



HAL
open science

Quelques médicaments issus des biotechnologies à l'officine

Julien Benedetto

► **To cite this version:**

Julien Benedetto. Quelques médicaments issus des biotechnologies à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01710888

HAL Id: dumas-01710888

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01710888v1>

Submitted on 16 Feb 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux

U.F.R DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Thèse pour l'obtention du
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 Janvier 2018

Par Monsieur BENEDETTO Julien

Né le 14 Novembre 1991 à Aix-en-Provence (13)

Quelques médicaments issus des biotechnologies à l'officine

Directeur de thèse :

DECENDIT Alain

Jury

DECENDIT Alain

Président

HOLVECK Baptiste

Assesseur

RAMIREZ Manon

Assesseur

Remerciements

Je remercie tout d'abord ma famille et mes amis pour m'avoir soutenu durant ces longues années d'études et qui m'auront permis d'arriver jusqu'ici.

Mon père et ma mère qui ont tout fait pour que je réussisse tout au long de mon enfance et de mes études, notamment lors de ma première année ainsi que pendant les moments difficiles.

Mes frères, Gregory qui m'a fait des pizzas afin de me soutenir tout au long de la rédaction de cette thèse et jusqu'à la fin de mes études et Nicolas dont je suis les traces et qui m'a beaucoup aidé et soutenu.

Mes grand-parents, Mamie Carmen et Papy Germain qui ne sont plus parmi nous mais qui je suis sur seraient très heureux pour moi. Mamie Francette et Papy Jeannot qui ont dû me supporter durant mon enfance pendant les vacances d'été et chez qui j'ai passé de bons moments.

Pauline qui partage ma vie avec Dedex et Lucky, nos petits rats, qui me rend la vie plus douce chaque jour qui passe, qui m'a soutenu et accompagné tout au long de la fin de mes études, qui m'aura aidé pour l'élaboration de cette thèse et qui porte mon fils qui illuminera mon année 2018.

Mes meilleurs potes avec qui j'ai fait les quatre cent coups, Robin que je connais depuis le CE1 et Victor la 6^{ème} avec qui j'ai grandi et partagé des moments inoubliables qui nous auront forgés un caractère durant notre adolescence et qui m'ont soutenu aussi durant les années difficiles du concours.

Je veux remercier aussi tout le reste de ma famille du sud et maintenant aussi de toutes autres régions de France avec Agnès et Thierry, mes beaux-parents et Guillaume mon beau-frère avec qui je refais le monde tard le soir.

Je termine avec une pensée pour mon oncle Jean-Pierre qui nous a quittés pendant l'année 2017 et que je n'oublie pas.

Remerciements

Je voulais tout d'abord remercier Monsieur Alain Decendit, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse mais aussi pour être un excellent professeur universitaire avec qui on ne s'ennuie jamais grâce à ces petites notes d'humour.

Je tiens à remercier tout particulièrement Baptiste Holveck, d'être présent en ce jour comme jury. C'est à ses côtés et aux côtés de son père que j'ai pu apprendre le métier que j'aime exercer aujourd'hui.

Je remercie aussi Manon Ramirez d'avoir accepté de faire partie de mon jury.

Et pour finir je veux remercier tous mes camarades de promotion ainsi que mes collègues de travail.

Sommaire

I.	Histoires des biotechnologies	21
II.	Réglementation des médicaments issus des biotechnologies.....	26
1-	Demande d’Autorisation de mise sur le marché (AMM)	26
2-	Brevet sur le vivant	27
3-	Les Biosimilaires.....	28
III.	Les différents médicaments issus des biotechnologies	31
1-	Les vaccins.....	31
A.	La tuberculose :.....	33
•	BCG SSI®	33
B.	La diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (dTP)	34
•	Revaxis®	34
C.	La diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche	34
•	Infanrix Tetra®	34
•	Tétravac-acellulaire®.....	34
•	Boostrixtetra®	34
•	Repevax®	34
D.	La diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, et <i>Hæmophilus influenzae b</i> (DTCaP-Hib).....	35
•	Infanrix Quinta®	35
•	Pentavac®	35

E.	La diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, <i>Hæmophilus influenzae b</i> et hépatite B (DTCaP-Hib-HepB).....	35
	• Infanrix Hexa®	35
	• Hexyon®	36
F.	La fièvre jaune.....	36
	• Stamaril®	36
G.	La grippe saisonnière	36
	• Immugrip®	36
	• Influvac®	36
	• Vaxigrip®	36
	• Fluarixtetra®	36
H.	Haemophilus influenzae b (Hib).....	37
	• Act-Hib®	37
I.	Hépatite A.....	37
	• Havrix® 720	37
	• Avaxim® 80 U	37
	• Avaxim® 160 U / Havrix® 1440	37
	• Vaqta 50 U® à partir de 18 ans	37
J.	Hépatite B (VHB).....	37
	• Engerix® B10 µg	37
	• HBVaxpro 5 µg®	38
	• Genhevac B Pasteur 20 µg®	38
	• Engerix® B20 µg (à partir de 16 ans) /HBVaxpro® 10 µg (≥16 ans) / Genhevac B Pasteur 20 µg®	41
	• HBVaxpro 40 µg®	41

K.	L'hépatite A et B.....	41
	• Twinrix® Enfant (entre 1 et 15 ans)	41
	• Twinrix® Adulte (à partir de 16 ans)	41
L.	Leptospirose	41
	• Spirolept®	41
M.	Méningocoque A & C	42
	• Vaccin Méningococcique A+C® (non conjugué) (dès 2 ans)	42
N.	Méningocoque A, C, Y, W135	42
	• Nimenrix® (conjugué) (dès 1 an).....	42
	• Menveo® (conjugué) (dès 2 ans)	42
O.	Méningocoque C (MnC)	42
	• Menjugate®	42
	• Neisvac® (vaccins conjugué)	42
P.	Méningocoque B	42
	• Bexsero®	42
Q.	Papillomavirus humains (HPV).....	43
	• Cervarix® (vaccin bivalent).....	43
	• Gardasil® (vaccin quadrivalent)	43
R.	Pneumocoque (PnC)	43
	• Prevenar 13® (conjugué).....	43
	• Pneumo 23® (non conjugué)	43
	• Pneumovax.....	43
S.	Poliomyélite	43
	• Imovax Polio®	43

T.	Rage.....	43
	• Vaccin rabique Pasteur®	43
	• Rabipur®	44
U.	Rougeole	44
	• Rouvax®	44
V.	Rougeole, oreillons, rubéole (ROR)	44
	• M-M-RVaxPro®	44
	• Priorix®	44
W.	Tétanos.....	44
	• Vaccin tétanique Pasteur®	44
X.	Typhoïde.....	44
	• Typhim Vi®	44
	• Typherix®	45
Y.	Typhoïde et Hépatite A	45
	• Tyavax®	45
Z.	Varicelle et Zona	45
	• Varilrix®	45
	• Varivax®	45
	• Zostavax®	45
2-	Les interférons	45
A.	IFN α	47
	• Roferon® (Roche).....	47
	• Introna® (Msd France)	47
	• Viraféron® (Schering-Plough).....	47

