

Production de médicaments

Pour fabriquer des produits biopharmaceutiques, il faut des chercheurs qui tâtonnent inlassablement pour trouver les bonnes combinaisons. Car la plus légère des modifications a des répercussions sur le produit biopharmaceutique final.

Cuisiner pour quatre personnes ou pour quatre millions : la différence est énorme. Il en va exactement de même pour les chercheurs qui souhaiteraient produire à l'échelle industrielle un médicament en forme de protéine.

1. Utiliser les grands moyens

Ce chapitre traite des problèmes auxquels sont confrontés les chercheurs lorsqu'ils veulent fabriquer des produits biopharmaceutiques à l'échelle industrielle dans le but de les commercialiser. Les produits biopharmaceutiques sont des médicaments qui sont produits avec l'aide de la biotechnologie. Il s'agit soit de protéines, soit d'ADN, soit encore d'ARN. La première substance de ce type - une insuline humaine recombinante - a été homologuée en 1982. Aujourd'hui, on fabrique de plus en plus de médicaments par voie biotechnologique.

Si nous voulons mettre des produits biopharmaceutiques à la disposition de milliers et de milliers de patients, il nous en faut des quantités importantes. Si un nouveau produit biopharmaceutique arrive sur le marché, on doit la plupart du temps construire une grande installation avec de gigantesques réservoirs en acier (fermenteurs) spécialement pour sa production. On cultive dans ces fermenteurs les cellules qui produisent le principe actif. La différence entre le laboratoire et la grande installation peut être comparée avec Jamie Oliver, selon qu'il cuisine pour 4 personnes ou pour 4'000'000.

Ce chapitre repose sur le savoir tiré du chapitre sur le clonage: nous y avons cloné le gène de l'insuline au moyen de bactéries *Escherichia coli* (*E.coli*). Maintenant, nous voudrions produire de l'insuline à grande échelle. Pour cela, nous devons d'abord avoir quelques connaissances sur les protéines: celles-ci ont une structure complexe et sont difficiles à produire. Les protéines sont de taille relativement grande, car elles peuvent être constituées de plusieurs centaines d'acides aminés. Elles sont sensibles et réagissent très vite aux changements extérieurs de température, de concentration de sel ou de pH. Pour fonctionner de manière optimale, elles réclament les mêmes conditions que celles qu'elles trouvent dans leur environnement naturel au sein de l'organisme - autrement dit, par exemple, une température d'environ 36 degrés. Si la température est trop élevée, elles se déplient, c'est-à-dire qu'elles perdent leur structure tridimensionnelle et ne peuvent plus travailler.

Comment les protéines déploient-elles leur action?

De nombreuses protéines utilisées comme médicaments se fixent à un récepteur de la cellule selon le principe de la clé et de la serrure. Car, de manière générale, les protéines ne peuvent pas traverser la paroi cellulaire pour pénétrer à l'intérieur de la cellule; elles sont trop grosses pour cela. C'est pourquoi elles doivent déployer leur action sur la cellule à partir de l'extérieur par l'intermédiaire des récepteurs. Les récepteurs sont également des protéines, qui sont situées sur l'enveloppe externe des cellules et qui agissent comme des antennes: Elles captent les signaux de l'extérieur et peuvent

déclencher une réponse à l'intérieur de la cellule. Le principe de la clé et de la serrure signifie qu'une protéine ne peut très spécifiquement se lier qu'à un récepteur bien défini. Ce principe est si spécifique qu'un mauvais acide aminé peut inactiver la protéine en tant que principe actif.

Pourquoi ne peut-on pas tout simplement reconstituer les protéines en éprouvette?

