

► L'innovation thérapeutique ne peut aujourd'hui se concevoir sans les biotechnologies. Éclairages sur leur développement actuel, les perspectives à court terme, et la façon de dynamiser les biotechnologies dans le secteur de la santé. Faciliter leur développement, c'est aussi depuis dix ans le métier du Bioparc Genopole® et de jeunes entreprises de biotechnologie issues de la recherche publique et de la recherche privée qui le constituent. ◀

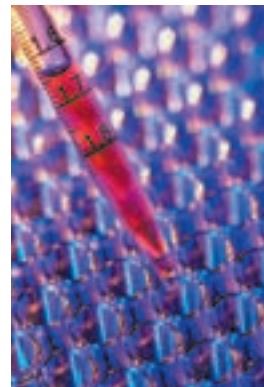
Les biotechnologies, clés de l'innovation thérapeutique dans le domaine de la santé

Didier Hoch, Pierre Tambourin

Depuis le premier biomédicament commercialisé il y a moins de 30 ans, les biotechnologies se sont progressivement imposées comme un moteur majeur de la découverte de médicaments tout au long du cycle de leur développement et de leur production.

Biotechnologies : la base de l'arsenal de médicaments

Selon la définition proposée par l'OCDE : « les biotechnologies sont l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services ». Tout d'abord, les biotechnologies ont permis de produire des médicaments que les méthodes industrielles classiques (extraction à partir d'organismes vivants, souvent des animaux, problèmes de purification, risque de contamination notamment virale) ne permettaient pas ou plus d'obtenir. C'est le cas par exemple de l'hormone de croissance ou des interférons, dont la production est devenue possible grâce au clonage par génie génétique et à la synthèse de protéines à usage thérapeutique, ou encore des anticorps monoclonaux, spécifiquement générés pour bloquer l'action de certains agents ou récepteurs. Par ailleurs, la disponibilité de protéines pures, en grande quantité, a permis le développement de très nombreux kits de diagnostic, alliant simplicité d'utilisation, sensibilité et spécificité, et a transformé l'approche de très nombreuses affections. Ensuite, avec le séquençage du génome de nombreux organismes vivants et notamment celui de l'homme, l'identification de nouveaux gènes, l'étude de leurs



polymorphismes facilitée par l'utilisation de biopuces de plus en plus performantes, la découverte de nouveaux mécanismes moléculaires ont facilité la recherche de médicaments entièrement nouveaux. Ainsi, par exemple, la connaissance des gènes de virus et la compréhension des mécanismes de leur multiplication ont-elles permis de créer de nouveaux antiviraux basés sur les fonctions virales. Ces recherches, ainsi que la capacité de produire des biomédicaments, ont profondément modifié le traitement de nombreuses pathologies, ainsi qu'en témoignent la liste des biomédicaments recombinants commercialisés en France à la date de mars 2008, et celle de la répartition des différentes spécialités médicales ciblées par ces traitements (*Figures 1 et 2*). Elles ont permis des avancées thérapeutiques majeures, comme les antirétroviraux, les anticancéreux, ou de nombreux facteurs de croissance ou hormonaux. Aujourd'hui, dans l'approche pharmaceutique classique, rares sont les médicaments obtenus par la chimie dont le parcours ne nécessite pas, à un stade ou à un autre, le recours aux biotechnologies, comme le clonage d'une cible, la fourniture de composés précurseurs ou des tests sur un modèle animal transgénique. Une grande part de l'arsenal thérapeutique actuel n'existe que

D. Hoch : Président du Comité Biotech du LEEM (Les Entreprises du Médicament), 88, rue de la Faisanderie, 75782 Paris Cedex 16, France. DHoch@spsmsd.com
P. Tambourin : Directeur général de Genopole®, vice-président de Medicen Paris Région, Genopole Campus 1, 5, rue Henri Desbruères, 91030 Évry Cedex, France. pierre.tambourin@genopole.fr