B.	IFN α pégylé	47
•	Pegasys [®] (Roche)	47
C.	IFN β	47
•	Avonex [®] (Biogen France)	47
•	Betaferon [®] (Bayer Healthcare)	48
•	Extavia [®] (Novartis Pharma)	48
•	Rebif [®] (Merck Serono)	48
D.	IFN β pégylé	48
•	Plegridy [®] (Biogen France)	48
3-	Les anticorps	49
•	Cimzia [®] (Ucb Pharma).....	51
•	Lucentis [®] (Novartis Pharma).....	51
•	Taltz [®] (Lilly France)	52
•	Xolair [®] (Novartis Pharma).....	52
•	Cosentyx [®] (Novartis Pharma)	52
•	Humira [®] (AbbVie).....	53
•	Stelara [®] (Janssen-Cilag)	53
•	Prolia [®] (Amgen)	53
•	Simponi [®] (Msd France)	54
•	Ilaris [®] (Novartis Pharma)	54
4-	Les protéines de fusions	55
•	Enbrel [®] (Pfizer).....	55
•	Benepali [®] (Biogen France)	55
•	Orencia [®] (Bristol-Myers Squibb).....	55

• Eylea® (Bayer healthcare)	55
5- Les hormones.....	56
A. Les Insulines	56
• Novorapid® (Novo Nordisk)	57
• Humalog® (Lilly)	57
• Apidra® (Sanofi Aventis)	57
• Actrapid® (Novo Nordisk)	58
• Umuline Rapide®(Lilly)	58
• Insulatard® (Novo Nordisk).....	58
• Umuline NPH®(Lilly)	58
• Insuman Basal® (Sanofi Aventis).....	58
• Levemir® (Novo Nordisk)	58
• Lantus® (Sanofi Aventis)	58
• Toujeo® (Sanofi Aventis).....	58
• Abasaglar®(Lilly)	59
• Mixtard 30® (Novo Nordisk)	59
• Profil 30 Umuline®(Lilly).....	59
• Novomix 30® /Novomix 50® /Novomix 70® (Novo Nordisk).....	59
• Humalog mix 25® / Humalog mix 50® (Lilly).....	59
B. Antidiabétique non insulinique.....	59
• Victoza® (Novo Nordisk)	60
• Trulicity® (Lily).....	60
• Xultophy® (Novo Nordisk).....	60
C. Le glucagon	60

•	Glucagen® (Novo Nordisk)	60
D.	Les hormones de croissance	60
•	Genotonorm® (Pfizer)	61
•	Norditropine® (Novo Nordisk)	62
•	Nutropinaq® (Ipsen pharma)	62
•	Omnitrope® (Sandoz).....	62
•	Saizen® (Merck Serono)	62
•	Umatrope® (Lilly France)	62
•	Zomacton® (Ferring)	62
E.	Les hormones gonadotrope	62
•	Pergoveris® (Merck Serono)	63
•	Gonal-f® (Merck Serono)	63
•	Bemfola® (Gedeon Richter France)	63
•	Ovaleap® (Teva)	63
•	Puregon® (Msd France).....	64
•	Luveris® (Merck Serono)	64
•	Ovitrelle® (Merck Serono)	64
F.	Les facteurs de croissances de la lignée rouge (EPO)	65
•	Eprex® (Janssen-Cilag).....	66
•	Binocrit® (Sandoz)	66
•	Rétacrit® (Hospira France)	66
•	Eporatio® (Teva Santé).....	66
•	NeoRecormon® (Roche).....	66
•	Mircéra® (Roche)	66

• Aranesp® (Amgen SAS)	66
G. Les facteurs de croissances de la lignée blanche (G-CSF).....	67
• Neupogen®	67
• Accofil®	67
• Filgrastim HEXAL®	Erreur ! Signet non défini.
• Grastofil®	Erreur ! Signet non défini.
• Nivestim®	67
• Ratiograstim®	68
• Tevagrastim®	68
• Zarzio®	68
• Neulasta®	68
• Granocyte®	68
6- Les probiotiques.....	69
A. <i>Bifidobacterium spp</i>	70
• Lyobifidus®	70
B. <i>Lactobacillus spp</i>	70
• Bacilor®	70
• Florgynal®	70
• Lacteol®	70
• Trophigil®	70
C. <i>Saccharomyces spp</i>	70
• Actisoufre®	70
• Calciforte®	70
• Calciforte vitamine D3®	71

• Carbolevure®	71
• Solcacy® Adulte / Pédiatrique.....	71
• Spasmag®	71
• Ultra-levure®	71
7- Autres.....	72
• Dukoral®	72
• Pulmozyne®	73
• ATryn®	73
IV. Substitution des biosimilaires	74

Liste des abréviations

AC: Anticorps

ADN : Acide Dexosyribonucleique

AJI : Arthrite Juvénile Idiopathique

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Aide Médicale à la Procréation

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

Anti-TNF : Anti-Tumor Necrosis Factor (Facteur de nécrose tumorale)

BCG SSI : Bacilles de Calmette-Guérin Staten Serum Institute de Copenhague

CA : Coqueluche Acellulaire

CHO : Chinese Hamster Ovary (ovaires de hamster chinois)

CINCA : Chronique, Infantile, Neurologique, Cutané, Articulaire

CMC : Chemistry manufacturing and control (Fabrication chimique et control)

Dhfr : Dihydrofolate réductase

DMLA : Dégénérescence Maculaire liée à l'Age

DTCAP : Diphtérie Tétanos Coqueluche Poliomyélite

DTP : Diphtérie Tétanos Poliomyélite

EM : Etat Membre

EMA : European Medicines Agency (Agence européenne des médicaments)

EPO : Erythropoïétine

FCAS : Familial cold autoinflammatory syndrome (Syndromes Auto-inflammatoires Familiaux au Froid)

FCU : Urticaire familiale au froid

FIV : Fécondation *in vitro*

FMF : Fièvre méditerranéenne familiale

FSH : Hormone folliculo-stimulante

GBM : Glioblastome

G-CSF : Granulocyte Colony-Stimulating Factor

GLP-1 : Glucagon-like Peptide-1

HBs : Protéine de surface de l'hépatite B

hCG : Hormone chorionique gonadotrope

HEPB : Hépatite B

HIB : *Haemophilus influenzae* type B

HPV : Human Papillomavirus (virus du papillome humain)

IFN : Interféron

Ig : Immunoglobuline

IgE : Immunoglobuline de type E

IGF-1 : Insulin-like Growth Factor-1

IGFBP-3 : Insulin-like Growth Factor Binding Protein-3

IgG : Immunoglobuline de type G

LDL : Low Density lipoprotein (lipoprotéines de basse densité)

