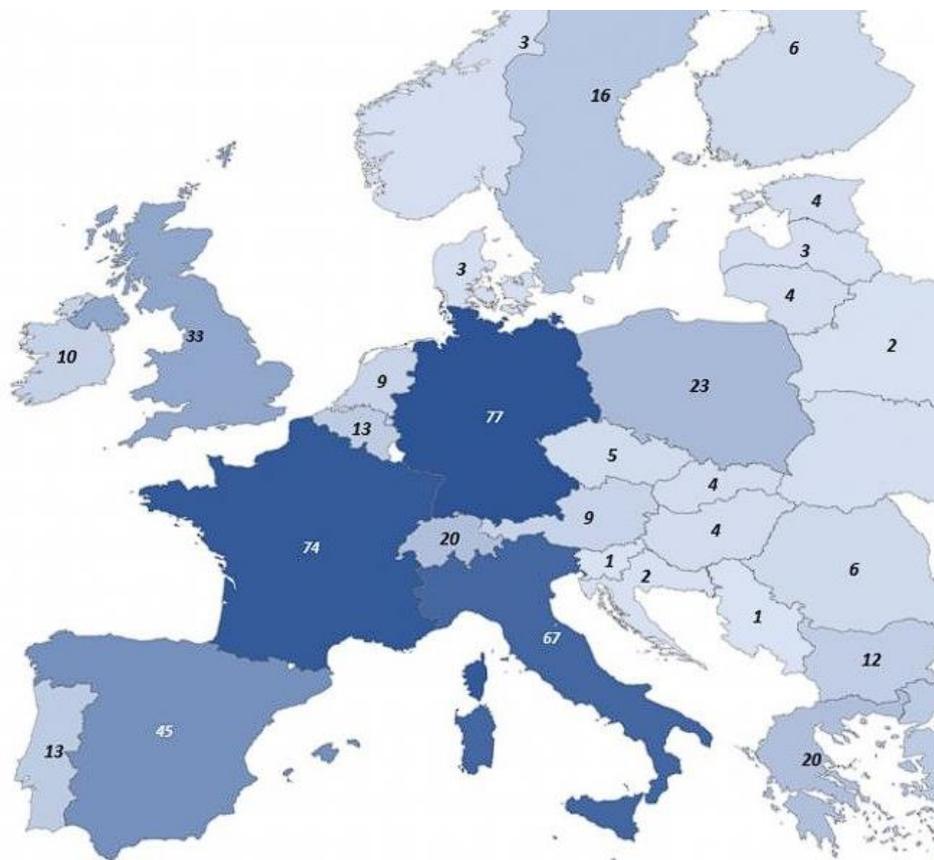


Figure 8 – Nombre de sites de CMO par pays européen en 2020 (33).

5. Un marché français qui cherche encore ses leaders

Avec la création de dizaines d'entreprises au cours des 30 dernières années, le monde du façonnage est devenu très concurrentiel. Et si certains ont mieux su s'adapter que d'autres, le façonnage cherche encore ses leaders. Dans une situation en perpétuelle évolution, certains noms reviennent néanmoins souvent :

- **Catalent** : avec 2 sites de fabrication en France spécialisés dans la fabrication de médicaments injectables à Limoges et de capsules molles à Benheim, l'entreprise américaine reste assez discrète dans notre pays. Pourtant, avec plus de 30 sites à travers le monde, l'entreprise est un géant de la sous-traitance. Elle fabrique des médicaments sous différentes formes galéniques (formes orales solides conventionnelles, capsules molles, gels, médicaments pour inhalation, produits biologiques injectables...) mais propose aussi ses services dans la fabrication de produits cosmétiques ou encore de compléments alimentaires
- **Delpharm** : avec 12 usines réparties sur l'ensemble du territoire, Delpharm est devenu en une trentaine d'années un des plus gros façonniers de l'Hexagone. Avec un site en Belgique (Drogenbos), deux en Italie (Segrate et Cerano), un aux Pays-Bas (Bladel), un en Pologne (Poznan) et deux au Canada (Pointe-Claire et Boucherville) Delpharm se développe à l'international (1). Le groupe dirigé par Monsieur Sébastien Aguetant a par ailleurs été en 2005 à l'initiative de la création d'un syndicat regroupant les principaux façonniers de France: le SPIS (Syndicat Professionnel des Industriels Sous-traitants de la Santé) devenu depuis CDMO France.
- **Fareva** : avec 22 usines en France dont 11 spécialisées dans le secteur pharmaceutique, le sous-traitant ardéchois est un acteur incontournable du façonnage pharmaceutique français. Avec 2 sites spécialisés dans la production de médicaments en Italie, 1 en Allemagne, 1 en Autriche, 1 en Colombie et 1 aux USA ; Fareva est devenu un acteur de poids à l'international. Outre le façonnage de spécialités pharmaceutiques, l'entreprise sous-traite aussi la fabrication de produits cosmétiques et chimiques hors de nos frontières.
- **Unither** : avec 4 sites de production et un site de Recherche et Développement en France, l'entreprise française est devenue un des leaders des médicaments unidoses. Unither a par ailleurs misé très tôt sur un développement à

l'international et possède ainsi un site de production aux USA, un site en Chine et deux autres au Brésil.

Contrairement à certains sous-traitants étrangers comme Catalent ou Thermo Fischer, les façonniers français ont longtemps manqué de présence à l'international. La situation évolue. Unither a ainsi su s'internationaliser très rapidement tandis que Delpharm, après s'être solidement implanté en France, a récemment acquis des sites à l'étranger. Dans un marché français de plus en plus concurrentiel, être présent à l'international devient en effet une nécessité afin d'atteindre la « taille critique », taille qui leur permettra de continuer à se développer tout en assurant la pérennité des sites précédemment acquis.

6. Le façonnage : un même niveau de qualité à moindre coût ?

Suite aux quelques scandales qui ont émaillé son histoire, le monde de l'industrie pharmaceutique est sans cesse plus réglementé. Les obligations de plus en plus nombreuses et liées à des exigences de qualité croissantes ont un coût. Les façonniers doivent ainsi atteindre des objectifs de qualité communs à tous avec des moyens plus limités.

L'obtention du niveau de qualité acceptable a rapidement été identifiée par les autorités et par les façonniers eux-mêmes et constitue un défi majeur pour ces derniers. Les sous-traitants doivent ainsi éviter la « surqualité » tout en tentant de maintenir le « juste niveau de qualité » ce qui n'est toutefois pas aisée tant les attentes peuvent varier en fonction des clients et des autorités. Ce juste niveau de qualité qui se veut moins onéreux, a tout de même un coût ; coût qui ne cesse de grimper d'année en année et de réforme en réforme comme nous le verrons plus loin. Les plus petites structures ayant souvent bénéficié d'un rachat de site à bas coût ont ainsi des difficultés à remettre aux normes des installations vieillissantes. Cette question de la qualité pharmaceutique et de son coût est un sujet de préoccupation pour les façonniers dont les revenus sont plus limités et qui explique l'essor des plus gros groupes au détriment des plus petits.

Si les injonctions concernent autant les plus gros acteurs que les plus petits, leurs conséquences sont d'autant plus dures à assumer pour les façonniers et les sous-traitants en général. Depuis l'affaire Médiateur, l'ANSM a en effet été dotée de nouvelles prérogatives. Les injonctions sont de plus en plus nombreuses et l'ANSM peut infliger

de lourdes sanctions financières aux entreprises contrevenantes et, dans les cas les plus graves, une fermeture totale ou partielle de site. L'exemple de Catalent (Beinheim), constitue l'un des premiers cas de sanction infligée à un façonnier. A l'occasion d'une inspection de l'ANSM en 2015, il avait été observé des manquements dans la qualification des systèmes informatisés du site mais également des cas de contaminations croisées (34). Bien que Catalent se soit défendu en attribuant les contaminations croisées à des actes de malveillance en interne, l'ANSM a décidé de suspendre l'autorisation d'ouverture du façonnier pour la durée de l'enquête. Cette sanction, levée 5 mois et demi plus tard, a eu de lourdes conséquences pour l'entreprise aussi bien en terme financier qu'en terme d'image et a surtout créé un précédent. Quoique la surqualité ait un coût que les façonniers ne peuvent se permettre de payer, la non-qualité coûte elle aussi très chère.

7. Le façonnage : bon moyen de préserver l'emploi ?

Les crises successives de ces dernières années n'ont épargné aucun secteur. Aussi, les plus grosses entreprises pharmaceutiques en sont-elles venues à fermer des sites de production peu rentables pour se concentrer sur d'autres activités. Ce sont ces sites que reprennent les façonniers ces dernières années.

Bien que ces reprises s'accompagnent de sacrifices parfois mal vécus par les salariés (salaires gelés, diminution des primes...), elles constituent un moyen de préserver l'emploi et de maintenir la production en France. Elles sont aussi un moyen pour les grands laboratoires d'éviter les conflits sociaux en fermant leurs sites de production.

Cette réalité est toutefois à nuancer car le façonnage entraîne une concentration des activités et donc, à terme, une diminution du nombre d'emplois dans le secteur. Dans de nombreux cas, la reprise des sites par les façonniers n'est que partielle. Lors du rachat du site de Schering Lys-lez-Lannoy par Delpharm, seule une partie des locaux a été conservée tandis que les installations en lien avec les activités réglementaires et marketing ont été cédées et sont à présent détenues par une enseigne de prêt à porter. Le nombre d'emplois a ainsi diminué de 900 salariés en 2003 (35) à moins de 400 aujourd'hui.

Les façonniers qui s'installent dans notre pays, aux moyens plus modestes et beaucoup plus dépendants de leurs sites de production que les groupes pharmaceutiques classiques, peuvent plus difficilement délocaliser leurs activités. Les

revenus des façonniers étant généralement inférieurs à ceux des laboratoires classiques, le façonnage a ainsi, faute de moyens comparables, entraîné une baisse des salaires du secteur.

Quoique la sous-traitance permette effectivement de maintenir l'emploi, ce maintien n'est donc que relatif que ce soit sur le plan quantitatif ou qualitatif.

III. Façonnage : aspect réglementaire

1. Principe et historique

Comme toute activité liée à la fabrication industrielle de médicaments, le façonnage et plus largement la sous-traitance sont encadrés par le Code de Santé Publique et les Bonnes Pratiques de Fabrication. Preuve de l'importance de la sous-traitance dans l'industrie pharmaceutique, le chapitre 7 de la partie I des BPF « activités externalisées » lui est dédiée. Outre ce chapitre, les huit autres chapitres de la partie I des BPF sont applicables aux activités externalisées. Selon les BPF, l'entreprise doit mettre en place un système qualité pharmaceutique bien conçu et correctement mis en œuvre incluant les BPF et la gestion du risque. Des exemples de processus et d'application de la gestion du risque qualité sont présentes entre autres dans la ligne directrice ICH Q9 « gestion du risque qualité » reproduite dans la partie III du guide BPF. Celle-ci recueille un ensemble de guides destinés à clarifier les attentes des autorités sanitaires en matière de fabrication des médicaments. Ces modèles de documents ont un caractère informatif.

Les différents chapitres des BPF reprennent la règle des 5M. Le personnel (Main d'œuvre) dont les activités et les responsabilités sont définies est formé, qualifié, informé et motivé. Il circule dans des locaux (Milieu) de dimensions suffisantes, bien conçus, adaptés, facilement nettoyables et maintenus en état. Il utilise des matières premières contrôlées conformes aux caractéristiques auxquelles elles doivent répondre (Matière), du matériel bien conçu, facilement nettoyable et validé (Matériel) et une documentation préétablie et approuvée (Méthode). Les opérations de production doivent suivre des procédures bien définies. Elles doivent répondre aux principes de BPF en vue d'obtenir des produits de qualité requise. Le contrôle de la qualité concerne l'échantillonnage, l'établissement de spécifications et l'analyse, ainsi que l'organisation, l'établissement des documents et des procédures de libération.

Afin de protéger la santé publique, un système et des procédures adaptées doivent être en place pour enregistrer, évaluer, investiguer et examiner les réclamations concernant un médicament. L'auto-inspection fait partie du système d'assurance de la qualité.