Le plus simple serait pourtant de reconstituer les protéines en éprouvette, tout comme on peut, par exemple, reconstituer des fragments d'ADN. Mais ce n'est pour l'instant pas encore possible. Le problème vient de la structure des protéines: les protéines ne peuvent en effet travailler efficacement que lorsqu'elles adoptent la structure tridimensionnelle qui convient - un processus qui porte le nom de pliage. Dans l'organisme vivant, différentes enzymes veillent à ce que ce processus se déroule correctement en plusieurs étapes. Le pliage des protéines est à ce point complexe que les chercheurs ne sont toujours pas parvenus à imiter la nature et à répéter le pliage en éprouvette. C'est pourquoi les chercheurs doivent continuer à recourir aux animaux de laboratoire, aux micro-organismes ou à des cellules animales ou végétales spécifiques.

2. Production d'agents biopharmaceutiques

La plupart des agents biopharmaceutiques sont aujourd'hui produits dans des cultures de micro-organismes (des bactéries ou des levures, par exemple) ou dans des cellules de mammifères (des cellules de hamster chinois, par exemple). Les protéines dont la structure est simple peuvent être produites dans des bactéries. En revanche, lorsque les protéines sont plus complexes, les bactéries ne disposent plus des accessoires nécessaires pour les synthétiser. De nombreuses protéines humaines ne peuvent donc pas être produites à l'aide de bactéries. Dans ce cas, la seule solution qui reste consiste à recourir aux cellules de mammifères. Celles-ci peuvent par exemple équiper des protéines de résidus glucidiques, ce dont de nombreuses protéines humaines ont besoin pour être actives. Toutefois, la production fondée sur des cellules de mammifères présente un inconvénient : reproduire des cellules de mammifères est une tâche délicate; ces cellules sont en effet plus difficiles à cultiver parce qu'elles réagissent plus rapidement aux influences extérieures (par exemple aux changements de température). Une fois que l'on a pris la décision de recourir à des lignes cellulaires de mammifères ou de bactéries, on peut entamer la production. Celle-ci comporte les étapes suivantes:

Culture

Les cellules sont d'abord multipliées dans de petits bioréacteurs (fermenteurs) contenant une solution nutritive (illustration 3.1). La durée de la multiplication dépend du cycle de croissance des cellules. Les cellules de *E.coli* se divisent toutes les 20 minutes. En l'espace de 24 heures et dans des conditions idéales, une seule et unique cellule peut donc produire $4,7 \times 10^{21}$ descendants. Les cellules de mammifères ne se divisent toutefois en moyenne qu'une fois par 24 heures.

Fermentation

C'est durant cette phase qu'a lieu la véritable production de principe actif. Pendant ce processus, les cellules sont transvasées plusieurs fois dans des fermenteurs de plus grande taille. Plus les fermenteurs sont grands, plus il devient toutefois difficile d'obtenir partout dans la cuve les mêmes conditions (illustration 3.2).

Purification

Une fois terminée la phase de production, il faut séparer la protéine souhaitée du reste du matériel cellulaire et de la solution nutritive. Dans le cas le plus simple, la protéine quitte la cellule. Elle est ensuite séparée du reste par centrifugation ou filtration et purifiée. Lorsque la protéine demeure dans la cellule, la paroi cellulaire est brisée avant que ne commence la purification.

Formulation

Au cours des dernières étapes, le produit biopharmaceutique est transformé en une forme stable (comprimé, par exemple), conditionné et préparé pour le transport.

Chaque installation est unique

Toute grande installation destinée à la production d'agents biopharmaceutiques est pratiquement unique. Les chercheurs doivent longtemps tâtonner pour finir par trouver les bons réglages pour le produit biopharmaceutique concerné. Toute modification du flux de production se répercute sur la quantité finalement produite. Il existe par exemple une différence en fonction de la nourriture que l'on donne aux cellules. Le processus fait le produit, a-t-on coutume de dire.