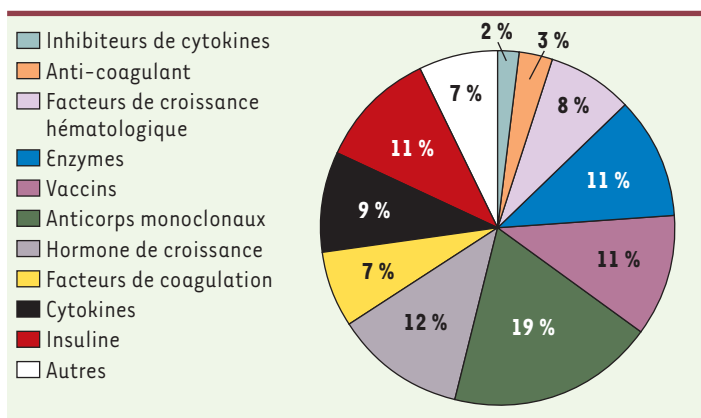


Figure 1. Classification pharmacologique des biomédicaments recombinants commercialisés en France (mars 2008). Source : LEEM.

grâce aux biotechnologies, dont la croissance annuelle (supérieure à 10 %) et le nombre de molécules disponibles ou en cours d'AMM sont chaque année plus élevés (voir Chiffres clés, Encadré, p. 16). Ainsi, entre 2004 et 2007, 27 médicaments obtenus par génie génétique

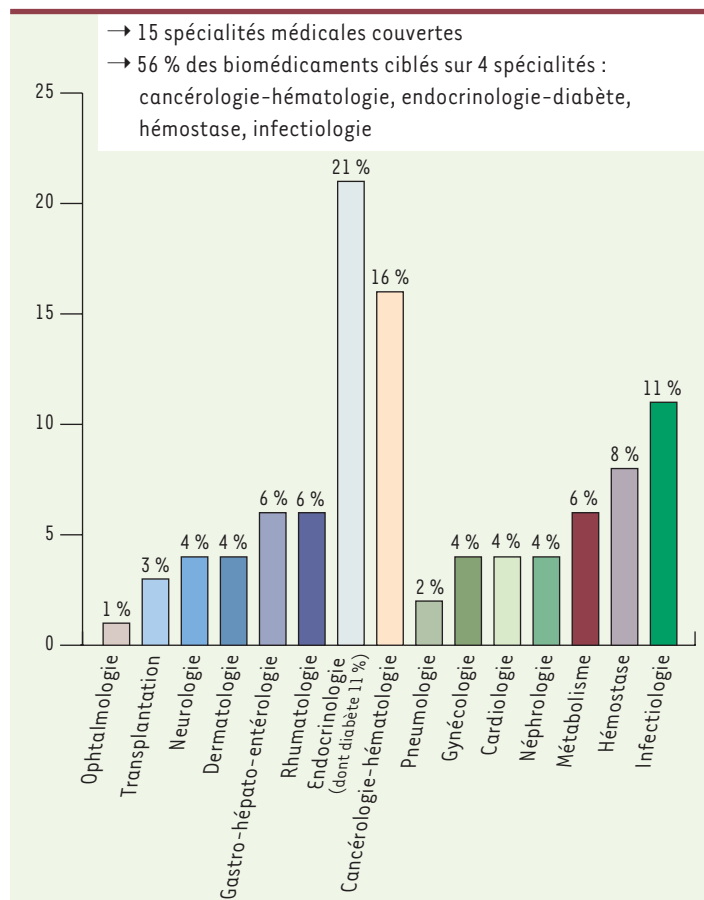


Figure 2. Répartition des différentes spécialités médicales ciblées par les biomédicaments recombinants commercialisés en France (mars 2008). Source : LEEM.

et 7 dits biosimilaires ont été enregistrés en France, à comparer aux 94 médicaments dits chimiques, mais pour lesquels la biologie moléculaire a été utilisée au cours au moins d'une des phases du développement [1]. Les différents méthodes médicales et les principaux résultats ou produits obtenus sont résumés dans le Tableau 1, soulignant l'extrême diversité des applications des biotechnologies dans le domaine de la santé.

Au-delà du médicament, de nouvelles perspectives thérapeutiques

Le développement des biotechnologies a également fait émerger de nouveaux concepts thérapeutiques qui permettent d'envisager d'importants progrès à l'horizon 2015.