Bien qu'un chapitre des BPF soit consacré à la sous-traitance, il est intéressant de noter que dans la première version d'Octobre 1978 des BPF (alors appelées Pratiques

de Bonne Fabrication ou PBF), la sous-traitance n'est pas évoquée. Il faut néanmoins noter que, malgré l'importance historique de la sous-traitance dans notre pays, cette première édition est très succincte. La sous-traitance fait en revanche déjà l'objet d'un chapitre dans l'édition de 1977 de son équivalent britannique : le « Guide to Good Pharmaceutical Manufacturing Practice ».

Il faudra ainsi attendre la seconde édition des BPF, en 1985, pour que soit publié le chapitre 7 – « activités externalisées ». Ce chapitre, repris dans la version actuelle des BPF, définit les bases réglementaires de la sous-traitance pharmaceutique en détaillant les responsabilités incombant aux donneurs d'ordre, aux sous-traitants ainsi que la nature du contrat qui les lie.

Le « principe », les conditions de la sous-traitance pharmaceutique y sont ainsi rappelées (36):

« Toute activité couverte par le guide des BPF qui est externalisée, doit être définie de manière appropriée, convenue et contrôlée afin d'éviter tout malentendu susceptible de conduire à un travail ou un produit de qualité insuffisante. Un contrat écrit doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant en vue de fixer clairement les obligations de chaque partie. Le système de gestion de la qualité du donneur d'ordre doit préciser clairement la manière dont la personne qualifiée certifiant chaque lot de produit pour sa libération, exerce sa pleine responsabilité. »

Les relations entre sous-traitants et donneurs d'ordre dans l'industrie pharmaceutique sont donc contrôlées et ont des particularités que nous allons développer.

2. Les bases du partenariat

Les BPF indiquent plusieurs prérequis indispensables à la sous-traitance de toute activité :

« Toutes les dispositions prises en matière d'activités externalisées, incluant toute proposition de modifications techniques ou autres dispositions, doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, s'il y a lieu. » - Article 7.2 des BPF

« Le système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée. Le donneur d'ordre a la responsabilité finale de

s'assurer que des processus sont en place pour assurer la maîtrise des activités externalisées. Ces processus doivent intégrer les principes de gestion du risque qualité [...] » - Article 7.4 des BPF

*« Avant d'externaliser des activités, le donneur d'ordre a la responsabilité d'évaluer la légalité, l'aptitude et la compétence du sous-traitant à mener à bien les activités externalisées. Le donneur d'ordre a la responsabilité de s'assurer, par le biais du contrat, que les principes et annexes des BPF décrites dans ce guide sont respectés. »
- Articles 7.5 des BPF*

Selon ces trois articles, c'est donc au donneur d'ordre d'évaluer le sous-traitant via un audit préalable puis de s'assurer, une fois le contrat signé, du respect des BPF et de l'AMM via d'autres audits. Outre ces audits, un suivi des activités sous-traitées est également réalisé au travers des Revues Qualité Produit (RQP) rédigées annuellement par le façonnier et devant être communiquées au donneur d'ordre. La RQP reprend l'ensemble des déviations et événements qualité en lien avec la fabrication d'un médicament. Le donneur d'ordre a alors l'obligation d'analyser les données de la RQP afin d'identifier toute dérive comme le rappellent deux autres articles :

« Le donneur d'ordre doit surveiller et évaluer la performance du sous-traitant ainsi que l'identification et la mise en œuvre de toute amélioration nécessaire. » - Article 7.7 des BPF

« Le système qualité pharmaceutique du donneur d'ordre doit inclure le contrôle et la revue de toute activité externalisée. Le donneur d'ordre a la responsabilité finale de s'assurer que des processus sont en place pour assurer la maîtrise des activités externalisées. Ces processus doivent intégrer les principes de gestion du risque qualité [...] » - Article 7.4 des BPF

De leur côté, les sous-traitants ont eux aussi des obligations. Ils doivent ainsi :

« [...] être en mesure d'effectuer de manière satisfaisante le travail confié par le donneur d'ordre ; il doit par exemple disposer des locaux, des équipements, des connaissances et de l'expérience appropriés ainsi que d'un personnel compétent. » - Article 7.9 des BPF

Si les donneurs d'ordre doivent se tenir informés de ce qui se passe chez les façonniers avec lesquels ils collaborent, les façonniers se doivent de disposer des moyens matériels et humains nécessaires pour réaliser leur mission.

3. Une relation sous contrats

Une fois que sous-traitant et donneur d'ordre ont décidé de collaborer, les BPF précisent que :

« Un contrat écrit doit couvrir les activités externalisées, les produits ou opérations auxquels elles sont liées, et les dispositions techniques prises à leur sujet. » - Article 7.1 des BPF

« Un contrat doit être établi entre le donneur d'ordre et le sous-traitant précisant leurs responsabilités respectives et les processus de communication concernant les activités externalisées. Les aspects techniques du contrat doivent être établis par des personnes compétentes, possédant des connaissances appropriées en matière de sous-traitance d'activités et de bonnes pratiques de fabrication. Toutes les dispositions concernant les activités externalisées doivent être conformes aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné, et agréées par les deux parties. » - Article 7.14 des BPF

Ce contrat de sous-traitance déjà évoqué dans la partie « Principe » est au cœur des relations entre sous-traitants et donneurs d'ordre.

Afin de déterminer qui de l'exploitant ou du façonnier est chargé de telle ou telle mission, un contrat doit en effet être conclu entre les deux acteurs. Toutefois, les missions confiées aux sous-traitants par les donneurs d'ordre étant multiples, aucun contrat type n'existe. Le façonnier est aux yeux de la loi un fabricant comme stipulé dans l'article R5124-2 du Code de Santé Publique. On entend par :

« Fabricant, l'entreprise ou l'organisme se livrant, en vue de leur vente en gros, de leur cession à titre gratuit ou de leur expérimentation sur l'homme à la fabrication de médicaments, produits ou objets mentionnés à l'article L. 4211-1 .

La fabrication comprend les opérations concernant l'achat des matières premières et des articles de conditionnement, les opérations de production, de contrôle de la qualité, de libération des lots, ainsi que les opérations de stockage correspondantes,

telles qu'elles sont définies par les bonnes pratiques prévues à l'article L. 5121-5 applicables à cette activité. »

Le contrat devra donc à minima préciser lequel des acteurs est en charge des différentes missions incombant à un fabricant. Cette obligation est rappelée par les BPF :

« Le contrat doit préciser clairement qui réalise chaque étape de l'activité externalisée, p. ex., gestion des connaissances, transfert de technologie, chaîne d'approvisionnement, sous-traitance, qualité et achat des composants, analyse et libération des composants, production et contrôle de la qualité (y compris les contrôles en cours de fabrication, l'échantillonnage et l'analyse). » - Article 7.15 des BPF

Sont aussi définies dans le contrat les bases de la relation entre les entreprises et notamment les règles d'audit :

« Le contrat doit permettre au donneur d'ordre d'auditer les activités externalisées effectuées par le sous-traitant ou ses sous-traitants mutuellement agréés. » - Article 7.17 des BPF

Précisons que de nombreuses clauses peuvent aussi être ajoutées au contrat de façonnage après négociation des deux parties (clause d'exclusivité, clause de garantie...) (37).

Par ailleurs, les façonniers peuvent parfois intervenir dans le développement précoce d'un produit. La faisabilité industrielle peut par exemple être évaluée par le sous-traitant qui est susceptible d'être en charge de la production du médicament s'il est mis sur le marché. Dans ce cas, sera rédigé un « contrat de développement » ; contrat dont les clauses peuvent différer selon les cas (clause sur la propriété intellectuelle des développements, clause d'exclusivité pour la fabrication ultérieure du produit...).

Enfin, un autre type de contrat s'avère toujours nécessaire : l'accord de confidentialité. Cet accord doit être indépendant et préalable au contrat de façonnage : même si les négociations n'aboutissent pas, chaque partie est ainsi tenue de garder secrètes les informations portées à sa connaissance. Sous-traitant et donneur d'ordre sont en effet amenés à partager des connaissances techniques ce qui ne peut se faire que sous couvert d'une confidentialité réciproque. Les BPF précisent par ailleurs :

« Le donneur d'ordre doit fournir au sous-traitant toutes les informations et connaissances nécessaires à la réalisation correcte des opérations sous contrat, conformément aux réglementations en vigueur et à l'autorisation de mise sur le marché du produit concerné. Le donneur d'ordre doit s'assurer que le sous-traitant est pleinement conscient de tous les problèmes associés au produit ou au travail demandé qui pourraient constituer un risque pour ses locaux, matériels, personnel ou d'autres composants ou produits » - Article 7.6 des BPF

Or, dans cet article, la mention « toutes les informations et connaissances nécessaires » ne précise pas ce que le façonnier a à savoir ni d'ailleurs qui doit fixer cette limite. Ce manque de précisions peut être source de litiges entre les entreprises. Le donneur d'ordre n'a pas l'obligation de communiquer au façonnier le dossier d'AMM. D'autre part, celui-ci n'est pas toujours suffisant pour assurer la fabrication d'un médicament dans de bonnes conditions. La partie fabrication du médicament 3.2.P.3 dans un dossier d'AMM n'est pas aussi détaillée qu'une procédure. Certaines techniques analytiques ou procédés de fabrications nécessitent en effet un savoir-faire particulier qui n'est pas décrit et que certains donneurs d'ordre peuvent souhaiter préserver.

Loin du contrat imposé par les BPF, de nombreux contrats synallagmatiques peuvent donc lier un façonnier à un donneur d'ordre. Cette multiplicité des contrats témoigne de la complexité des relations entre les deux acteurs mais aussi de la variété des missions qui peuvent être confiées à un sous-traitant.

4. Responsabilités et devoirs du donneur d'ordre

Comme nous l'avons vu plus tôt, le donneur d'ordre doit :

- Vérifier que les conditions nécessaires à la sous-traitance sont respectées et que les BPF sont respectées par le sous-traitant via un audit préalable. Le maintien de ces conditions devra être contrôlé par le donneur d'ordre via des audits réguliers.
- Fournir au façonnier les informations nécessaires à l'accomplissement de la mission qui lui a été confiée.

Les devoirs du donneur d'ordre sont précisés dans les BPF :

« Le donneur d'ordre a la responsabilité de la revue et de l'évaluation des enregistrements et résultats liés aux activités externalisées. Il doit aussi s'assurer, soit par lui-même, soit sur la base de la confirmation donnée par la personne qualifiée du sous-traitant, que tous les produits et composants qui lui sont livrés par le sous-traitant ont été traités conformément aux BPF et à l'autorisation de mise sur le marché. » - Article 7.8 des BPF

« Tous les enregistrements liés aux activités externalisées, par exemple ceux relatifs à la fabrication, l'analyse et la distribution ainsi que les échantillons de référence doivent être conservés par le donneur d'ordre ou mis à la disposition de ce dernier. Tout enregistrement concernant l'évaluation de la qualité d'un produit, en cas de réclamation ou d'un défaut suspecté, ou dans l'investigation dans le cas d'une suspicion de produit falsifié, doit être accessible et décrit dans les procédures correspondantes du donneur d'ordre ». - Article 7.16 des BPF

Quoique les échantillons et documents de traçabilité puissent être conservés par le façonnier, c'est le donneur d'ordre qui est responsable du suivi de ses produits une fois mis sur le marché. Le donneur d'ordre est un exploitant au regard de l'article R – 5124-55 du Code de la Santé Publique :

« Exploitant, l'entreprise ou l'organisme se livrant à l'exploitation de médicaments autres que des médicaments expérimentaux, de générateurs, trousseaux et précurseurs mentionnés au 3° de l'article L. 4211-1.

L'exploitation comprend les opérations de vente en gros ou de cession à titre gratuit, de publicité, d'information, de pharmacovigilance, de suivi des lots et, s'il y a lieu, de leur retrait ainsi que, le cas échéant, les opérations de stockage correspondantes. »

En cette qualité, le donneur d'ordre doit donc signaler tout défaut de qualité dont il a connaissance et accompagner le sous-traitant dans le traitement des réclamations. Même si le donneur d'ordre n'intervient pas dans la fabrication d'un produit sa responsabilité est pleinement engagée.

5. Responsabilités et devoirs du sous-traitant

Comme le donneur d'ordre, le sous-traitant possède certaines obligations. Nous avons vu que, même si c'est au donneur d'ordre de s'assurer que les conditions requises sont réunies, le sous-traitant doit disposer des moyens nécessaires pour réaliser la mission qui lui est confiée.