3. Avantages d'agents biopharmaceutiques

Malheureusement, ces différentes étapes ne se passent pas toujours sans problème. En matière de bioproduction, les chercheurs luttent constamment contre les impuretés présentes dans les fermenteurs - par exemple les rétrovirus qui sont introduits dans les fermenteurs en même temps que la lignée cellulaire. Il est difficile d'éliminer les virus, car ils sont très petits et ne peuvent pas être écartés par filtration. Les bactéries et les champignons peuvent également susciter des problèmes dans les fermenteurs. Ces cas sont certes très rares, mais ils ont de graves conséquences, car il faut alors éliminer tout le contenu du fermenteur.

Pour produire des agents biopharmaceutiques, les chercheurs travaillent avec des lignées cellulaires standardisées toujours identiques, qui sont disponibles dans le monde entier. Celles-ci présentent l'avantage d'avoir été bien étudiées. Les lignées cellulaires de *E. coli* sont même les êtres vivants les mieux étudiés dans le domaine des sciences naturelles. Si les chercheurs buttent sur des difficultés lors de la production, ils peuvent recourir à un gigantesque arsenal de documentation.

Si les chercheurs ont modifié une lignée cellulaire de manière à produire la protéine souhaitée en quantité satisfaisante, ces cellules sont jalousement protégées comme secret industriel, car elles sont l'aboutissement d'un travail considérable. On peut les conserver sur une longue période à moins 196 degrés Celsius dans de l'azote liquide. La plupart du temps, les entreprises constituent une banque de collection à laquelle elles peuvent recourir en cas de besoin.

Par ailleurs, pour produire des agents biopharmaceutiques, les scientifiques peuvent faire appel non seulement à des micro-organismes et à des cellules de mammifères, mais également à des plantes. Au cours de ces 20 dernières années, le potentiel de différentes plantes pour produire des protéines biopharmaceutiques a été spectaculairement démontré: plus de 20 variétés de plantes différentes ont permis de produire plus de 100 protéines différentes de complexité variable. Aucun produit biopharmaceutique fabriqué à partir de plantes n'a toutefois encore été commercialisé.

Une chèvre génétiquement modifiée produit un principe actif

A l'été 2006 a été pour la première fois homologué en Europe un principe actif qui est produit par une chèvre. Il s'agit en l'occurrence d'une antithrombine humaine, administrée aux patients qui souffrent d'un déficit héréditaire en antithrombine. Ce principe actif prévient la formation de caillots sanguins.

La production d'agents biopharmaceutiques est complexe, coûteuse et comporte également des risques. A cela vient s'ajouter que - du fait de la sensibilité de leur structure - ces principes actifs ne peuvent être administrés aux patients qu'à l'aide d'une seringue. Ils ne peuvent être pris sous la forme plus maniable de comprimés.

La production d'agents biopharmaceutiques se justifie néanmoins parce que ces médicaments présentent certains avantages par rapport aux médicaments classiques: leur action est par exemple très spécifique dans l'organisme, en ce sens qu'ils réagissent exclusivement avec la molécule cible. Leur mécanisme d'action est plus proche de la situation naturelle, ce qui réduit le risque de survenue d'effets indésirables.

Ces avantages des produits biopharmaceutiques sont également synonymes d'un avantage économique. Au cours de ces dernières années, les coûts de recherche et de développement d'un nouveau médicament n'ont cessé d'augmenter et se situent désormais à près d'un milliard de francs. La plupart des principes actifs qui sont testés ne franchissent pas le cap de la commercialisation. Sur 10'000 substances en moyenne testées en laboratoire, une seule parvient jusqu'à la pharmacie ou l'hôpital. A cet égard, les produits biopharmaceutiques s'en tirent mieux : 25 pour cent des agents biopharmaceutiques qui passent avec succès les phases cliniques I à III obtiennent leur autorisation de mise sur le marché. Chez les médicaments classiques, la proportion est de six pour cent.

Ces dernières années, de plus en plus de produits biopharmaceutiques sont arrivés sur le marché. Ils représentent aujourd'hui quelque cinq pour cent du marché pharmaceutique mondial. Selon des estimations optimistes, ce chiffre pourrait passer à 15 pour cent en 2050.