Testée dès le début des années 1990 avec de nombreux essais tant chez l'animal que chez l'homme, la thérapie génique a donné naissance au concept de « l'ADN médicament », validé par les premiers succès chez l'homme en 2000, avec le traitement « d'enfants bulles » atteints du syndrome d'immunodéficience combinée sévère lié au chromosome X, par le Pr Alain Fischer et son équipe à l'hôpital Necker à Paris. Malgré les difficultés de cette thérapie génique *ex vivo* (avec réintroduction du gène normal par un rétrovirus dans les cellules de la moelle sanguine) et le potentiel par suite de l'insertion du transgène à proximité d'un oncogène, d'autres essais réussis sur trois autres pathologies voisines ont confirmé le potentiel de cette méthode. Des techniques dites de chirurgie du gène ou de saut d'exons, avec délétion de l'exon porteur d'une mutation et rétablissement du cadre de lecture du gène ont été testées avec succès chez l'animal (souris, chien) sur la dystrophine (maladies de Duchenne de Boulogne et de Becker) et sont en cours d'étude chez l'homme.

Les thérapies cellulaires bénéficient du développement très rapide des études sur les cellules souches qui peuvent se multiplier indéfiniment, donc à grande échelle et se différencier. Elles ouvrent la voie à une médecine régénératrice capable, par le remplacement de cellules détruites, de rétablir le fonctionnement d'un organe. La démonstration du concept en clinique reste à faire.

La médecine prédictive devrait permettre de prévenir, voire de guérir certaines maladies grâce à une détection précoce de gènes de prédisposition, en cours d'identification grâce à l'analyse à grande échelle de milliers de génotypes sur de larges collections de patients, atteints par exemple de différentes formes de cancer.



Méthodes	Domaines d'application	Principaux résultats ou produits
Identification de nouvelles cibles moléculaires pertinentes pour le traitement des pathologies humaines et la découverte de nouveaux médicaments	Maladies génétiques : – maladies neuromusculaires, drépanocytose, progéria, déficits immunitaires, maladie de Huntington, mucovicidose, etc.	Gènes de prédisposition impliqués dans ces pathologies Oncogènes, gènes suppresseurs de tumeurs, etc.
	Maladies fréquentes : – cancer – neuropathologies (Parkinson, Alzheimer, sclérose en plaques, migraine, schizophrénie, anxiété, pharmacodépendance, etc.) – maladies cardiovasculaires (troubles du rythme cardiaque, athérosclérose, mort subite du nourrisson) – maladies de système : diabète, obésité, etc.	
	Microbiologie	Gènes de résistance et nouveaux antibiotiques
Identification de cibles moléculaires pour des agents ou des médicaments connus	Cyclo-oxygénases	Aspirine
	Cibles moléculaires cellulaires	Actinides
Identification de nouveaux médicaments à partir de plantes, micro-organismes, champignons, etc.		Antibiotiques, antifongiques Anticancéreux, médicaments cardiovasculaires, anti-inflammatoires, etc.
Production de nouveaux vaccins	1 ^{re} génération	Virus, bactéries atténuées ou tuées, vaccins multi-antigéniques
	2 ^e génération	Protéines antigéniques purifiées : hépatite B, herpès
	3 ^e génération	Utilisation de l'ADN codant l'antigène comme support vaccinal ou utilisation de cellules dendritiques, alicaments vaccinaux
Production de protéines thérapeutiques	Diabète Retard de croissance Reproduction Hépatite B et C, maladies virales, cancer Sclérose en plaques Granulomatose septique Cancer, leucémies, anémies, neutropénie, aplasie	Insuline Hormone de croissance Hormones : LH, FSH Interférons α Interférons β Interférons γ Facteurs de croissance – hématopoïétique : interleukines, GM-CSF, érythropoïétine – vasculaire : VEGF, FGF, etc.
	Cancer, rhumatisme articulaire, sclérose en plaques, maladie de Crohn, rejet de greffe	Plus de 500 anticorps monoclonaux
	Pathologies de la coagulation, arthrose	Facteurs VIIA, VIII Facteur IX, activateurs du plasminogène
	Gériatrie, insuffisance rénale	Protéines nutritionnelles
	Maladies génétiques	Enzyme
Thérapie génique (ADN-médicament)	Maladies génétiques rares Cancer Neuropathologies	Morpholinos
Thérapie cellulaire	Thérapie cellulaire	Épiderme, cellule nerveuse embryonnaire, cellules souches hématopoïétiques, etc.
	Thérapie cellulaire modifiée : – organes bio-artificiels – organes artificiels	Thérapie génique cellulaire dans les maladies génétiques rares telles que l'immunodéficience de l'enfant Foie, pancréas, vessie, rein Oreilles artificielles ou implants cochléaires, rétines artificielles
Diagnostic, nouveaux outils, nouvelles approches	Biopuces, laboratoires sur puce (<i>lab-on-chips</i>) et nanobiotechnologies Pharmacogénétique Médecine légale Génétique des populations	

Tableau I. Les biotechnologies rouges. Source : Article « Biotechnologies » in Encyclopaedia Universalis. © Encyclopaedia Universalis France SA 2008.