Le sous-traitant doit aussi :

« [...] garantir que tous les produits, composants et connaissances qui lui ont été confiés conviennent à leur destination ». - Article 7.10 des BPF

Quoique le donneur d'ordre soit garant de la qualité de ses produits, cet article précise que le sous-traitant doit s'assurer de la qualité des produits conçus. Mais outre ces prérequis, les sous-traitants possèdent quelques obligations plus spécifiques. Ainsi, toujours selon les BPF :

« Le sous-traitant ne doit pas sous-traiter à un tiers tout ou partie du travail qui lui a été confié par contrat, sans l'évaluation et l'autorisation préalables de ces dispositions par le donneur d'ordre. Les dispositions prises entre le sous-traitant et tout tiers doivent garantir que les informations et connaissances, y compris celles provenant des évaluations de l'aptitude du tiers sont disponibles de la même manière qu'entre le donneur d'ordre et sous-traitant initiaux ». - Article 7.11 des BPF

La mission confiée par le donneur d'ordre au sous-traitant ne peut donc pas être sous-traitée par une entreprise tierce sans l'accord du donneur d'ordre. Cette règle est en parfait accord avec ce que nous avons pu voir précédemment et notamment les articles 7.4 et 7.7. Le donneur d'ordre doit en effet connaître l'entreprise en charge des missions déléguées afin de l'auditer si nécessaire et de garantir la qualité des produits fabriqués.

Les modifications apportées par le sous-traitant sont évoquées dans l'article 7.12 :

« Le sous-traitant ne doit pas procéder à des modifications non autorisées, en dehors des termes du contrat, susceptibles d'affecter défavorablement la qualité des activités externalisées pour le donneur d'ordre. » - Article 7.12 des BPF

Une fois encore, la responsabilité est partagée entre le sous-traitant et le donneur d'ordre : le façonnier doit se conformer au contrat et aux textes en vigueur, le donneur d'ordre doit vérifier que c'est le cas.

Le texte laisse entendre que le sous-traitant serait autorisé à apporter une modification non autorisée à la condition que celle-ci « n'affecte pas défavorablement la qualité des activités externalisées ». En pratique, cette option est toutefois peu réaliste puisque l'article ne précise pas ce qu'est une modification « défavorable ». Tout changement

doit donc en principe faire l'objet d'une discussion entre donneur d'ordre et sous-traitant.

Enfin, les BPF rappellent :

« Le sous-traitant doit comprendre que les activités externalisées, y compris la sous-traitance d'analyses, peuvent être amenées à être inspectées par les autorités compétentes. » - Article 13 des BPF

En parallèle des audits menés par les clients, cet article rappelle qu'en tant qu'établissements pharmaceutiques, les sous-traitants sont, en leur qualité de fabricants, soumis à l'inspection des autorités compétentes.

6. Fabrication et travail à façon

Les façonniers sont des entreprises de sous-traitance des activités de production pharmaceutique. Comme nous l'avons vu, un sous-traitant doit néanmoins répondre à plusieurs critères pour être qualifié de façonnier ; critères qui sont propres à notre pays :

- Il ne doit pas devenir le propriétaire de produits confiés par son ou ses donneurs d'ordre.
- La valeur des composants fournis par le façonnier ne doit pas excéder celle des composants apportés par le donneur d'ordre augmentée du coût des opérations réalisées par le façonnier.
- Les composants fournis par le donneur d'ordre doivent lui être restitués à l'identique ou, sous certaines conditions, à l'équivalent.
- Le façonnier doit fabriquer un nouveau produit à partir des composants qui lui sont confiés

Le façonnage est ainsi une activité de service : le façonnier est chargé de fabriquer un produit pour le compte de son client sans en être jamais propriétaire. Il met pour cela à la disposition du client ses équipements, son expertise technique et éventuellement certains excipients (38). De son côté, le client fournira généralement la substance active et restera propriétaire du produit fini et des droits y étant attachés. Le façonnier n'est donc pas un fabricant comme les autres. Il ne revend pas le produit qu'il fabrique (et dont il n'est jamais propriétaire) mais propose un service consistant à transformer une somme de matières premières en un produit fini.

Le respect de ces conditions confère aux façonniers un avantage sur le plan fiscal. Un fabricant de médicaments est ainsi taxé sur la base des recettes liées aux produits qu'il fabrique. Dans le cas du façonnier, en revanche, seule l'activité de service et les revenus en découlant seront imposés. Cette différence peut paraître anecdotique mais elle peut en réalité revêtir une grande importance pour les produits les plus coûteux.

Ce statut de façonnier et sa définition française sont toutefois remis en question ces dernières années avec l'émergence d'une nouvelle pratique : le « full-service ». Le « full-service » consiste pour un sous-traitant à acquérir l'ensemble des matières premières nécessaires aux fabrications, y compris la substance active. Cette prestation fait peser de nouveaux risques sur les sous-traitants. Ils deviennent en effet propriétaires de la matière active et de l'ensemble des coûts associés ; responsabilité traditionnellement endossée par les donneurs d'ordre. Assez logiquement, les donneurs d'ordre se tournent donc de plus en plus vers les sous-traitants à même de leur proposer le « full-service ». Or, l'un des critères auxquels doivent répondre les façonniers stipule que « la valeur des composants fournis par le façonnier ne doit pas excéder celle des composants apportés par le donneur d'ordre augmentée du coût des opérations réalisées par le façonnier ». La substance active représentant généralement une part importante du prix total d'un médicament, le « full-service » s'oppose à la définition du façonnage. En pratique, de plus en plus de façonniers français sont néanmoins contraints de proposer ce genre de prestations pour lutter contre des sous-traitants internationaux non soumis aux mêmes critères fiscaux.

Les façonniers ne sont donc pas des fabricants comme les autres sur le plan fiscal. Ce statut à part confère des avantages aux façonniers. Avec l'émergence du « full-service », les critères fiscaux à respecter par les façonniers pourraient toutefois devenir un frein.

IV. Autres types de sous-traitance en France et dans le monde

1. Les CRO - Sous-traitance des activités de recherche

Comme évoqué plus tôt, les CRO (pour Contract Research Organization) sont des sous-traitants organisant et pilotant des études précliniques ou cliniques pour le compte de leurs clients ou les aidant dans le cadre de leurs activités de recherche. Bien que discrets, les CRO ont su se faire une place dans notre pays. Ainsi, on dénombrait en 2009 environ 80 CRO en France représentant un marché d'environ 600 millions d'euros par an(39) (cf. figure 9 ci-dessous).

Chiffre d'affaires des CROs françaises et mondiales

| CA ACTIVITE CRO 2007 (millions d'euros) | ORIGINE | | | |
|--|---|-----------------------|---------------------------------------|-----------------------------|
| | France | Autres pays européens | Etats-Unis | Autres pays Nord-américains |
| Supérieur à 1000 | | | COVANCE, QUINTILES CRO, PPD | |
| 600-1000 | | | | |
| 250-600 | | ICON | PAREXEL, PHARMANET, KENDLE, PRA | MDS PHARMA, SERVICES |
| 100-250 | | | OMNICARE CR, I3 RESEARCH | |
| 50-100 | | CHILTERN | | |
| 20-50 | CIT, MAPI, BIOTRIAL, EUROFINs | ASTER.CEPHAC (SGS) | | |
| 5-20 | FORENAP, PORSOLT AVOGADRO, DERMSCAN, THERAPHARM, GECEM, MEDISCIS, CERB, ICTA, EURAXI, CLINACT, SPI BIO | | | |

SOURCE: PRÉCEPTA

Figure 9 – Chiffre d'affaires des CROs françaises et mondiales en 2007 (39).

Contrairement au façonnage, le marché des CRO a rapidement su trouver des leaders. Trois entreprises étrangères dominaient ainsi clairement le marché de l'époque avec plus d'un milliard de chiffre d'affaires par an au niveau mondial : Covance, PPD et Quintiles (figure 10). Quoique ces chiffres soient assez anciens, ils sont aussi révélateurs du dynamisme du marché des CRO. Sur les 3 entreprises leaders en 2009, toutes ont été rachetées ou ont subi des fusions : Covance a été rachetée par l'américain Labcorp en 2014. PPD a récemment été rachetée par Thermo Fischer Scientific en décembre 2021. Quant à Quintiles elle a fusionné en 2016 avec IMS pour

devenir IQVIA. Même si les données concernant spécifiquement la France sont rares, il est par ailleurs intéressant de noter que de nouveaux acteurs sont apparus depuis 2009 au niveau mondial. Bien que IQVIA occupe toujours la première place du classement en 2021, le podium est ainsi complété par les Américains Parexel et PRA Health Sciences ; depuis rachetées par l'irlandais ICON. Hautement concurrentiel, le marché des CRO va donc encore profondément évoluer en 2022 et dans les années à venir (40).

Dans ce marché très internationalisé, les CRO franco-françaises continuent à exister. Elles sont néanmoins de taille plus modeste puisque, toujours en 2009, les 21 entreprises étrangères présentes dans notre pays réalisaient 56% des profits.

Ces entreprises, que ce soit en France ou dans le monde, sous-traitent différents types d'activités. Ainsi, si au niveau mondial les entreprises impliquées dans la recherche préclinique sont les plus importantes (CA moyen de 17,9 millions d'euros) juste devant celles se consacrant à la recherche clinique ; d'autres entreprises plus modestes se sont lancées dans la sous-traitance en biométrie ou encore en épidémiologie.

Bien que les crises de ces dernières années aient davantage impacté les façonniers, il convient de préciser qu'elle a aussi mis à l'épreuve les CRO et en particulier les plus petites entreprises. En revanche, les CRO possédant une expertise dans les biotechnologies, domaine qui intéresse énormément l'industrie pharmaceutique, ont su tirer leur épingle du jeu au point de représenter un tiers du marché. De même, les plus grosses entreprises, aptes à proposer de multiples domaines d'expertise, des activités de conseil ou encore un accompagnement en pharmacovigilance ont su accentuer leur avance dans un contexte où le manque de moyen a incité les clients à davantage de prudence dans le choix de leurs partenaires.

Quoique les missions qui leurs sont confiées soient différentes, CMO et CRO ont été confrontées aux mêmes difficultés et ont subi une évolution assez similaire. Dans chacun des deux domaines sont en train d'émerger des géants ; géants qui vont devoir relever certains défis comme l'émergence des biomédicaments s'ils veulent durer.

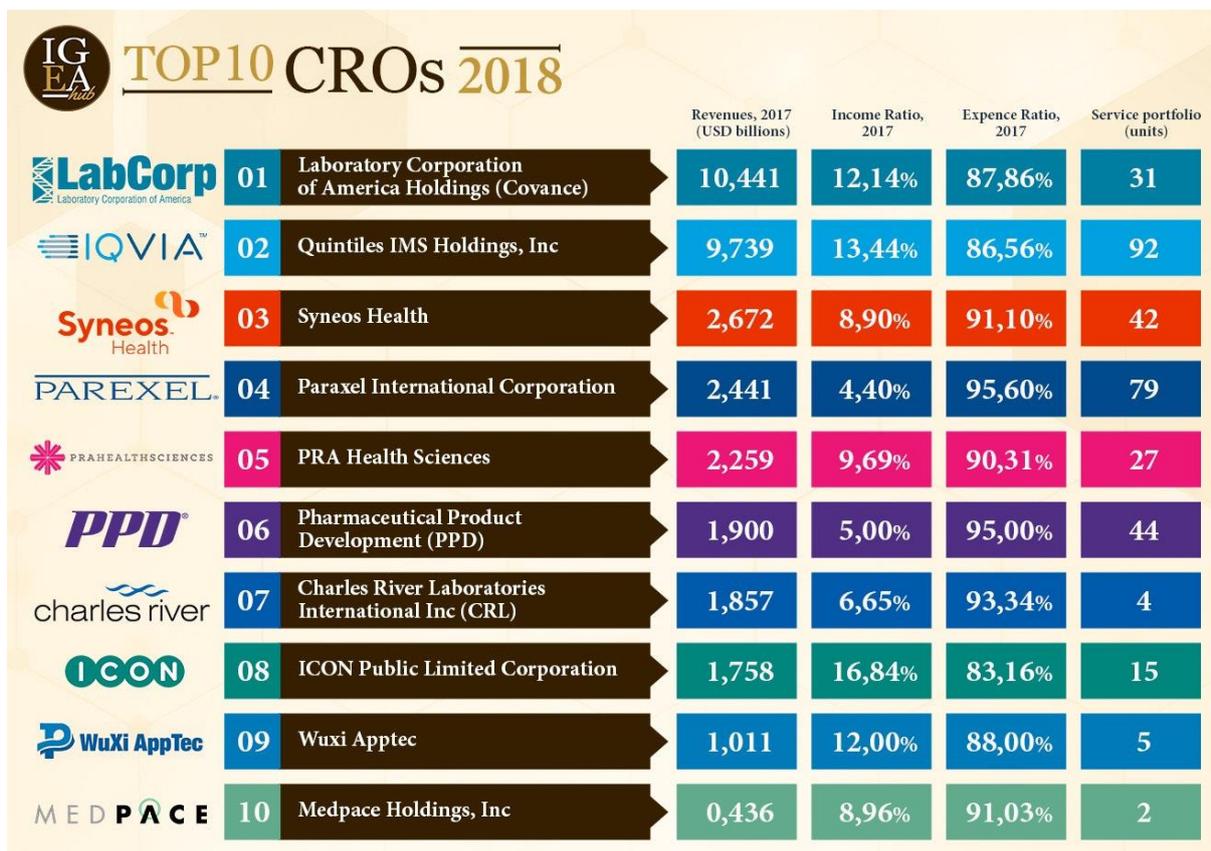


Figure 10 – TOP 10 des CRO mondiales en 2018 en fonction de leurs revenus (41).