LH : Hormone Lutéinisante

MC : Maladie de Crohn

MEF-2 : Myocyte Enhancer Factor-2

MMTV : Mouse Mammary Tumor Virus (Virus de la tumeur mammaire de la souris)

MRC-5 : Medical Research Council cell strain 5 (lignée cellulaire de type fibroblastes embryonnaires humains)

MU-mab : Anticorps monoclonal humain

MWS : Syndrome de Muckle-Wells

NPH : Neutral Protamine hagedorn

NVC : Néovascularisation choroïdienne

OCDE : Organisation de coopération et de développement économiques

OGM : Organisme génétiquement modifié

O-mab : Anticorps monoclonal murin

OMCL : Official Medicines Control Laboratories (laboratoires officiels de contrôle des médicaments)

OMD : Œdème maculaire diabétique

OMS : Organisation mondiale de la santé

OVCR : Occlusion de la veine centrale de la rétine

PBR 322 : Plasmid Bolivar and Rodriguez (Plasmide construit largement utilisé comme vecteur)

PCR : Polymerase Chain Reaction (Réaction en chaîne par polymérase)

PEG : Polyéthylène glycol

PnC : Pneumocoque

PR : Polyarthrite Rhumatoïde

RANK : Receptor activator of nuclear factor kappa-B

RANK-L : Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand

RCH : Rectocolite Hémorragique

RCP : Résumés des Caractéristiques du Produit

ROR : Rougeole Oreillon Rubéole

RP : Rhumatisme Psoriasique

SA : Spondylarthrite Ankylosante

SPW : Syndrome de Prader-Willi

SV40 : Simian Virus 40 (Virus Simien 40)

TNF : Tumor Necrosis Factor (Facteur de nécrose tumorale)

VEGF-A : Vascular Endothelial Growth Factor A (Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire)

VERO : Verda Reno (Lignée cellulaires épithéliales de rein d'un singe vert africain)

VHB : Virus de l'hépatite B

XI-mab : Anticorps monoclonal chimérique

ZU-mab : Anticorps monoclonal humanisé

Introduction

De nos jours, les biotechnologies se retrouvent dans tout ce qui nous entoure. Elles font parties des découvertes et inventions dont l'Homme pourrait difficilement se passer. Elles sont un réel progrès et continuent chaque jour d'ouvrir la voie vers de nouveaux outils permettant à l'homme de maîtriser son environnement et la vie qui l'entoure.

Si l'on veut définir le terme « biotechnologies » on peut étudier son sens étymologique.

Il se compose de :

- « bio » dérivé du grec *bios* ce qui signifie : vie
- « technologie » dérivé du grec *tekhnología*, qui peut être traduit par l'étude d'un art ou d'une discipline.

Les biotechnologies peuvent être alors définies comme étant les techniques qui cherchent à apprivoiser la vie, avec pour objectif de la modifier. Aussi loin que remonte l'histoire, l'homme a toujours utilisé les organismes vivants qui l'entouraient pour parvenir à ses fins, améliorer son existence et sa qualité de vie.

Petit à petit, les outils ont évolué en passant par des procédés de plus en plus élaborés et touchant à différents domaines, ainsi on peut parler de :¹

- **Biotechnologies vertes**, qui tournent autour de la problématique agroalimentaire avec l'utilisation des cellules végétales et aussi de l'élevage afin d'augmenter le rendement et la qualité de la nourriture.
- **Biotechnologies rouges**, qui s'intéressent au domaine de la santé par le biais des sciences de la médecine et de la pharmacie à la recherche de nouveaux moyens de traitement, de diagnostic et de prévention des maladies notamment grâce aux biomédicaments.
- **Biotechnologies blanches**, qui touchent au domaine industriel afin de concevoir de nouveaux moyens de bioproduction de matériaux.
- **Biotechnologies jaunes**, qui cherchent à protéger notre environnement en traitant et éliminant les polluants de l'eau, de l'air et la terre.
- **Biotechnologies bleues**, qui explorent l'écosystème maritime afin d'en extraire et de concevoir de nouveaux produits.
- **Biotechnologies oranges**, qui cherchent à propager les informations et connaissances des biotechnologies.

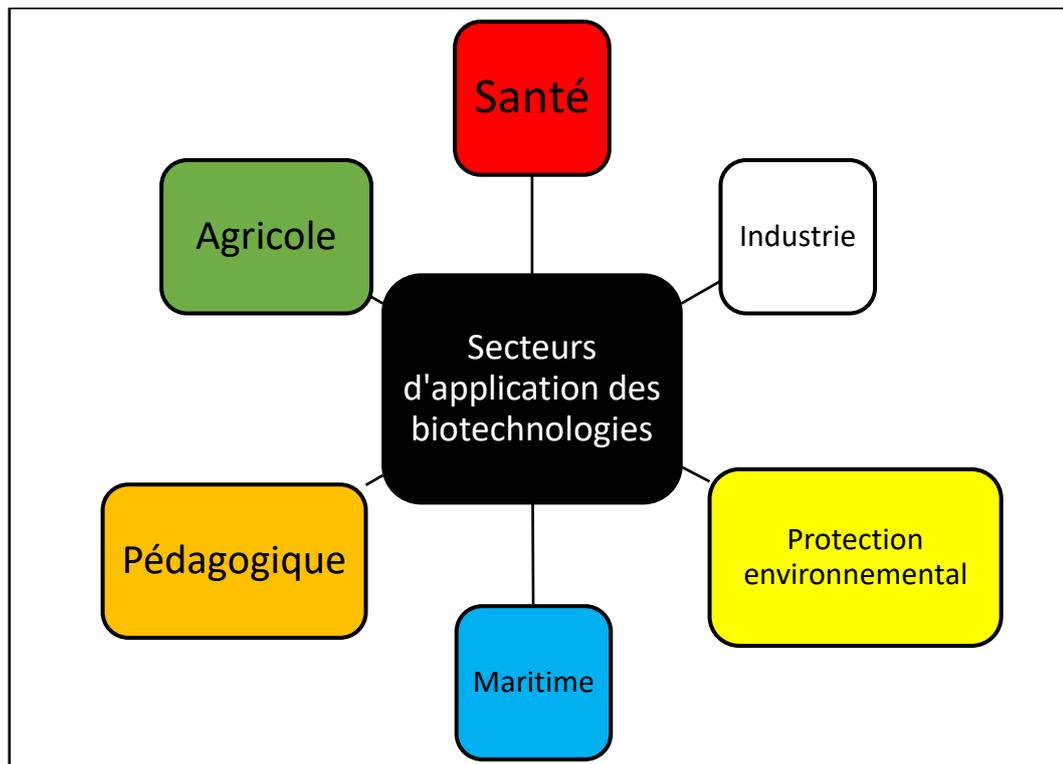


Figure 1 : Secteurs d'application des biotechnologies

Au vu de la grande diversité de ce domaine, il est bon d'utiliser une définition reconnue au niveau international pour cerner le sujet.