1 Chiffres clés des biotechnologies

- Croissance annuelle >10 %
- 50 % des AMM sont accordées à des médicaments utilisant les biotechnologies
- 20 % des AMM sont accordées à des médicaments strictement issus des biotechnologies
- 30 % des produits en développement sont issus des biotechnologies
- 160 biomolécules disponibles au niveau mondial
- 107 biomédicaments recombinants commercialisés en France en 2008 (90 en 2004), soit 80 % du total européen

Source : LEEM.

La médecine personnalisée est également en passe de devenir une réalité. Le fait de pouvoir désormais soumettre les patients participant aux essais cliniques à un génotypage préalable permettra d'envisager de relier l'efficacité thérapeutique et la tolérance, non plus à une moyenne statistique de réponses, mais à l'existence d'éventuelles caractéristiques génétiques individuelles. Avec la possibilité d'imaginer des traitements sur mesure, la pharmacogénétique devient donc partie prenante du développement clinique. Alors qu'actuellement, les traitements médicamenteux reposent sur moins de 500 cibles moléculaires, l'étude du génome fait apparaître des milliers de produits géniques susceptibles de jouer un rôle dans la physiopathologie des maladies et la recherche envisage une fourchette de 5 000 à 10 000 cibles nouvelles.

Des leviers d'action pour dynamiser les biotechnologies

Même si les sciences du vivant sont officiellement une priorité des pouvoirs publics français, leur importance stratégique repose sur la capacité à faire passer les résultats issus de la recherche dans le monde industriel.

Plusieurs leviers d'action apparaissent essentiels pour dynamiser la position française dans le domaine des biotechnologies en santé. En premier lieu, la prise de brevets et le financement des projets de création d'entreprise, puis le développement des sociétés jusqu'à la preuve de concept, pour permettre l'émergence de projets stratégiques compétitifs au plan international, doivent pouvoir être facilités par des mécanismes et des financements publics dédiés. Or, les supports de financements publics français sont encore insuffisants pour lancer de tels projets et sont sans commune mesure avec les investissements étrangers concurrents dans l'aide à la création d'entreprise. Quant à l'investissement privé, il prend le relais en phase de développement, mais reste également trop faible. Ensuite, les unités de recherche sont trop souvent réunies dans des structures centrées sur une seule discipline. Or, les sciences du vivant exigent des approches et des compétences véritablement pluridisciplinaires, organisées en réseaux, des plateaux techniques de très haut niveau, l'accès à de grands équipements, en particulier des unités de production. À cet égard, la masse critique apportée par le premier Centre de Bioproduction à Genopole®

LEEM

Les Entreprises du médicament installées en France sont représentées par le Leem qui défend leurs intérêts et assure la promotion de leur démarche collective de progrès, de qualité et de valorisation www.leem.org

Le Leem Recherche est une association paritaire regroupant recherche publique et privée : en sont membres l'ensemble des instituts de recherche (Inserm, Inra, CEA, CNRS, Institut Curie, Institut Pasteur, Genopole®...), les hôpitaux, les facultés de médecine et de pharmacie, le ministère de la Recherche et de l'Enseignement supérieur et les Entreprises du médicament. L'ambition du Leem Recherche est d'encourager et de promouvoir le progrès thérapeutique. Dans cette optique, le Leem Recherche facilite les partenariats et les transferts entre recherche publique et recherche privée. Plus globalement, le Leem Recherche s'efforce de mobiliser les pouvoirs publics sur les enjeux liés au progrès thérapeutique : le Leem Recherche s'affirme ainsi pour les pouvoirs publics comme un partenaire privilégié et représentatif, à la fois « catalyseur de partenariats » et « promoteur du progrès thérapeutique de demain. ». www.leem-recherche.org

Le Leem Biotech (ou Comité Biotechnologies) représente la composante biotechnologies de l'activité des entreprises du médicament réunies en France au sein du Leem. Il se positionne comme un *think tank* sur la recherche et l'innovation au service du Leem. Il a publié en novembre 2004, une première étude « Biomédicaments 2010 », (actualisée en novembre 2005), au terme de laquelle, il préconisait la labellisation de pôles de compétitivité santé et le soutien à la bioproduction. En 2007, il a publié l'étude « Thérapies cellulaire et tissulaire » et, en 2008, « Les clés de l'évolution des biotechnologies santé en France », l'enquête « Biomédicaments 2007 » et l'étude commune Leem/Genopole® sur la bioproduction en 2008.