2. Sous-traitance de la fabrication de substances actives

Les sous-traitants fabricants de substances actives ont longtemps eu du mal à se développer dans notre pays. En accord avec l'article L5138-1 du Code de Santé Publique :

« Les activités de fabrication, d'importation et de distribution de substances actives, y compris en vue de l'exportation, ne peuvent être exercées que dans des établissements autorisés par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, que ces substances soient utilisées dans la fabrication des médicaments à usage humain ou dans celle des médicaments vétérinaires. »

La concurrence des marchés chinois et indiens, moins réglementés, a en ainsi durement impacté les entreprises européennes dès les années 1980. Ce n'est que récemment, depuis 2010 environ, que ce secteur a retrouvé une réelle dynamique en raison de nombreuses relocalisations d'activités. Suite aux divers scandales sanitaires comme celui de l'héparine et à de nombreux problèmes d'approvisionnement, les laboratoires pharmaceutiques ont en effet souhaité mieux contrôler la qualité et la disponibilité de leurs substances actives. Même s'ils sont généralement moins bon

marché, les sous-traitants européens, plus faciles à inspecter et plus respectueux des normes de qualité ont ainsi pleinement bénéficié de ces relocalisations.

Le nombre d'entreprises spécialisées dans la synthèse de substances actives s'élevait ainsi en 2016 à 60 pour un total de 92 sites. Parmi celles-ci, 55 entreprises (79 sites) sous-traitent la production de substances actives pour des tiers.

Historiquement, la plupart des sites de fabrication de substances actives était la propriété d'établissements pharmaceutiques qui fabriquaient à leur propre compte mais des fabricants de substances actives indépendants sont apparus ces dernières années. Les raisons expliquant ce phénomène sont les mêmes que celles qui expliquent l'essor des façonniers dans notre pays. Afin de se concentrer sur les activités de recherche ou encore le marketing, les laboratoires pharmaceutiques se sont en effet séparés de leurs sites de fabrications de médicaments mais également de ceux spécialisés dans la fabrication de substances actives.

A présent entre les mains des sous-traitants, le marché de la production de substances actives pour des tiers s'est profondément internationalisé. Près de 80% des substances actives fabriquées par les sous-traitants français sont ainsi destinées à l'export contre 50% des médicaments fabriqués par des façonniers.

En revanche, comme les CMO, les sous-traitants fabricants de substances actives ont peu diversifié leur activité. Leurs sites, souvent rachetés à des laboratoires pharmaceutiques, sont très majoritairement spécialisés dans la synthèse de substances actives d'origine chimique (42). Seuls 2% des substances actives pour tiers fabriquées en France sont ainsi d'origine biologique. Comme pour les CMO, les sous-traitants fabricants de substances actives peinent donc à s'orienter vers les marchés d'avenir faute de moyens suffisants.

Ce manque de moyens s'explique en partie par la taille restreinte de ces entreprises. Loin de Sanofi Chimie qui domine toujours le marché de la fabrication de substances actives en France avec 7 sites de production, seuls 5 autres entreprises sur 55 possèdent plus de 2 sites dans notre pays. Par ailleurs, hormis de rares exemples comme Axtytis (entreprise franco-japonaise) et Euticals (fabricant italien), les sous-traitants implantés en France restent majoritairement des entreprises françaises. Contrairement aux CMO et aux CRO, la sous-traitance de la fabrication de substances actives pour tiers en France cherche donc encore ses leaders. Plus que sur

l'exportation, déjà bien développée, ces entreprises essaient de profiter des relocalisations et du contexte favorable actuel. La crise de la Covid 19 a en effet mis en exergue la dépendance de la France en ce qui concerne la fabrication de substances actives. Comme évoqué plus haut, des fonds ont ainsi été débloqués par l'Etat pour aider les relocalisations et les fabrications de molécules stratégiques comme le paracétamol. Sequens, sous-traitant français spécialisé dans la fabrication de substances actives à façon, s'est ainsi engagé à refabriquer du paracétamol sur le territoire français à partir de 2023 ; initiative encouragée par l'Etat via le projet « France Relance ». La situation actuelle offre ainsi de nombreuses opportunités dont les fabricants de substances actives et notamment les sous-traitants devraient pleinement profiter.

3. Sous-traitance analytique

L'industrie pharmaceutique fait appel à des technologies de plus en plus pointues pour concevoir mais également analyser les médicaments. Encouragée par ce contexte favorable, la sous-traitance analytique s'est, au même titre que les autres types de sous-traitance, considérablement développée dans notre pays au cours des deux dernières décennies. Comme les façonniers, les sous-traitants analytiques ont misé sur des stratégies variées. Tandis que des entreprises comme Holodiag (spécialisée dans la caractérisation des poudres) ou Biomérieux (spécialiste du contrôle microbiologique *in vitro*) ont choisi de se spécialiser, d'autres entreprises comme SGS ou Eurofins ont misé sur davantage de polyvalence (43). Il est par ailleurs intéressant de noter que certains façonniers comme Delpharm ou Unither proposent aussi des services de sous-traitance analytique en parallèle de leur activité principale. Le monde de la sous-traitance n'est donc pas cloisonné et les différents types de sous-traitants partagent certaines problématiques. Il leur faut ainsi choisir entre se spécialiser ou acquérir de nouveaux sites afin d'atteindre la taille critique. On comptait une quarantaine de sous-traitants analytique en France en 2019 et si le secteur est pour le moment toujours en croissance, le nombre d'acteurs devrait ici encore finir par diminuer dans les années à venir. Que ce soit pour la recherche clinique, la production de produits finis ou leur analyse, les industriels du médicament souhaitent en effet diminuer le nombre d'interlocuteurs.

4. Vers une fusion des CRO et CDMO ?

Nous l'avons vu, CMO et CRO sont parfois confrontées à des problématiques communes et travaillent avec les mêmes clients. Pourtant, chaque type de sous-traitance est resté jusqu'à présent cantonné à son cœur de métier. Cet état de fait a récemment été remis en question par l'américain Thermo Fischer Scientific. Historiquement spécialisé dans la fourniture de consommables, équipements et services aux laboratoires d'analyse, Thermo Fischer Scientific avait racheté en 2017 le façonnier Pathéon pour 5,2 milliards d'euro. Depuis début 2021, l'entreprise américaine a également racheté le belge Novasep, l'américain Mesa Biotech Inc. spécialisé dans le diagnostic médical mais surtout PDD, une des plus importantes CRO au niveau mondial. Quoique cette diversification rapide des activités puisse paraître risquée, la stratégie de Thermo Fischer est claire : pouvoir accompagner ses clients des toutes premières phases des essais cliniques à la commercialisation de leurs produits. Dans un contexte où les donneurs d'ordre cherchent à limiter le nombre d'interlocuteurs et donc de sous-traitants auxquels ils font appel, cette stratégie a toutes les chances de réussir. Cette fusion des activités ne sera toutefois possible que pour les plus gros acteurs de chaque secteur en capacité de racheter d'autres CRO/CMO. Sur des marchés où atteindre la « taille critique » est plus que jamais nécessaire, cette stratégie, si elle se pérennise, serait aussi une opportunité pour de plus petites entreprises d'être rachetées. Quoiqu'il ne s'agisse pour le moment que d'un cas isolé, Thermo Fischer Scientific a ouvert une nouvelle voie en devenant le premier CRDMO (Contract Research, Development and Manufacturing Organization) (44).

V. Façonnage pharmaceutique en France : quelles perspectives pour l'avenir ?

1. De « nouveaux » acteurs

Nous l'avons vu, les plus grands laboratoires se séparent progressivement de leurs sites de production au profit du façonnage. Toutefois, afin de préserver l'emploi et maintenir l'activité de production au sein de l'entreprise ; certains grands noms de l'industrie pharmaceutique proposent eux aussi des activités de façonnage.

S'il est trop tôt pour pouvoir estimer l'impact d'une telle pratique encore récente, ce phénomène n'est pas sans soulever certaines interrogations. Les « Big Pharma » se lançant dans le façonnage possèdent quelques avantages sur les façonniers classiques. Leur implantation à l'international constitue par exemple une formidable opportunité de gagner des marchés pour leurs clients et ce alors que de plus en plus de pays exigent que des produits soient produits sur leur sol pour y être commercialisés. De plus, les laboratoires comme les laboratoires Servier ou Pierre Fabre se lançant dans le façonnage peuvent s'appuyer sur leur prestige pour attirer des clients du monde entier (45). Il n'en demeure pas moins qu'on peut s'interroger sur la volonté des « Big Pharma » de confier à des concurrents le soin de produire leurs médicaments. Les façonniers conventionnels ont en général l'avantage de ne pas posséder leurs propres spécialités et constituent ainsi un environnement plus « neutre ». De plus, dans quelles conditions s'effectuerait ce nouveau genre de façonnage ? La rentabilité précaire des entreprises de façonnage repose en effet sur des efforts financiers consentis au quotidien, sur un juste niveau de qualité et sur des salaires inférieurs à ceux proposés par les « Big Pharma ».

Certaines autres grandes entreprises pharmaceutiques se lanceront sans doute à leur tour dans le façonnage mais, on le voit, de nombreuses inconnues persistent encore au tableau.

En 2018, le français Sanofi s'est ainsi séparé de Zentiva, entreprise tchèque achetée en 2009 spécialisée dans la sous-traitance ainsi que la fabrication à son compte de produits génériques (46). Un peu moins de 10 ans après avoir tenté sa chance dans le monde de la sous-traitance, le géant français a donc finalement fait marche arrière.

Preuve s'il en est besoin qu'il n'est pas facile pour les « Big Pharma » d'allier leurs activités classiques avec des activités de sous-traitance.

2. Un marché qui a aussi ses limites

Les « Big Pharma » s'engagent souvent à soutenir la production après la reprise d'un site par un façonnier en lui confiant la fabrication d'un ou plusieurs médicaments pendant quelques années. Au terme de ce délai, les façonniers doivent trouver rapidement de nouveaux clients dans un environnement de plus en plus concurrentiel.

Cette nécessité de maintien de l'activité a poussé les entreprises de façonnage à opérer à des rapprochements et des fusions donnant naissance ici aussi à des leaders du secteur. En novembre 2019, le groupe Delpharm a racheté cinq sites de fabrication en France appartenant au sous-traitant grec Famar, mis en difficulté par la situation économique de son pays d'origine. Or ces leaders concurrencent très durement les plus petites entreprises de façonnage et freinent aussi l'émergence de nouveaux acteurs. Le marché du façonnage, quoiqu'ayant connu de très nombreuses mutations au cours des dernières décennies semblent donc, comme le marché de l'industrie pharmaceutique en général, se diriger vers un modèle dans lequel quelques très importantes entreprises internationales ont le quasi-monopole.