Ainsi selon la Convention sur la Diversité biologique de 1992, les biotechnologies sont définies comme :

« toute application technologique qui utilise des systèmes biologiques, des organismes vivants ou des dérivés de ceux-ci pour réaliser ou modifier des produits ou procédés à usage spécifique »².

Mais aussi les biotechnologies sont définies par l'Organisation de Coopération et de Développement Economiques (OCDE) comme :

« 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 »³.

Aujourd'hui, les biotechnologies sont utilisées dans de larges domaines, notamment celui de la santé où elles ont révolutionné l'approche de la recherche et la production de nouveaux médicaments. Ces biomédicaments (ou médicaments issus des biotechnologies) représentent l'application concrète des biotechnologies, qui ont permis à l'homme la production de molécules d'intérêt en thérapeutique ayant des dimensions trop importante pour une synthèse chimique.

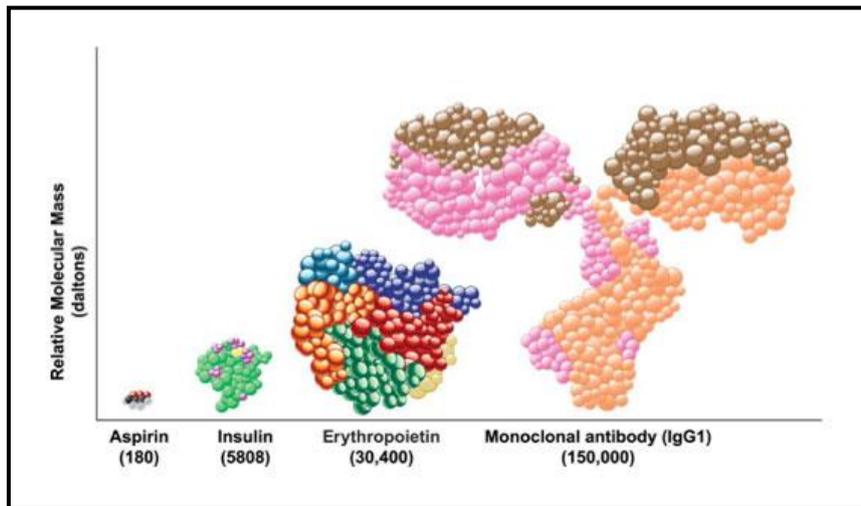


Figure 2: Différentes masses en daltons de certaines molécules d'intérêts.⁴

La maîtrise des biotechnologies a aussi permis dans ce domaine les recherches ciblées de traitements en fonction des pathologies grâce au génie génétique et à l'étude de l'ADN et des gènes d'intérêt.

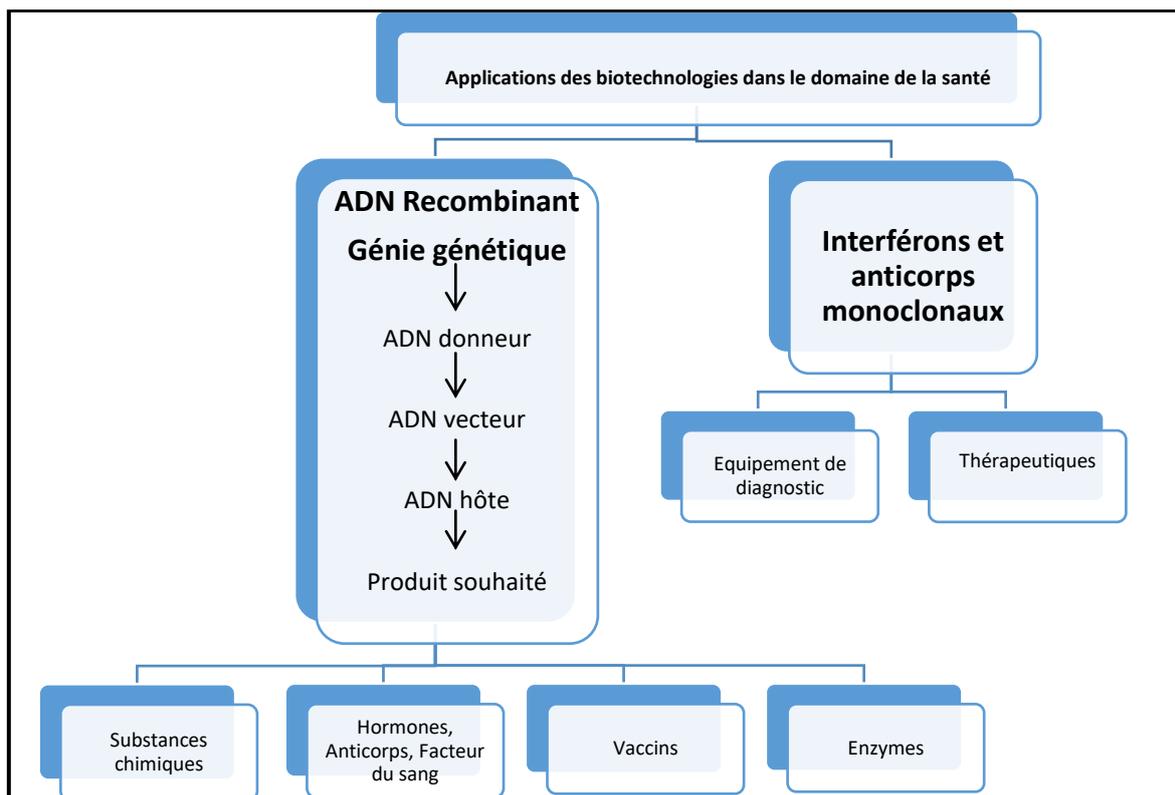


Figure 3: Les différentes applications des biotechnologies dans le domaine de la santé⁵

En 2014, ces nouveaux traitements représentaient déjà 20% des médicaments, alors que 80% étaient issus de la chimie classique. On en dénombrait 13 au 31 septembre 2011, 168 au 31 mai 2013 et 173 au 31 mai 2014.⁶

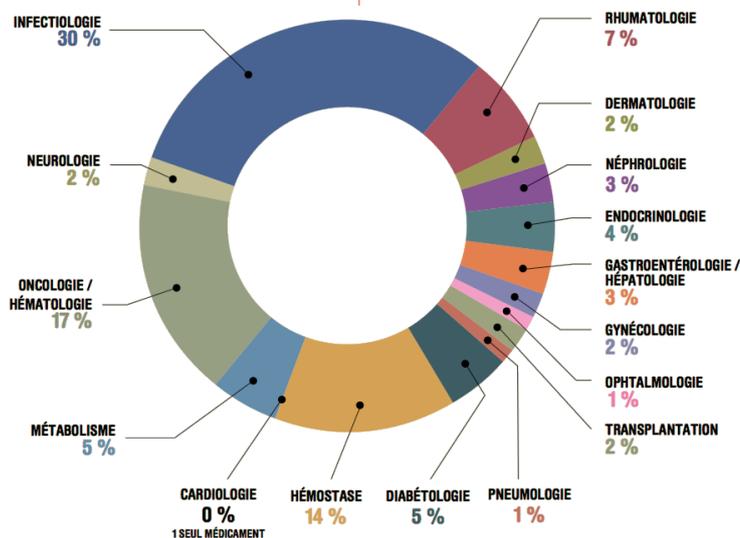
Les nouveaux médicaments seront-ils tous issus du vivant ?