Médicaments produits par génie génétique

Outre l'insuline, de nombreux autres médicaments sont aujourd'hui produits par génie génétique. Par exemple, l'hGH, une hormone de croissance. Cette hormone vient en aide aux enfants qui souffrent d'une forme de nanisme (hypopituitarisme), due à un apport insuffisant de cette hormone.

Autre produit: le TPA, ou activateur tissulaire du plasminogène. Cette protéine aide à dissoudre les caillots sanguins et réduit le risque ultérieur d'infarctus du myocarde lorsqu'il est administré peu de temps après le premier infarctus.

Autre exemple: une petite protéine imite une protéine réceptrice à laquelle se lie le virus du sida quand il contamine des globules blancs du sang. Au lieu de cela, le virus se lie aux molécules du principe actif et se trouve donc empêché d'infecter les cellules sanguines (inhibiteur de fusion). De même, chez une partie des femmes ne parvenant pas à réaliser leur désir d'enfant, la biotechnologie peut apporter son aide: la FSH (hormone folliculostimulante) est aujourd'hui fabriquée par génie génétique.

Parmi d'autres produits, on citera: l'interféron alpha (actif contre la leucémie à tricholeucocytes, l'hépatite B et le cancer du rein), l'interféron bêta (infections virales et sclérose en plaques), l'interféron gamma (hypernéphrome - une forme de cancer du rein

- et polyarthrite rhumatoïde), l'interleukine 2 (sida, cancer, polyarthrite rhumatoïde), le facteur de nécrose tumorale (cancer, infections virales), l'EPO (anémie, dopage), le facteur VIII (hémophilie), la protéine G (maladies auto-immunes). Certains vaccins sont aujourd'hui également produits par génie génétique (par exemple contre l'hépatite B) ainsi que tous les médicaments fondés sur des anticorps, comme l'Herceptin (voir chapitre Anticorps monoclonaux).

4. Aspects éthiques: les prix des médicaments prêtent à la discussion

Peut-on mettre en balance le prix d'un médicament et la santé d'un patient ? Les nouveaux médicaments, plus efficaces et mieux tolérés - qui sont souvent plus chers - ne doivent-ils être accessibles qu'aux patients bénéficiant d'une meilleure situation financière ? Doit-on refuser un médicament extrêmement cher à une personne âgée ?

Les prix des médicaments suscitent de plus en plus de discussions dans le cadre du débat sur les coûts du système de santé. Les organisations de consommateurs et les caisses d'assurance-maladie considèrent les prix de nombreux médicaments comme excessivement élevés en Suisse par rapport à l'étranger et exigent une baisse des prix. S'agissant des nouveaux médicaments, les prix pratiqués en Suisse ne sont toutefois pas supérieurs en règle générale à ceux pratiqués dans des pays européens comparables ; ils sont souvent plus faibles qu'en Allemagne ou en Grande-Bretagne et le plus souvent nettement plus élevés qu'aux Etats-Unis. Il importe en outre de considérer que, pour les médicaments remboursés par les caisses, les prix ne se forment pas sur le marché libre, mais sont régulés par l'Etat.

En particulier, les nouveaux médicaments - plus efficaces et généralement mieux tolérés -, aboutissent à ce que les dépenses engagées pour les médicaments augmentent chaque année. Dans le même temps, ces nouveaux médicaments et ces nouveaux traitements améliorent la qualité de vie des patientes et des patients, et augmentent leurs chances de guérison et de survie. Ainsi, au début du 20^e siècle, rares étaient les malades qui parvenaient à vaincre un cancer. Aujourd'hui, six cancéreux sur dix sont encore en vie cinq ans après la pose du premier diagnostic.

Pour en savoir plus: biotechlerncenter.interpharma.ch