Ainsi, pour toutes ces raisons et dans un contexte économique difficile, les différentes études semblent toutes confirmer que le marché du façonnage pharmaceutique semble avoir atteint ses limites dans notre pays (29). Les derniers chiffres semblent confirmer cette tendance avec une stagnation du nombre d'entreprises et d'emplois dans le façonnage et ce alors que ces chiffres n'avaient eu de cesse de grimper depuis une vingtaine d'années. Loin d'être étonnant, ce ralentissement observé s'explique parfaitement par le modèle même sur lequel repose le façonnage. Difficile en effet de trouver sans cesse de nouveaux produits à sous-traiter et de nouveaux clients.

3. De nouveaux défis

a) L'émergence des biosimilaires

Un médicament biologique se définit comme : « *tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais*

physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (47).

Les médicaments biologiques, encore appelés biomédicaments, sont extraits d'une source biologique et recouvrent des vaccins, antitoxines, produits dérivés du sang jusqu'aux protéines recombinantes dont les anticorps monoclonaux. Ce sont des structures moléculaires souvent très complexes qui, dans la majorité des cas à l'expiration des brevets, peuvent être mis sur le marché comme médicaments biosimilaires et non comme médicaments génériques.

Par biosimilaire, on entend : « tout médicaments biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a) du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique en raison des différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou au procédé de fabrication et nécessitant que soient produites des données cliniques supplémentaires dans les conditions déterminées par voie réglementaire ».

Dans l'Union Européenne, la démonstration de biosimilarité nécessite une comparabilité préclinique et clinique en plus de la comparabilité physico-chimique et biologique (48). En pratique, les premiers brevets de médicaments biologiques sont tombés dans le domaine public en 2004. Cette ouverture de marché touche tout d'abord deux grandes familles de protéines : les cytokines et les facteurs de croissance et, plus récemment, les anticorps monoclonaux avec l'AMM du premier médicament biosimilaire à l'infliximab par l'Agence Européenne du Médicament en juin 2013.

L'Union Européenne a mis en place le premier cadre d'approbation des biosimilaires au monde mais a renvoyé la question de la substitution aux Etats Membres. En effet, le risque immunogène, le risque de moindre efficacité sont toujours soulevés lorsqu'est évoquée la substitution du produit de référence par un médicament biologiquement similaire par un autre ou celle d'un médicament biologiquement similaire par un autre. En France, les médicaments biologiques doivent être obligatoirement prescrits sous leur marque commerciale collective et non sous leur dénomination commune contrairement aux médicaments non biologiques.

Les spécialités biosimilaires sont autorisées dans l'Union Européenne depuis septembre 2022 (49). Les médicaments autorisés dans l'Union Européenne ne sont pas pour autant obligatoirement commercialisés au sein de chaque Etat Membre. Par ailleurs, le marché des biosimilaires et celui des génériques ne sont pas comparables. Si la plupart des médicaments princeps peuvent être substitués par un médicament générique, seuls deux produits biosimilaires sont aujourd'hui substituables en France : le filgrastim (médicament biologique de référence : Neupogen) et le pegfilgrastim (médicament biologique de référence : Neulasta) ; deux facteurs de croissance (50). Les produits biosimilaires sont en moyenne 20 à 30% moins chers que les spécialités de référence. Des différences marquées existent entre les officines de ville et l'hôpital concernant la prescription de biosimilaires : s'ils représentent près de 70% des prescriptions à l'hôpital, seuls 30% de biosimilaires sont prescrits en ville. Comme ce fut le cas pour les génériques, l'arrivée progressive de nouveaux médicaments biosimilaires devrait faire baisser le prix des médicaments biologiques de référence. Leur utilisation devrait par ailleurs se généraliser en ville comme à l'hôpital afin de limiter les dépenses de santé (51).

La question de la substitution des médicaments biologiques a également été vivement débattue en France. Le droit de substitution des médicaments biologiques a ainsi été initialement adopté en France en 2013. La loi n°2012-1203 du 23 décembre 2013, en vigueur du 25 décembre 2013 au 25 décembre 2016 stipule ainsi que, par dérogation au premier alinéa de l'article L 5123-23, le pharmacien peut délivrer, par substitution au médicament biologique prescrit, un médicament biologique similaire si les conditions suivantes sont remplies (52) :

- Le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire mentionné au b) du 15° de l'article 5121-1
- La substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire
- Le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution
- Si le médicament prescrit figure sur la liste mentionnée au premier alinéa de l'article L 162-17 du code de la sécurité sociale, cette substitution s'effectue dans les conditions prévues à l'article L162-16 du même code.

Toujours selon cet article, lorsque le pharmacien délivre par substitution au médicament biologique prescrit un médicament biologique similaire du même groupe,

il inscrit le nom du médicament qu'il a délivré sur l'ordonnance et informe le prescripteur du traitement. Le pharmacien assure la dispensation de ce même médicament biologique lors du renouvellement de la prescription ou d'une nouvelle ordonnance de poursuite de traitement. Par ailleurs, lorsqu'un grand conditionnement est disponible pour la forme biologique similaire du médicament et que le traitement est prescrit pour une durée d'au moins trois mois, y compris par renouvellement multiple d'un traitement mensuel, le pharmacien délivre un grand conditionnement. Les modalités d'application du présent article, et notamment les conditions de substitution du médicament biologique et d'information du prescripteur à l'occasion de cette substitution de nature à assurer la continuité du traitement avec le même médicament, sont précisées par décret du conseil d'état.

La substitution par des biosimilaires est envisagée différemment selon qu'elle se fait en prescription initiale, lors de l'initiation du traitement ou en cours de traitement. L'Académie de Pharmacie a publié plusieurs communiqués à ce sujet. Elle considère qu'il n'y a pas d'argument scientifique pour contester le droit de substitution des biosimilaires par le pharmacien d'officine et le pharmacien hospitalier en prescription initiale, lors de l'initiation du traitement. Elle recommande aussi de faire prévaloir la continuité du traitement sous la première marque commerciale du médicament biologique administré au patient.

La loi de financement de la sécurité sociale pour 2020 a supprimé le droit de substitution par les pharmaciens. Cette possibilité de substitution, prévue depuis 2014, uniquement en initiation de traitement n'avait jamais été mise en place, faute de décret d'application. La décision d'abroger cette mesure est motivée par l'impossibilité « pour des raisons de traçabilité et de sécurité sanitaire de mettre en œuvre une substitution au moment de la délivrance du produit » (53).

La substitution a finalement été restaurée par l'arrêté du 12 avril 2022. L'article L.5125-23-2 du Code de Santé Publique autorise ainsi aux pharmaciens la délivrance d'un médicament biologique similaire à la condition qu'il appartienne au même groupe biologique similaire et que le prescripteur ne s'y soit pas opposé. Seules les molécules présentes sur la liste émise par l'ANSM sont concernées par ce droit de substitution selon des conditions qui y seraient éventuellement spécifiées. Comme évoqué plus haut, cette liste ne compte aujourd'hui que deux molécules : le filgrastim et le pegfilgrastim.

Aujourd'hui devenu une question centrale afin de mieux maîtriser les dépenses de santé, le marché des biosimilaires se développe rapidement. Demandant une réelle expertise et des moyens de production coûteux, leur production est actuellement assurée par des laboratoires spécialisés tels que Amgen, Sandoz ou encore Fresenius Kabi. Bien que le marché des biosimilaires soit porteur, les façonniers ne disposent pas pour l'instant des capacités ni des équipements pour assurer la fabrication de ces produits. Seuls de lourds investissements permettraient de changer la situation mais, dans un contexte économique difficile, aucun façonnier français ne semble prêt à relever le défi. Se faire une place dans le secteur des biosimilaires pourrait pourtant rapporter gros. Les biosimilaires et les médicaments biologiques dans leur ensemble constituent en effet des produits à haute valeur ajoutée. Leur production pourrait ainsi permettre aux façonniers d'améliorer leur rentabilité.

b) Traçabilité et sérialisation

Depuis sa fabrication à la délivrance au patient la « traçabilité pharmaceutique » consiste à identifier chaque boîte de spécialités pharmaceutiques. Cette traçabilité est un élément essentiel permettant de protéger les patients d'éventuelles contrefaçons mais aussi afin d'identifier des lots défectueux et de rappeler les produits incriminés.

La traçabilité d'une spécialité pharmaceutique était assurée par un numéro CIP à 7 chiffres jusqu'au 1^{er} janvier 2009 puis 13 chiffres additionnés d'un numéro de lot et d'une date de péremption jusqu'en décembre 2010. Jusqu'en décembre 2009, ces informations étaient reprises dans un code barre imprimé sur le conditionnement. Toutefois, ces codes-barres sont faciles à contrefaire, deviennent illisibles s'ils sont endommagés et ne permettent le codage qu'au maximum de 18 chiffres. Pour ces raisons, une alternative aux codes-barres a semblé nécessaire. Deux technologies ont alors été envisagées :

- la technologie Data Matrix avec un code carré (QR code) permettant de coder jusqu'à 7089 chiffres
- la technologie RFID, consistant à intégrer une puce électronique au conditionnement

Si la technologie RFID fut rapidement écartée en raison de son coût, la technologie Data Matrix fut imposée. Quoique le coût d'une telle technologie soit moindre que celui de la technologie RFID, les industriels ont dû s'équiper de matériel permettant

d'apposer ce marquage. Le coût de celui-ci s'élève au minimum à 20 000 euros par ligne de conditionnement ; investissement lourd pour les façonniers et les petites entreprises.

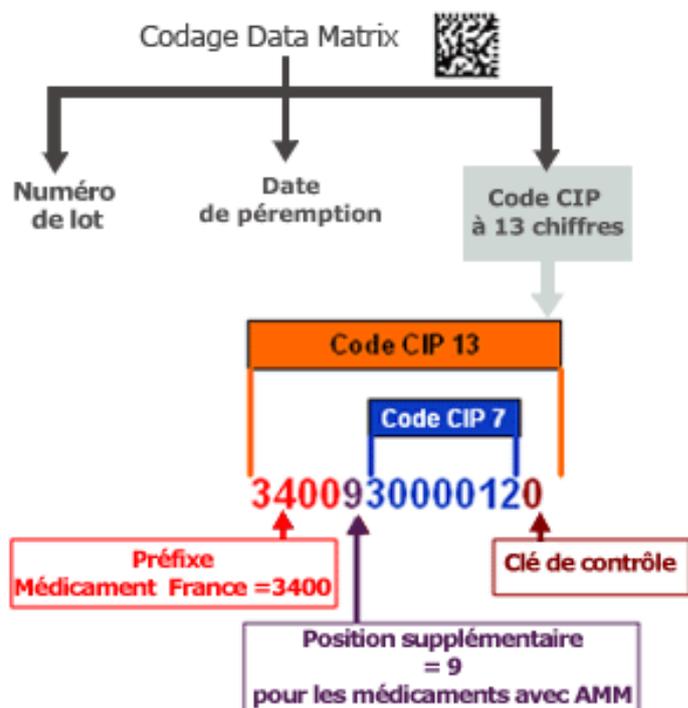


Figure 11 – Identification des boîtes de médicaments avant mise en place de la sérialisation (54).

Depuis 2019, l'industrie du médicament a dû relever un nouveau défi avec la mise en place d'un nouveau moyen de traçabilité : la sérialisation. Tout médicament est identifiable par le numéro de lot qu'il porte. Toutes les boîtes d'un lot portaient auparavant la même codification et n'avaient pas d'identité propre ce qui laissait la porte ouverte à la contrefaçon. Les autorités européennes, se basant sur ce qui était fait depuis 2015 aux Etats-Unis, ont donc décidé d'attribuer à chaque boîte de médicaments un code unique : c'est la sérialisation(55).

Depuis la mise en place de cette mesure, le pharmacien doit, lors de la dispensation, scanner le data matrix regroupant le nom du médicament, l'identifiant unique, le numéro de lot et la date de péremption.

En accord avec le décret 2012-15-62, l'ensemble des médicaments remboursables et des médicaments soumis à prescription sont concernés par la sérialisation. Une fois le produit scanné, les informations sont communiquées à une plateforme électronique, « France MVO », qui les relaie à une plateforme européenne « Europe MVO » afin de vérifier que l'identifiant unique a bien été attribué et que le produit n'a pas été déjà dispensé. Ces informations sont alors enregistrées et l'identifiant unique est désactivé.

Précisons que la sérialisation est également appliquée à l'hôpital. En accord avec une ordonnance spécifique aux pharmacies à usage intérieur, la désactivation de l'identifiant unique peut être faite dès réception du médicament à l'hôpital, avant sa dispensation au patient.