LES 168 BIOMÉDICAMENTS COMMERCIALISÉS EN FRANCE RECOUVRENT 16 AIRES THÉRAPEUTIQUES

173

C'est le nombre de biomédicaments commercialisés en France¹

- dont
- 35 % de vaccins
 - 17 % d'anticorps monoclonaux
 - 9 % de facteurs de croissance
 - 9 % d'hormones
 - 8 % d'enzymes



20%

C'est la part des médicaments issus du vivant²

80%

de la chimie

826

C'est le nombre de biomédicaments en développement³

325 M

C'est le nombre de patients dans le monde ayant déjà bénéficié de ces « nouveaux » médicaments, issus de la biotechnologie⁴

Source : Étude Biomédicaments. Comité biotechnologies du Leem. 2014. www.leem.org

© LEEEM - LE 100 QUESTIONS - 2015

Figure 4: Etats des lieux sur les biomédicaments en 2015⁷

Ces biomédicaments commercialisés en France touchent plus de 16 aires thérapeutiques avec un chiffre d'affaire total d'environ 5,5 milliards d'euros et on estime qu'il y a plus de 800 nouveaux produits en développement.

Avec tout ceci mis en perspective, il va sans dire que les biotechnologies ont lancé une vraie révolution au sein du domaine pharmaceutique et de la santé. On va notamment étudier les débuts de l'histoire des biotechnologies et voir quelques-uns de ces traitements que l'on peut couramment voir de nos jours en pharmacie de ville.

I. Histoires des biotechnologies

Même si le recours à des techniques remonte au moins à l'Antiquité, le terme de biotechnologie lui n'apparaît que pour la première fois en 1919 dans les travaux de l'ingénieur Hongrois Károly EREKY, il désigne déjà l'utilisation de la matière vivante pour la production de biens et de services⁸.

Mais bien qu'apparaissant au début du XX^e siècle, l'Homme utilisait depuis des millénaires certains procédés biotechnologiques sans connaître ni comprendre les tenants et aboutissants.

Ainsi sans connaître les principes de la fermentation il produisait du fromage, du pain, du vin et faisait de l'élevage sélectif de bétails et de culture de plante sans connaître les principes de la génétique.

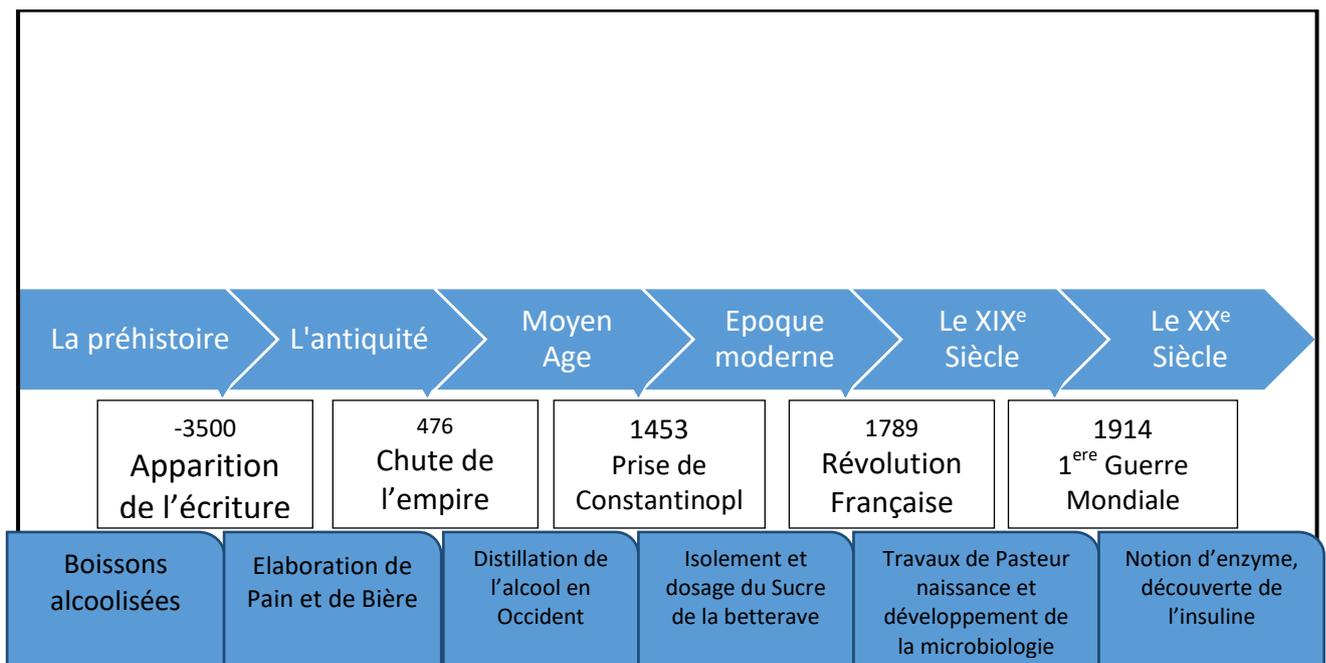


Figure 5 : Frise chronologique présentant les prémices des Biotechnologies

a) Les prémices des biotechnologies

Ce sont les biotechnologies dites « traditionnelle » ou « classique », qui ne venaient d'aucune connaissance théorique mais plutôt de utilisation empirique.

On estime que c'est l'ajout de sel ou de sucre pour assurer la conservation des aliments qui est probablement à la base de la découverte de la fermentation. Or pour eux cela était purement magique et non scientifique.

Cette période durera jusqu'aux découvertes de Pasteur au milieu du XIX^e siècle.

b) Biotechnologies intermédiaire (XIX^e siècle)

C'est la période de Pasteur et de ses successeurs, où sont découverts et étudiés les micro-organismes. Vient alors une nouvelle discipline : **la microbiologie**.

- **1822 -1895** : Travaux de Pasteur.

Identification de microorganismes responsables des fermentations alcoolique et lactique. En 1863 découverte d'une méthode qui par le chauffage à une température donnée suffit à inactiver les microorganismes sans en dénaturer le goût : c'est la **Pasteurisation**.

Vaccination contre le charbon et la rage

- **1876** : F. KÜHNE, physiologiste allemand, propose le terme **d'enzyme** pour désigner les "ferments inorganisés".
- **1887** : Mise au point de la boîte de **Petri**, milieu de culture pour les bactéries le plus utilisé encore de nos jours, par le bactériologiste du même nom.
- **1894** : Production du premier enzyme industriel : la **takadiastase** une amylase fongique.
- **1897** : Travaux de BÜCHNER sur les levures et extraction de la **Zymase**.