Dans le cadre d'Eurobio, le 8 octobre 2008, il a présenté la dernière étude en date sur la « Nanomédecine ». www.leem.org/espace_biotech

sera décisive. La production de lots GMP¹ destinés aux essais cliniques permettra en effet de pallier le déficit de cette offre en France et de ne plus faire appel à des prestataires internationaux, ce qui expose au risque de voir se développer les molécules à l'étranger. L'Initiative Médicaments Innovants » (IMI) (voir Encadré 2) est une autre opportunité pour favoriser la découverte de nouveaux médicaments. Autre frein à lever : le cadre réglementaire et éthique, qui ne doit pas être un obstacle au développement clinique. Cet aspect ne doit pas être négligé. Il semble particulièrement important en effet de sensibiliser le grand public et les politiques à

¹ Good manufacturing practices.



2 « L'Initiative Médicaments Innovants » (IMI) : un nouvel outil pour favoriser la découverte de nouveaux médicaments

La nouvelle plate-forme IMI est un instrument de coopération public-privé du 7^e PCRD lancée conjointement par l'Union Européenne et les Industries de Santé (EFPIA) en vue d'améliorer les processus d'innovation en matière de médicament et de renforcer la compétitivité du secteur pharmaceutique. Elle vise à :

- mettre au point des nouveaux modèles ou de nouveaux outils permettant d'avoir une approche plus prédictive en termes de sécurité et d'efficacité du médicament dans cinq domaines thérapeutiques : cancers, maladies neurodégénératives,

pathologies inflammatoires et infectieuses, maladies du métabolisme ;

- éliminer les goulots d'étranglement dans le domaine de la recherche pré-clinique ou de la recherche clinique et de développement, notamment par une meilleure gestion des connaissances et actions en faveur de l'éducation et de la formation, afin de promouvoir l'interdisciplinarité.

L'IMI a lancé son premier appel à projet le 30 avril 2008.

Pour en savoir plus : www.imi.europa.eu ou www.imi-europe.org

la nécessité de libérer les conditions de la recherche, par exemple, en expliquant l'utilité des prélèvements de cellules souches (comme souligné dans l'étude du LEEM « Thérapie cellulaire »²), par exemple.

Une mauvaise appréhension de ces dimensions par la société peut être un facteur de ralentissement majeur, voire d'arrêt des recherches. Cela signifie que la prochaine loi de bioéthique devra répondre à des questions complexes. Quels moyens se donne-t-on pour fabriquer ces nouveaux médicaments ? Que veut-on faire de ces médicaments, notamment par rapport à la perception que l'on pourrait avoir d'une « sélection » génétique des patients ?

Enfin, la reconnaissance de l'importance de l'innovation est également un des facteurs décisifs de dynamisation des biotechnologies. Les médicaments reconnus innovants par la Commission de la transparence bénéficient d'une procédure accélérée d'accès sur le marché, d'un prix européen stable pendant cinq ans et d'une exemption de remises de régulation. Un nombre plus importants de produits, notamment les innovations hospitalières, doit pouvoir bénéficier de ces conditions.

Les biotechnologies s'inscrivent dans un continuum de développement, qui part de la définition des besoins pour aboutir à la mise sur le marché de produits finis en passant par des soutiens financiers et techniques affirmés de la part des pouvoirs publics. Dans cette longue chaîne de décision et de production, la volonté politique et la vision à long terme qu'elle doit porter sont donc déterminantes.

² Étude téléchargeable sur www.leem.org/espace/biotech

SUMMARY

Biotechnology, the key to therapeutic innovation in the field of health

The therapeutic innovation cannot be conceived today without biotechnology. Their insights on current development, the short-term outlook, and how to boost the sector health. Facilitate their development, it is also, during the last ten years, the work of Biopark Genopole and young biotechnology companies from the public and private researches. ♦

RÉFÉRENCE

1. LEEM, Place et importance des biotechnologies dans le médicament en 2008.

POUR EN SAVOIR PLUS

www.leem.org
www.genopole.fr

TIRÉS À PART

D. Hoch et P. Tambourin