En revanche, cette mise en place de la sérialisation (obligatoire au 09/02/2019) a une nouvelle fois entraîné d'importants coûts pour les sites de production estimés entre 100 000 et 200 000 euros par ligne de conditionnement (56). Outre des équipements supplémentaires, elle implique de revoir le fonctionnement des divers systèmes informatiques et nécessite un arrêt temporaire de la production. Après la mise en place du système Data Matrix, la sérialisation a de nouveau demandé (et demande encore) aux industriels des investissements conséquents dans un contexte économique qui reste tendu, en particulier pour les façonniers.

Par ailleurs, d'autres obligations pourraient à terme venir s'ajouter à la sérialisation comme l'agrégation ; mesure qui consiste à attribuer à chaque unité de conditionnement (cartons, palettes...) un numéro unique. Ce moyen permettant d'assurer la filiation entre contenant et contenu complète parfaitement la sérialisation et permettrait de lutter plus efficacement encore contre la contrefaçon. Quoique cette agrégation ne soit pas une obligation actuellement (ou uniquement sur quelques marchés tels que la Russie), la situation pourrait évoluer dans les prochaines années avec à nouveau des coûts supplémentaires pour les industriels.

Notons enfin que, malgré les efforts consentis par les industriels, seules 33% des officines étaient connectées au répertoire national de vérification des médicaments MVO au 1^{er} juin 2022. Bien que 20% de pharmacies supplémentaires aient entamé des démarches pour y parvenir, la France est le dernier pays de l'Union Européenne à ne pas avoir mis en place pleinement ce dispositif de sécurité.

c) Vers une dispensation à l'unité ?

Comme nous venons de le voir, de nombreuses dispositions ont été prises ces dernières années afin de garantir une meilleure traçabilité du médicament et de lutter contre la contrefaçon. Pourtant, et ce alors que la sérialisation peine toujours à être mise en place par tous les fabricants, le gouvernement français ouvre de plus en plus la voie à la dispensation des médicaments à l'unité telle qu'elle est faite au Royaume-Uni ou encore aux USA (57). Quoique le but d'une telle mesure soit de réaliser des économies en diminuant le gaspillage, elle n'est pas sans poser de nombreuses

questions. En effet, la dispensation à l'unité nécessite soit de déconditionner les médicaments, soit d'en modifier le conditionnement en conséquence. Dans la première hypothèse, on peut se demander comment la stabilité de l'ensemble des spécialités pourra être garantie sans le conditionnement adéquat. Par ailleurs, le risque d'erreurs lié au déconditionnement en officine et l'impact de ce déconditionnement sur l'observance des patients (et plus particulièrement des patients âgés) posent question. La seconde hypothèse pose de sérieuses questions pratiques : après un difficile passage à la sérialisation, comment assurer la traçabilité des médicaments déconditionnés ? A qui incomberaient les coûts liés à ce changement de pratique ? Pour toutes ces questions, l'Académie Nationale de Pharmacie a rappelé en 2020 que l'intérêt économique, sanitaire et environnemental de la dispensation à l'unité n'était pas démontré et que les aspects organisationnels, réglementaires et juridiques devraient être mieux étudiés avant de mettre en place une telle mesure. Pour l'heure, la dispensation à l'unité n'est donc pas encore d'actualité. Déjà impactés par la sérialisation, les industriels et en particulier les façonniers sont, pour leur part, défavorables à la dispensation à l'unité.

d) Reconnaissance mutuelle FDA/EMA et intégrité des données

Après plusieurs années de tractations, l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et la FDA ont officialisé au 1er novembre 2017 leur volonté de reconnaissance mutuelle des inspections. L'EMA laisse ainsi à la FDA le soin d'inspecter les entreprises sur le sol américain tandis que la FDA se fiera désormais aux conclusions des inspections menées par les autorités européennes sur leur propre sol(58) hormis pour les vaccins, non concernés par cette disposition.

Cette reconnaissance mutuelle représente une simplification administrative bienvenue aussi bien pour la FDA que pour l'EMA. Elle permet également d'éviter d'inspecter chaque entreprise en doublon réalisant ainsi une économie substantielle.

Toutefois, de nombreuses négociations et compromis ont été nécessaires afin de parvenir à cet accord. Une harmonisation des pratiques d'inspection était notamment nécessaire.

L'intégrité des données (ou « data integrity » en anglais), ensemble des mesures visant à garantir l'intégrité des données papier et électroniques tout au long de leur cycle de vie, constitue par exemple un élément essentiel des inspections de la FDA.

Afin d'y parvenir, le traitement des données doit se faire en suivant l'approche ALCOA. Chaque information, chaque document doit ainsi :

- être attribuable à un auteur défini (Attributable)
- rester lisible et compréhensible dans le temps (Legible)
- être enregistré au moment où il est généré (Contemporaneous)
- être tracé de sorte que l'on puisse identifier le document original de ses copies et versions successives (Original)
- être fiable et exempt d'erreur (Accurate)

Quoique ces principes soient déjà repris dans les BPF, les autorités américaines ont longtemps été plus exigeantes sur leur application. Cinquante « warning letters », équivalent des lettres d'injonction pour la FDA, ont ainsi été envoyées aux entreprises inspectées rien que pour l'année 2015 en lien avec l'intégrité des données. Afin de rendre cette reconnaissance mutuelle possible, l'EMA a donc dû fournir des garanties sur le sujet dans le but d'arriver à une convergence des systèmes d'inspection.

Dans la pratique, la mise en place en Europe et en France des mesures garantissant l'intégrité des données a demandé de nombreux investissements à l'ensemble des fabricants de spécialités pharmaceutiques et donc des façonniers. Ce sont les données informatiques qui demandent le plus d'efforts. Une mise à niveau des logiciels de gestion des données mais aussi des Enterprise Resource Planning (ERP) est ainsi le plus souvent nécessaire. Ces mises à jour ne sont toutefois pas toujours possibles pour les équipements les plus anciens qui devront alors être remplacés. Concernant les documents papiers, des mesures ont parfois dû être prises afin d'empêcher les copies et éventuelles falsifications. Quoique les investissements nécessaires soient alors plus modestes, garantir l'authenticité des documents papiers n'en demeure pas moins une gageure tant les moyens de reproduction sont devenus performants et nombreux. Par ailleurs, cette reconnaissance mutuelle connaît des exceptions : les vaccins sont par exemple exclus.

Malgré ses nombreux bénéfices, la reconnaissance mutuelle de l'inspection entre la FDA et les autorités européennes n'est pas encore totale. Les inspections de la FDA en Europe, moins nombreuses, se poursuivent en dépit des efforts faits par les industriels.

e) Evolution des normes qualité

De nombreuses normes existent dans l'industrie pharmaceutique afin de guider les industriels dans l'application de la réglementation ou pour les aider à aller plus loin que ce qui est requis. Parmi ces normes, les normes ISO 9000 et 14000 sont souvent mises en application dans les établissements pharmaceutiques fabricant de médicaments : ISO 9000 « Systèmes de management de la qualité » et ISO 14000 « Management environnemental ». La famille des normes ISO 9000 est ainsi aujourd'hui composée de 3 normes :

- ISO 9000:2015 « Systèmes de management de la qualité – Principes essentiels et vocabulaire »
- ISO 9001:2015 « Systèmes de management de la qualité – Exigences »
- ISO 9004:2009 « Systèmes de management de la qualité – Lignes directrices pour l'amélioration des performances »

Les principaux principes de l'ISO 9001 ont été repris par l'ICHQ10 « Système Qualité Pharmaceutique ». Contrairement à l'ICHQ10 et à d'autres normes ISO (telle que l'ISO 9004), l'ISO 9001 fait l'objet d'une certification. Afin d'obtenir ce précieux sésame, les entreprises doivent ainsi se rapprocher d'un organisme de certification accrédité (l'ISO ne délivre pas de certification) qui viendra les auditer en s'appuyant sur les normes CASCO. Ces audits sont payants et la certification délivrée est valable 3 ans. Au-delà, un nouvel audit par l'organisme de certification sera nécessaire afin de s'assurer que les principes stipulés dans la norme sont toujours appliqués.

La norme ISO 9001 a connu plusieurs changements depuis sa création en 1987 avec des révisions en 1994, 2000, 2008 et 2015 (59). Chacune de ces révisions a entraîné de profonds changements en comparaison avec la version précédente et a parfois demandé de lourds efforts aux entreprises désireuses de conserver ce label ISO 9001. La révision de la norme ISO 9001:2008 en norme ISO 9001:2015 a été l'occasion de revoir l'organisation de la norme mais aussi et surtout d'insister sur la notion de « risques » et leur gestion. Selon la norme ISO 9001:2015, le risque n'est ainsi plus un problème mais une opportunité d'amélioration. Afin de conserver leur certification, les entreprises ont donc dû repenser leurs systèmes d'assurance qualité pour y intégrer les nouvelles exigences de cette norme ISO 9001 version 2015.

La famille des normes ISO 14000 est la suivante :

- ISO 14001:2015 « Systèmes de management environnemental – Exigences et lignes directrices pour son utilisation ».
- ISO 14004:2016 « Systèmes de management environnemental – Lignes directrices générales pour la mise en application ».
- ISO 14050:2009 « Systèmes de management environnemental – Vocabulaire ».

Les industriels sont déjà tenus de respecter plusieurs règles afin de préserver l'environnement. Ils doivent ainsi :

- limiter la pollution du sol, de l'eau, de l'air (avec sanctions en cas de non-respect).
- trier dans des poubelles spécifiques papier/carton, métal, plastique, verre et bois depuis juillet 2016 ainsi que les déchets de fraction minérale et les déchets de plâtre depuis le 19 juillet 2021.
- réaliser un bilan carbone (dit bilan « gaz à effet de serre » ou « GES ») pour les entreprises de plus de 500 salariés.

Les industries de santé ont dû se conformer ces dernières années aux différentes lois et engagements pris relatifs à l'environnement. Il s'agit entre autres de la loi Agec (2020), de la convention pour le climat et des lois climat et résilience (2021).

Les sites de production français sont soumis à une diversité de réglementations dans ces trois grands domaines : gestion des déchets, consommation d'énergie et consommation de matières premières. Les industries de santé placent ainsi ces domaines en tête de leurs efforts de transition écologique. D'autres domaines comme la gestion des effluents sont quant à eux secondaires pour les entreprises mais constituent néanmoins un sujet très suivi par les autorités de contrôle

Seule la norme ISO 14001 fait l'objet d'une certification. Cette famille de normes vise à « donner des outils pratiques aux entreprises et organisations de tous types qui souhaitent maîtriser leurs responsabilités environnementales » (59).

Les industriels peuvent ainsi s'appuyer sur les différentes familles de la norme ISO 14000 et notamment la norme ISO 14001 pour mettre en œuvre une politique adaptée de gestion des problématiques environnementales mais aussi de se préparer aux enjeux futurs. La norme ISO 14001, d'apparition un peu plus récente que la norme ISO 9001, a ainsi été révisée depuis sa création en 1996 avec les versions de 2004, modifiée en 2009, puis en 2015. La dernière version de 2015 a instauré le principe d'« évaluation de la performance environnementale ». Pour être certifiées, les

entreprises doivent aujourd'hui identifier leur impact environnemental tout en apportant les modifications qui s'imposent dans le cadre d'une amélioration continue de leur performance environnementale. La norme ISO 14001 incite ainsi les industriels à une gestion plus globale des problématiques environnementales allant plus loin que ce qu'impose la législation en vigueur.

Bien que les normes constituent un gage de qualité utile aux façonniers pour attirer de nouveaux clients, les évolutions ponctuelles de ces dernières demandent de lourds efforts aux entreprises. Quoiqu'aujourd'hui les façonniers voient un intérêt dans ces normes, notamment pour se démarquer de la concurrence, des requis plus élevés que les normes existantes pourraient freiner leur application (généralement non obligatoire).

f) Diversification de l'offre : une obligation ?