Toutes ces découvertes majeures au cours du XIXe siècle ont permis de mieux comprendre cette discipline et va donner lieu à de nouveaux procédés et de nouvelles recherches sur le sujet.

c) **Biotechnologies modernes (XX^e siècle)**

C'est au début de cette période qu'on évoque enfin la notion de **biotechnologie** mais aussi les notions d'enzymes (zymase) et de coenzymes, de vitamines, de gènes, d'ADN.

Les biotechnologies modernes reposent sur une accumulation des connaissances théoriques (biochimie, biologie cellulaire et moléculaire) et sur des applications de plus en plus maîtrisées. La naissance de la Biotechnologie moderne est associée au développement du génie génétique et des procédés de fabrication de la pénicilline à l'échelle industrielle.

- **En 1921** : Découverte de l'insuline par BANTING et BEST et dès les années suivantes production d'insuline par méthode extractive.

Mais c'est durant la Seconde Guerre Mondiale, où la demande en antibiotiques était très abondante, que la production en masse de la pénicilline à l'aide de méthodes de fermentation fut élaborée par des ingénieurs en chimie et des microbiologistes.

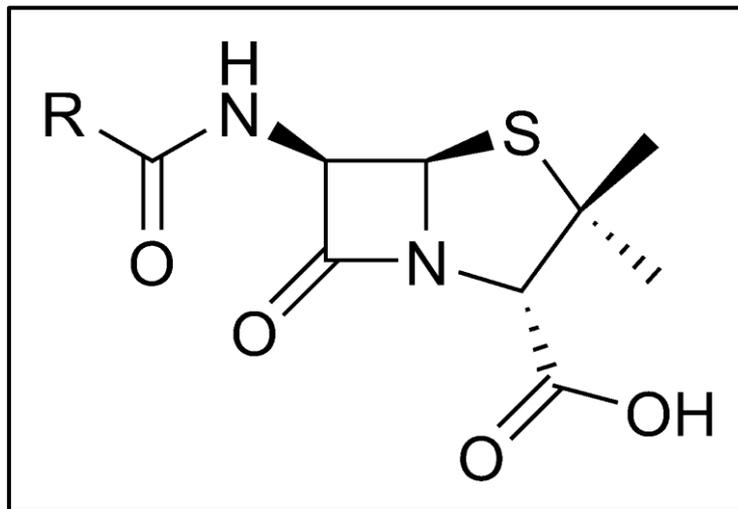


Figure 6 : Formule général d'une pénicilline. (Pénicilline G : R= Φ -CH₂)

- Découverte en **1928** par Alexander Flemming, la **pénicilline G** ne fut purifiée que plus tard autour des années **1940** et produite en masse grâce aux travaux de H. FLOREY, E. CHAIN, N. HEATLEY
- De **1972 à 1974**, création des premiers Organismes génétiquement modifiés (OGM) par Paul BERG et son équipe en réalisant la première molécule D'ADN recombinant.
- En **1979**, obtention pour la première fois de premier micro-organisme génétiquement modifié d'intérêt industrielle pour la production d'insuline, de l'hormone de croissance et d'interféron (1980) par l'entreprise Genentech.
- En **1981**, première souris transgénique.
- En **1983**, première plante transgénique et élaboration de la PCR (Polymerase Chain Reaction) qui permet de copier de manière importante une molécule d'ADN.

Grâce à ces progrès, les biotechnologies permettent de produire aujourd'hui à grande échelle des hormones, des vaccins, des facteurs de coagulation du sang et des enzymes.

d) Biotechnologies de nos jours

Comment obtient-on un biomédicament ?