Comme nous l'avons vu, bien que le façonnage pharmaceutique en France soit toujours à la recherche de ces leaders, certaines entreprises ont mieux su tirer leur épingle du jeu que d'autres. Quoique les exceptions existent, le dénominateur commun de ces entreprises réside dans la pluralité des offres proposées à leurs clients. Cette diversification de l'activité peut se faire selon plusieurs stratégies. Ainsi, des entreprises telles que Delpharm ont rapidement misé sur l'acquisition de sites spécialisés dans la fabrication de formes galéniques variées permettant de répondre à leurs clients quelques soient leurs besoins. D'autres sous-traitants comme Fareva ont pris le parti de se lancer également dans la sous-traitance de produits cosmétiques et chimiques, en plus de la sous-traitance pharmaceutique. Ce faisant, ce géant de la sous-traitance en France est mieux armé pour résister à d'éventuelles fluctuations des activités dans l'un de ses domaines d'exercice. Enfin, des entreprises comme NextPharma proposent à leurs clients un accompagnement allant des premières étapes de développement et de formulation à la distribution des produits. Il est naturellement possible aux entreprises de miser sur plusieurs de ces stratégies en même temps. La diversification de l'offre est donc une option favorable mais elle n'est pas la seule.

Ainsi, des entreprises comme Ethypharm ou Synerlab ont choisi un autre modèle de développement : la « croissance organique ». Ce mode de croissance s'appuie sur l'acquisition de nouveaux clients et de nouveaux marchés sans variation du périmètre de l'entreprise. Quoiqu'en apparence risquée, cette stratégie est la plus adaptée pour

les entreprises hautement spécialisées. Ethypharm (spécialisé dans le développement galénique et les médicaments contre la douleur et les addictions) ou encore Unither (spécialiste des conditionnements unidoses et de la technologie Blow-Fill-Seal) ont ainsi su profiter de niches pour se faire une place face aux façonniers plus généralistes.

La diversification de l'offre n'est donc pas la seule option envisageable pour un façonnier. Elle constitue néanmoins une solution qui a fait ses preuves en permettant à des entreprises telles que Fareva ou Delpharm de s'imposer sur le marché du façonnage. Quelques entreprises s'appuient pour leur part sur la spécialisation. Celle-ci impose néanmoins de trouver une niche porteuse dans laquelle se spécialiser ce qui est de moins en moins facile dans un marché déjà très diversifié.

Enfin, quoiqu'il ne s'agisse pas à proprement parler d'une diversification de l'« offre », l'internationalisation est aussi une option à considérer pour les entreprises cherchant de nouveaux marchés, option qui n'est qu'encore qu'assez peu exploitée par les façonniers français.

g) Le « low cost », une stratégie risquée

Dans un contexte économique ultra concurrentiel, toutes les stratégies sont bonnes pour se faire une place et attirer de nouveaux clients. De ce fait, certaines entreprises ont misé sur le « low cost » pour se démarquer en proposant des prix très attractifs à leurs clients. L'entreprise Famar, faisant partie de l'ancien géant grec de la distribution Marinopoulos, a opté très tôt pour cette option ainsi que sur une rapide internationalisation. Avec quatre sites en Grèce et en France, un en Italie mais aussi aux Pays-Bas, en Espagne et au Canada, l'entreprise est rapidement devenue un acteur incontournable du façonnage pharmaceutique français et européen. L'appui financier du groupe Marinopoulos lui permettant de proposer des prix plus bas que la concurrence, de nombreux clients se sont laissés séduire. Pourtant, avec la crise économique de 2009 et surtout celle de la dette publique grecque en 2015, la stratégie a rapidement montré ses limites. Le groupe Marinopoulos, en difficulté avec ses activités de distribution en Grèce, a ainsi été racheté par son principal concurrent (la société Sklavenitis) en 2016 tout en cédant la gestion de Famar à des fonds d'investissement. Non désireux d'épauler financièrement les multiples usines de façonnages en Europe et face à une rentabilité médiocre, le fond d'investissement KKR décida alors début 2019 de démanteler Famar et de mettre ses différents sites

en vente (60). Au bout du compte, c'est le façonnier français Delpharm qui a acquis cinq de ces usines fin 2019 et accédant de ce fait au Top 10 des façonniers mondiaux.

Quoiqu'une politique de prix agressive puisse paraître judicieuse pour prendre des parts de marché à la concurrence et tendre vers une situation de quasi-monopole, elle s'avère aussi risquée. Une telle politique nécessite en effet un soutien financier conséquent et dans la durée. Ceci n'est pas aisé dans un contexte économique très changeant.

4. Façonnage et défense du « made in France »

Le façonnage est un moyen de conserver l'emploi et de maintenir la production pharmaceutique en France ce que les autorités ont bien compris. Ainsi, différentes idées envisagées pour défendre la production bleu-blanc-rouge pourraient bénéficier aux façonniers.

Un marquage européen des médicaments distinguant les produits selon qu'ils aient été conditionnés dans l'UE, produits et conditionnés dans l'UE ou produits, conditionnés et dont la substance active est synthétisée dans l'UE est une idée de Sébastien Aguetant, président et fondateur de Delpharm (61).

Par ailleurs, les nombreuses pénuries de médicaments rencontrées dans les officines françaises et liées dans 44% des cas à des problèmes de production, ne sont pas sans inquiéter l'Etat et les professionnels de santé. Certains produits fabriqués sur notre territoire sont aussi concernés par ces pénuries. Depuis la crise du Covid 19, la Chine a eu tendance à limiter les exportations. L'Union Européenne et la France doivent donc retrouver leur souveraineté en termes de production de médicaments.

Outre ces problèmes de pénuries, les autorités rencontrent des difficultés à contrôler des sites de production parfois très éloignés. Ce manque de contrôle a déjà donné lieu à des scandales sanitaires par le passé (ex : scandale de l'héparine contaminée en 2008) et entraîne parfois une défiance des patients envers le médicament et sa qualité.

Les autorités comme les patients plébiscitent donc un retour au « made in France » ou à défaut au « made in Europe » dans le domaine de l'industrie pharmaceutique comme dans d'autres domaines. Les façonniers ont un rôle à jouer. Toutefois, comme nous avons pu le voir, les nombreuses exigences réglementaires auxquelles doivent se plier les fabricants en Europe représentent un véritable défi au quotidien et freinent

leur développement. Pour cette raison, Sébastien Aguetant dénonce une certaine schizophrénie des autorités qui disent vouloir préserver la production pharmaceutique en France et en Europe tout en soumettant les fabricants à des contraintes trop importantes (62).

Face à un marché aussi mondialisé, il paraît néanmoins difficile de faire machine arrière. Le marché du médicament en France, comme en Europe est en effet dominé par des entreprises étrangères qui sont des clients des sous-traitants. Si elles étaient menées à bien, ces mesures protectionnistes pourraient perturber les relations entre les entreprises européennes et les entreprises hors-UE avec à terme des conséquences sur le façonnage et le prix des médicaments. Favoriser la production « made in France » et « made in Europe » est donc une idée séduisante mais qui n'est pas sans risque ; raison pour laquelle les autorités tardent peut-être à mettre en œuvre des mesures concrètes en ce sens.

CONCLUSION

Le façonnage pharmaceutique existe depuis les premières heures de l'industrie pharmaceutique en France. Affaiblis par la Seconde Guerre Mondiale et par l'affaire Stalino, l'un des premiers scandales sanitaires de l'industrie pharmaceutique en France, les façonniers disparaissent au début des années 60. 25 ans plus tard, alors que les plus grands laboratoires mondiaux souhaitent se concentrer sur la recherche de nouvelles molécules, le façonnage va renaître. Porté par la chute de nombreux brevets et l'émergence des médicaments génériques, le marché du façonnage va alors connaître un véritable boom. Les sites de façonnage vont alors se multiplier jusqu'en 2008 et la crise économique qui frappe violemment la France et l'Europe. Aujourd'hui, les façonniers sont devenus des acteurs incontournables de la production de médicaments dans notre pays. Encouragé par les gouvernements successifs afin de préserver l'emploi et de maintenir la production des médicaments essentiels sur le territoire français, le façonnage est néanmoins confronté ces dernières années à des conditions plus difficiles. La crise du COVID 19, la mise en place de la sérialisation ou encore la guerre en Ukraine sont autant de défis qu'ont dû relever les façonniers ces dernières années. Ces épreuves, parfois fatales aux plus petites entreprises, ont conduit à l'émergence de leaders du secteur. Quoique des menaces pèsent toujours sur les façonniers, de nombreuses opportunités s'offrent aussi à eux. Outre l'internationalisation, les façonniers français doivent à présent diversifier leurs activités et investir davantage dans les médicaments injectables et plus particulièrement les biosimilaires. Quoique l'Etat avance prudemment sur le sujet, l'émergence des biosimilaires représente en effet une révolution pour l'industrie pharmaceutique au même titre que les génériques à la fin des années 90. S'ils veulent en bénéficier et lutter contre la concurrence étrangère, de très coûteux investissements attendent les façonniers français afin de s'équiper et d'attirer les compétences nécessaires. Dans ce contexte compliqué, les façonniers en ont-ils les moyens ? Le pari est-il judicieux ? Autant de questions auxquelles les façonniers français devront répondre s'ils veulent espérer, demain, parler d'égal à égal avec leurs clients.

Bibliographie

1. BFM Business. Les Français font davantage confiance au secteur pharmaceutique depuis la pandémie [Internet]. BFM BUSINESS. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: https://www.bfmtv.com/economie/entreprises/industries/les-francais-font-davantage-confiance-au-secteur-pharmaceutique-depuis-la-pandemie_AD-202112080138.html
2. Legifrance. Loi n° 75-1334 du 31 décembre 1975 relative à la sous-traitance.
3. Bousset P. Histoire de l'industrie pharmaceutique – Société d'Histoire de la Pharmacie [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.shp-asso.org/industrie/>
4. Chauveau, S. Les origines de l'industrialisation de la pharmacie avant la Première Guerre mondiale. *Hist. Économie Société* 1995, 14 (4), 627–642. <https://doi.org/10.3406/hes.1995.1794>.
5. Bonnemain B. Histoire de l'industrie pharmaceutique en France : De la liberté à la liberté surveillée (1800 à nos jours). *Debater Eur.* 1 févr 2016;(14):15-47.
6. Bonnemain B. L'industrie pharmaceutique pendant la Deuxième Guerre mondiale en France. Enjeux et évolution. *Rev Hist Pharm.* 2002;90(336):629-46.
7. Aulois-Griot M. Le dossier d'AMM : historique et évolution. [cité 20 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.icarweb.fr/IMG/pdf/5-22.pdf>
8. King S. The 20 largest pharma M&A deals [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://firstwordpharma.com/story/1734075>
9. Coutinet N, Abecassis P. Industrie Pharmaceutique : Les conditions d'un nouveau paradigme technologique [Internet]. 2005. Disponible sur: https://www.academia.edu/19813205/Industrie_Pharmaceutique_Les_conditions_dun_nouveau_paradigme_technologique
10. Legifrance. Décret n°99-486 du 11 juin 1999 relatif aux spécialités génériques et au droit de substitution du pharmacien et modifiant le code de la santé publique et le code de la sécurité sociale (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat) - Légifrance [Internet]. Disponible sur: <https://www.legifrance.gouv.fr/loda/id/JORFTEXT000000760344>
11. Micas C. Génériques : les recettes qui marchent [Internet]. *Le Quotidien du Pharmacien.* 2014 [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.lequotidiendupharmacien.fr/medicament-parapharmacie/medicament/generiques-les-recettes-qui-marchent>
12. LEEM. Bilan économique - Edition 2020 [Internet]. LEEM; [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/2020-09/BilanEco2020correc.pdf>
13. LEEM. Bilan économique - édition 2016 [Internet]. 2016 [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/sites/default/files/Bilan-%C3%A9conomique-2016.pdf>
14. Fleitour G. « Nous avons franchi la falaise des brevets », selon le PDG de Sanofi. 7 févr 2013 [cité 22 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/nous-avons-franchi-la-falaise-des-brevets-selon-le-pdg-de-sanofi.N191194>