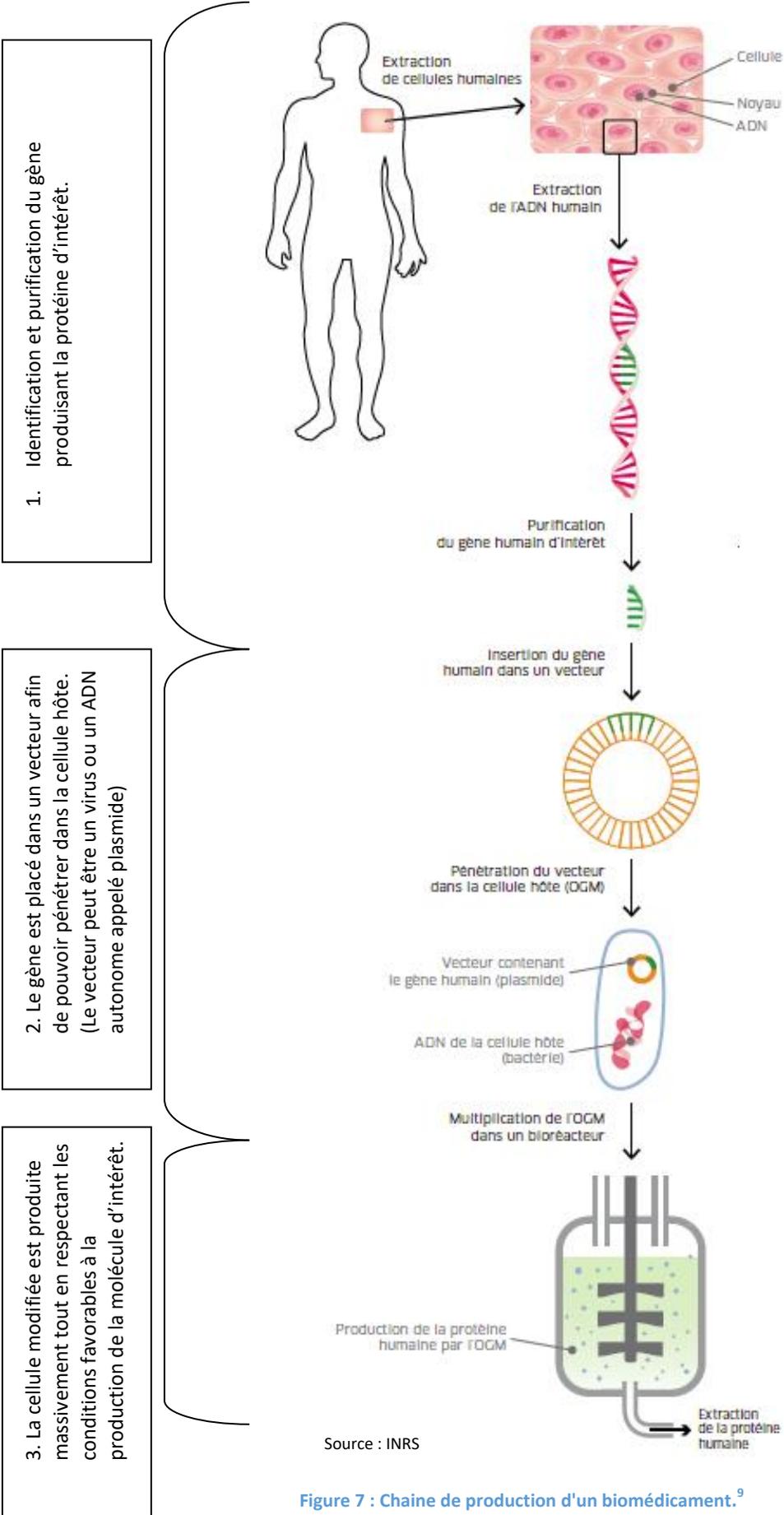


Figure 7 : Chaîne de production d'un biomédicament.⁹

Les biotechnologies modernes ont encore beaucoup à apporter pour lutter contre les maladies à venir. Mais avec le séquençage complet du génome humain depuis l'an 2000, on entre dans une nouvelle aire où les expérimentations portent entre autre sur les thérapies géniques.

Cependant, cela pose évidemment des soucis, notamment au niveau de l'éthique de ces expériences, du point de vue de la légalité et toujours sur les brevets pour protéger et encourager la recherche sur les biotechnologies.

II. Réglementation des médicaments issus des biotechnologies

La seule autorité au niveau national à pouvoir accorder l'autorisation de mise sur le marché (AMM) est l'agence nationale du médicament et produit de santé (ANSM). Elle peut néanmoins être accordée par l'Agence européenne du médicament (EMA) via d'autres procédures conformément aux règles européennes.

Les médicaments issus des biotechnologies font obligatoirement l'objet d'une AMM accordée par la commission européenne après avis de l'EMA conformément à la directive 2011/83.

Les contrôles mis en œuvre pour s'assurer de la qualité de ce type de produits nécessitent de multiples méthodes adaptées qui sont uniquement mis en place par les laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL) disposant de la technicité, de l'expérience et de l'équipement nécessaire.

1- Demande d'Autorisation de mise sur le marché (AMM)

Il existe 4 procédures différentes pour la demande d'AMM

- La **procédure nationale** qui vise à obtenir l'AMM dans un seul Etat membre(EM) de l'Union européenne.
- La **procédure centralisée** : qui vise à obtenir l'AMM directement dans tous les EM de l'Union européenne en passant par l'EMA. (Obligatoire pour les médicaments issus des biotechnologies, du VIH, orphelins, diabète)
- La **procédure décentralisée** qui vise à obtenir une AMM simultanément dans plusieurs EM, en l'absence d'AMM préexistante en Europe. Un des EM est choisi par le demandeur en tant qu'état membre de référence.
- La **procédure de reconnaissance mutuelle** qui permet d'obtenir l'AMM dans plusieurs EM dès lors que l'AMM a déjà été obtenu dans un EM¹⁰.

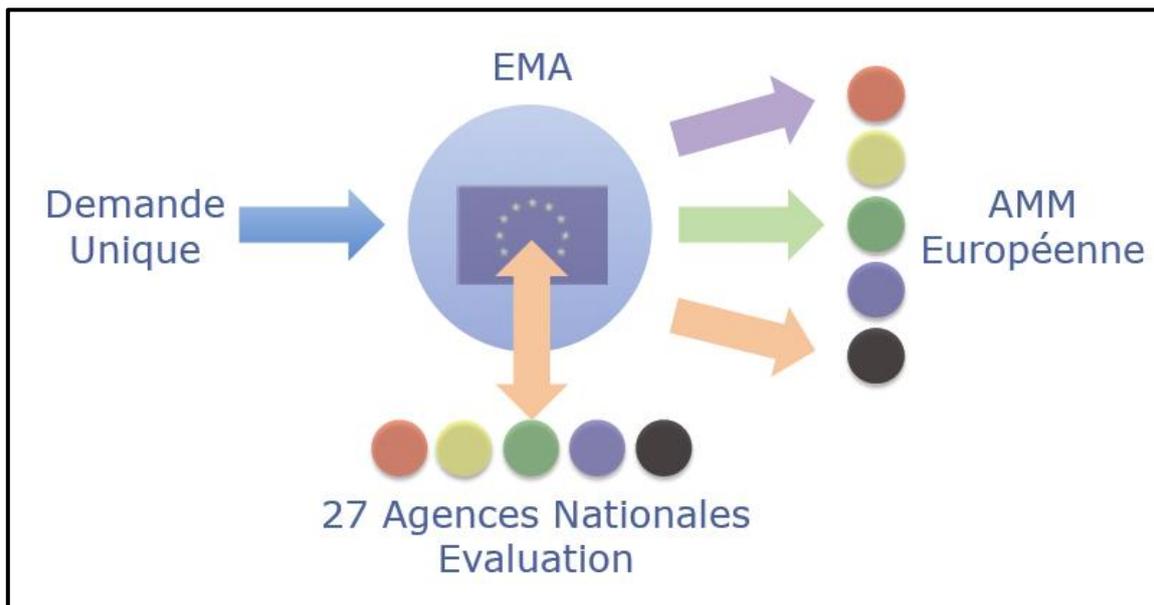


Figure 8 : Demande centralisée d'AMM à l'Agence Européenne du médicament¹¹

2- Brevet sur le vivant

Chronologie¹² :

- **1873** : Louis Pasteur obtient un brevet sur des levures utilisées en brasserie, cependant le brevet porte sur la procédure et non sur l'organisme en lui-même.
- **1973** : La convention de Munich exclut des brevets européens toute forme de vie.
- **1980** : Premier brevet, aux États-Unis, sur un micro-organisme génétiquement modifié : une bactérie capable de dégrader les hydrocarbures.
- **1982** : Premier brevet européen sur un micro-organisme génétiquement modifié.
- **1985** : Premier brevet, aux États-Unis, sur un végétal génétiquement modifié : un maïs.
- **1988** : Premier brevet, aux États-Unis, sur un mammifère : une souris génétiquement modifiée.
- **1995** : En signant les accords de Marrakech, les pays membres du G.A.T.T. (prédécesseur de l'actuelle Organisation mondiale du commerce) s'engagent à adopter un système de protection des inventions biotechnologiques : brevet ou système « *sui generis* ».
- **1998** : Adoption par le Parlement européen de la directive 98/44 qui entérine le principe de brevet sur les gènes.
- **1999** : Premier brevet, aux États-Unis, sur des séquences partielles de gènes humains.
- **2001** : L'Office européen des brevets déclenche une polémique en délivrant à la société américaine Myriad Genetic un brevet lui conférant un monopole sur le dépistage du cancer du sein.
- **2003** : La demande de brevet sur une séquence génétique du virus du SRAS, déposée par le Michael Smith Genome Sciences Centre qui l'avait identifié, sème la consternation dans la communauté scientifique.