15. Du Guerny S. Alkopharm est liquidée, 56 emplois sont supprimés. 6 mars 2014 [cité 22 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/alkopharm-est-liquidee-56-emplois-sont-supprimees.N246061>
16. Cordelier J. Saint-Jean-de-Luz : l'antidote à la crise des Bioluz [Internet]. Le Point. 2013 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: https://www.lepoint.fr/editos-du-point/jerome-cordelier/saint-jean-de-luz-l-antidote-a-la-crise-des-bioluz-22-05-2013-1671190_244.php
17. Franceinfo. Coronavirus : Macron annonce une « initiative de relocalisation de certaines productions » comme le paracétamol [Internet]. Franceinfo. 2020 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/medicament/video-coronavirus-macron-annonce-une-initiative-de-relocalisation-de-certaines-productions-critiques-comme-le-paracetamol_4009689.html
18. AFP, La Tribune. Relocalisation : le paracétamol « Made in France » va-t-il donner des maux de tête au gouvernement ? [Internet]. La Tribune. 2020 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/relocalisation-le-paracetamol-made-in-france-va-t-il-donner-de-maux-de-tete-au-gouvernement-850618.html>
19. Franceinfo. Covid-19 : début du conditionnement des vaccins en France [Internet]. Franceinfo. 2021 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: https://www.francetvinfo.fr/sante/maladie/coronavirus/vaccin/covid-19-debut-du-conditionnement-des-vaccins-en-france_4363013.html
20. Le Point, AFP. Macron visite le premier site français de flaconnage de vaccins anti-Covid [Internet]. Le Point. 2021 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: https://www.lepoint.fr/politique/macron-visite-l-usine-delpharm-de-vaccins-pfizer-sous-traites-en-france-09-04-2021-2421452_20.php
21. EPI-PHARE. Covid-19 : usage des médicaments - rapport 6 [Internet]. EPI-PHARE. 2021 [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.epi-phare.fr/rapports-detudes-et-publications/covid-19-usage-des-medicaments-rapport-6/>
22. Imbach R. Quel est le niveau de dépendance des pays européens au gaz et au pétrole russe ? Le Monde.fr [Internet]. 11 mars 2022 [cité 24 avr 2023]; Disponible sur: https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2022/03/11/quel-est-le-niveau-de-dependance-des-pays-europeens-au-gaz-et-au-petrole-russe_6117070_4355770.html
23. LEEM. Le point sur les tensions d'approvisionnement en médicaments liées à la pandémie de coronavirus [Internet]. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: https://www.leem.org/sites/default/files/2020-05/QA%20p%C3%A9nuries_%205%20mai%202020.pdf
24. Baron Y. Électricité : le bouclier tarifaire ne sera pas prolongé pour les entreprises [Internet]. actu.fr. 2023 [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: https://actu.fr/societe/electricite-le-bouclier-tarifaire-ne-sera-pas-prolonge-pour-les-entreprises_59164921.html
25. Euronews, Reuters. Europe's energy crisis could cut production of cheap medicines [Internet]. euronews. 2022 [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.euronews.com/next/2022/09/29/european-pharma-companies-may-stop-producing-some-generic-drugs-amid-energy-crisis>
26. Chicheportiche O. Elisabeth Borne: les laboratoires pharmaceutiques devront « faire des efforts » [Internet]. BFM BUSINESS. [cité 24 avr 2023]. Disponible sur:

https://www.bfmtv.com/economie/entreprises/industries/elisabeth-borne-les-laboratoires-pharmaceutiques-devront-faire-des-efforts_AN-202209260152.html

27. De Foucaud I. Budget de la Sécu : la pilule amère pour les industriels du médicament [Internet]. Challenges. 2022 [cité 24 avr 2023]. Disponible sur: https://www.challenges.fr/entreprise/sante-et-pharmacie/budget-de-la-secu-la-pilule-amere-pour-les-industriels-du-medicament_829365
28. Fleitour G. Les façonniers au chevet de la pharmacie. 6 févr 2014 [cité 22 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/les-faconniers-au-chevet-de-la-pharmacie.N237380>
29. LEEM, Pipame. Enjeux et perspectives des producteurs pour tiers de principes actifs et de médicaments [Internet]. 2017 mars. Disponible sur: <https://www.leem.org/publication/rapport-final-pipame-prospective-enjeux-et-perspectives-des-producteurs-pour-tiers-de>
30. Mordor Intelligence. Pharmaceutical CDMO Market Size & Share Analysis - Industry Research Report - Growth Trends [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.mordorintelligence.com/industry-reports/pharmaceutical-contract-development-and-manufacturing-organization-cdmo-market>
31. Fortune Business Insights. CDMO Market Size, Share, Growth, Trends | Industry Report 2030 [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.fortunebusinessinsights.com/contract-development-and-manufacturing-organization-cdmo-outsourcing-market-102502>
32. Medicilon. Top 10 Global Clinical Research Organizations in 2021 [Internet]. Medicilon. [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.medicilon.com/press-events/clinical-research-organizations-2021/>
33. Fuliginous Management Consulting. European CDMOs capability mapping - Small Molecules and Biologics [Internet]. 2020 [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.pharmaexcipients.com/news/european-cmo-capability-mapping/>
34. ANSM. L'ANSM a suspendu l'activité du laboratoire CATALENT France Beinheim par mesure de précaution [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://archiveansm.integra.fr/afssaps/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-a-suspendu-l-activite-du-laboratoire-CATALENT-France-Beinheim-par-mesure-de-precaution-Point-d-information>
35. Ducuing O. Le laboratoire Schering de Lys-lez-Lannoy va doubler sa capacité [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2003/01/le-laboratoire-schering-de-lys-lez-lannoy-va-doubler-sa-capacite-658750>
36. ANSM. Bonnes Pratiques de Fabrications - édition 2019 [Internet]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/20/2019-guide-bpf-mai-2019-3.pdf>
37. Cazeau N. Façonnage pharmaceutique : aspects juridiques [Internet]. Village de la Justice. 2022 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.village-justice.com/articles/Faconnage-pharmaceutique-aspects,1075.html>
38. De Schepper E. Contrat de façonnage, contrat de fabrication : quelle différence ? [Internet]. DECIDEURS MAGAZINE - Accédez à toute l'actualité de la vie des affaires : stratégie, finance, RH, innovation. 2014 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.decideurs->

magazine.com/news/21442-contrat-de-faconnage-contrat-de-fabrication-quelle-difference.html

39. Moulle V. Recherche clinique : Pas de crise pour les CROs [Internet]. doczz.fr. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <http://doczz.fr/doc/5603536/recherche-clinique---pas-de-crise-pour-les-cros>
40. Clara Health. Top 17 Clinical Research Organizations in 2022 [Ultimate Guide] [Internet]. Clara Guides. 2021 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://guides.clarahealth.com/top-clinical-research-organizations/>
41. IGEA Hub. The 10 Best Global Contract Research Organizations (CROs) in 2018 [Internet]. 2018 [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://topforeignstocks.com/2018/09/29/the-10-best-global-contract-research-organizations-cros-in-2018/>
42. Paillé JY. Fabrication de médicaments: les sous-traitants français profitent des déboires asiatiques [Internet]. La Tribune. 2017 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/fabrication-de-medicaments-les-sous-traitants-francais-profitent-des-deboires-asiatiques-657710.html>
43. L'Usine Nouvelle. Les 40 acteurs de la sous-traitance analytique en France. 1 avr 2019 [cité 6 mai 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/les-40-acteurs-de-la-sous-traitance-analytique-en-france.N1454632>
44. Angelini Pharma. "CRDMO" the new business model for future of the (Bio)Pharma Industry [Internet]. [cité 6 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.angelinifinechemicals.com/media/news/crdmo-the-new-business-model-for-future-of-the-bio-pharma-industry/>
45. Dureuil A. Servier, nouvel acteur du façonnage pharmaceutique. 20 juill 2015 [cité 22 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/servier-nouvel-acteur-du-faconnage-pharmaceutique.N1486147>
46. Ducruet C. Médicament : état d'alerte pour la filière sous-traitance [Internet]. Les Echos. 2017 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2017/06/medicament-etat-dalerte-pour-la-filiere-sous-traitance-173303>
47. Légifrance. Article L5121-1 - Code de la santé publique [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/codes/article_lc/LEGIARTI000044628485
48. EMA. Les médicaments biosimilaires dans l'UE - Guide d'information destiné aux professionnels de la santé. [cité 22 juin 2023]; Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf
49. EMA. Biosimilar medicines can be interchanged [Internet]. European Medicines Agency. 2022 [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/news/biosimilar-medicines-can-be-interchanged>
50. Paitraud D. Substitution de biosimilaires par le pharmacien d'officine : feu vert pour le filgrastim et le pegfilgrastim [Internet]. VIDAL. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.vidal.fr/actualites/29065-substitution-de-biosimilaires-par-le-pharmacien-d-officine-feu-vert-pour-le-filgrastim-et-le-pegfilgrastim.html>

51. De Graaf M. Les médicaments biosimilaires - support pédagogique OMÉDIT Hauts-de-France [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: https://mdegraaf.scenari-community.org/Les%20m%C3%A9dicaments%20biosimilaires/co/Les_medicaments_biosimilaires_1.html
52. Légifrance. Article 26 - LOI n° 2013-1203 du 23 décembre 2013 de financement de la sécurité sociale pour 2014 [Internet]. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/article_jo/JORFARTI000028373106
53. Ordre National des Pharmaciens. Biosimilaires : la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2020 supprime le droit de substitution [Internet]. CNOP. [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.ordre.pharmacien.fr/les-communications/focus-sur/les-actualites/biosimilaires-la-loi-de-financement-de-la-securite-sociale-pour-2020-supprime-le-droit-de-substitution>
54. ANSM. Codification et traçabilité des médicaments [Internet]. [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/documents/referance/codification-et-tracabilite-des-medicaments>
55. Hourdin P. Anticiper les futures obligations réglementaires dans l'industrie pharmaceutique [Internet]. industrie-mag.com. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <http://www.industrie-mag.com/article13561.html>
56. Dureuil A. Enquête Sérialisation des médicaments : Les 10 questions pour débiter un projet. 1 sept 2016 [cité 22 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/enquete-serialisation-des-medicaments-les-10-questions-pour-debiter-un-projet.N1476377>
57. Leroy T. Pourquoi les entreprises du médicament ne veulent pas entendre parler des pilules à l'unité [Internet]. [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: https://www.bfmtv.com/economie/consommation/pourquoi-les-entreprises-du-medicament-ne-veulent-pas-entendre-parler-des-pilules-a-l-unite_AV-201912150127.html#xtor=AL-68
58. EMA. Mutual recognition agreements (MRA) [Internet]. European Medicines Agency. 2018 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/compliance/good-manufacturing-practice/mutual-recognition-agreements-mra>
59. C-QSE. ISO 9001 informations sur la norme et intérêt [Internet]. Certification QSE. 2017 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.certification-qse.com/iso-9001-informations-sur-la-norme/>
60. C. J. En difficulté, Famar veut revendre ses usines. 11 août 2019 [cité 22 avr 2023]; Disponible sur: <https://www.usinenouvelle.com/article/en-difficulte-famar-veut-revendre-ses-usines.N866095>
61. Tonnelier A. Bientôt des médicaments « made in Europe » ? [Internet]. La Tribune. 2011 [cité 22 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.latribune.fr/entreprises-finance/industrie/chimie-pharmacie/20111215trib000671465/bientot-des-medicaments-made-in-europe-.html>
62. Aguetant S. La France veut-elle rester une terre de production ? [Internet]. 2012 [cité 22 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.dailymotion.com/video/xu37ev>

Université de Lille

FACULTE DE PHARMACIE DE LILLE

DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Année Universitaire 2022/2023

Nom : STIEVENARD

Prénom : Pierre

Titre de la thèse : « Façonnage pharmaceutique en France : Histoire, enjeux et perspectives »

Mots-clés : Façonnage, sous-traitance, activités externalisées, industrie pharmaceutique, Histoire de la pharmacie

Résumé : Le façonnage pharmaceutique existe depuis les premières heures de l'industrie pharmaceutique en France. Après plusieurs décennies d'essor, le façonnage, affaibli par la Seconde Guerre Mondiale et l'affaire Stalino, disparaît au début des années 60. Porté par la chute de nombreux brevets puis l'émergence des génériques, le façonnage a finalement fait son grand retour au début des années 90. Aujourd'hui des acteurs incontournables de l'industrie pharmaceutique, les façonniers restent confrontés à de nombreux défis et devront saisir les opportunités qui s'offrent à eux afin d'éviter une nouvelle chute.

Membres du jury :

Président : DINE Thierry, Professeur des Universités - Praticien Hospitalier à l'Université de Lille

Directeur, conseiller de thèse : HAMOUDI Mounira, Maître de Conférences des Universités à l'Université de Lille

Assesseur(s) :

- GAYOT Anne, Pharmacien, Professeur des Universités
- BOURGEOIS Jean-Marc, Pharmacien, Responsable pôle Expertise technique et Méthodes chez Delpharm Lille