- 2005 : Une douzaine de demandes de brevets sont déposés par Monsanto à l'O.M.P.I. sur les méthodes de sélection, d'élevage, de reproduction des porcs et sur la séquence génétique impliquée dans leur croissance.

De nos jours les organismes, plantes, animaux, gènes et les processus pouvant les impliquer sont considérés brevetables dans de nombreux pays.

D'après la Directive 98/44/CE du 6 juillet 1998, relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques, des brevets sur le vivant peuvent être obtenue sur :

- une matière biologique isolée de son environnement naturel ou produite à l'aide d'un procédé technique peut être l'objet d'une invention, même lorsqu'elle préexistait à l'état naturel.
- les procédés microbiologiques et les produits des procédés microbiologiques, à la condition qu'ils ne soient pas des variétés végétales ou animales.
- les revendications dirigées vers les plantes, les variétés n'étant pas individuellement revendiquées.
- les cellules de plantes en tant que telles, que la technologie permet de cultiver comme des bactéries et des levures : elles doivent être traitées comme les micro-organismes et ne peuvent pas être considérées comme tombant sous la définition d'une plante ou d'une variété de plante.
- les produits et méthodes pouvant être classés comme outils de recherche (PCR, polymérases, etc.)¹³.

Cependant comme toutes les autres inventions, il faudra remplir les conditions de brevetabilité qui sont : nouveauté, inventivité, utilité.

Ainsi que l'article 5 et l'article 6 qui posent les limites en indiquant que le corps humain dans son intégralité ainsi que les procédés de clonage ou de modification génétique ne peuvent être brevetable.

3- Les Biosimilaires

Définition :

« Un médicament biosimilaire est un médicament 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 pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire (article L.5121-1 15° du code de la santé publique). »¹⁴

Lorsqu'un médicament issu des biotechnologies arrive à la fin de la durée de son brevet et tombe dans le domaine public il peut être copié ou contrairement aux génériques ou il s'agit de synthèse chimique qui peut être facilement reproduite à l'identique ici la production biologique est complexe et s'appuie sur des cellules ou des organismes vivants.

C'est pourquoi on parle de médicament biosimilaire qui est similaire à un médicament biologique de référence. En raison de la variabilité biologique de ces sources de production, des différences de fabrication sont inévitables et elles peuvent impacter les propriétés cliniques des produits.

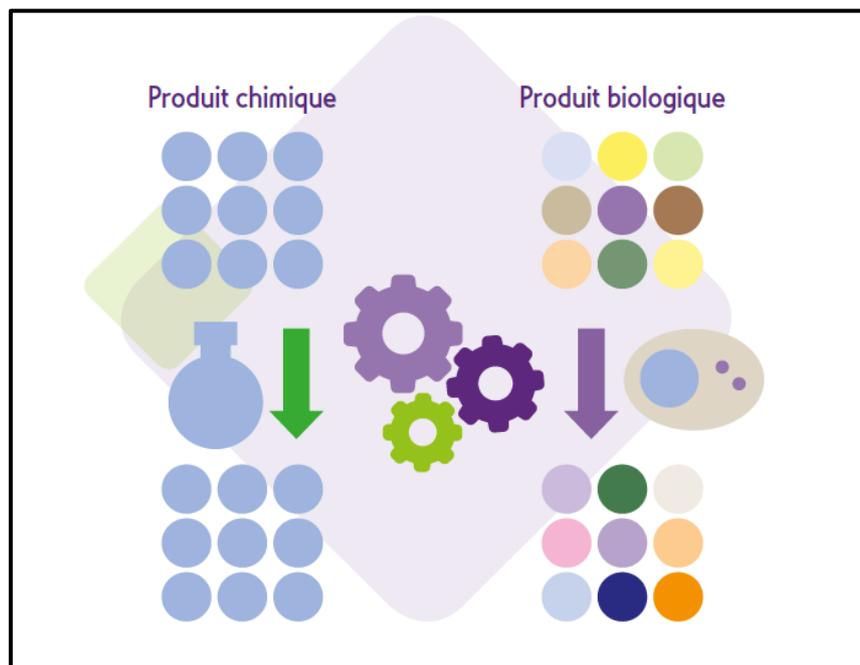


Figure 9 : Différence entre l'obtention homogène de molécule par synthèse chimique et l'obtention mixte par système biologique.¹⁵

Les biosimilaires peuvent être semblables au produit de référence mais pas totalement identiques, ce qui fait que le principe de substitution ne peut s'appliquer ici. C'est aussi pour cela que le dossier pour la demande d'AMM, bien qu'alléger, reste important car il ne s'agit pas seulement d'avoir la même composition quantitative et qualitative ainsi que de démontrer la bioéquivalence comme pour un générique.

Pour pouvoir mettre un biosimilaire sur le marché, il faut une étude comparative des propriétés physico-chimiques et biologiques (qualité), pharmacodynamiques, toxicologiques (sécurité) mais aussi cliniques (efficacité et tolérance) vis-à-vis du médicament biologique de référence.¹⁶

	Générique	Biosimilaire
CMC* - information standard	●	●
CMC* - comparabilité		●
Données non-cliniques		●
Bioéquivalence clinique	☾	●
Efficacité clinique		●
Sécurité clinique		●

Figure 10 : Données requises pour l'évaluation d'un médicament générique et un médicament biosimilaire

*CMC: Chemistry manufacturing and control (Fabrication chimique et control)

Comme on a pu le voir précédemment, on ne peut pas substituer un médicament biologique de référence par un biosimilaire. Mais alors quels intérêts ont les biosimilaires ?

En fait il y'a un double intérêt¹⁷ :

- du point de vue santé publique, ça facilite l'accès aux soins en limitant les tensions d'approvisionnement et les risques ruptures de stocks. Ce qui garantit aux patients l'accès à leurs traitements.
- du point de vue économique, ça stimule la concurrence et induit une baisse des prix des médicaments tout en garantissant la sécurité et la qualité des traitements.

Même si on ne peut pas substituer il existe la notion d'interchangeabilité.

Les médecins peuvent, avec l'accord du patient, changer un médicament biologique par un autre figurant sur la liste des médicaments biosimilaires.

Les conditions nécessaires sont :

- bien informer le patient et recueillir son accord ;
- assurer une surveillance clinique appropriée lors du traitement ;
- assurer une traçabilité dans le dossier médical du patient.

Voilà pourquoi la notion de biosimilaire est apparue en 2004, pour permettre un meilleur contrôle de ces médicaments issus des biotechnologies, pour favoriser leur apparition sur le marché pour des raisons économiques en promouvant une concurrence et en poussant à la recherche dans le domaine de la santé et du médicament.

III. Les différents médicaments issus des biotechnologies

1- Les vaccins

Pour rappel, la vaccination est apparue en 1798 grâce à Edward Jenner¹⁸ qui mit au point la vaccine un des seuls moyens de contrer le fléau de la variole. De ce procédé dérive la vaccination qui consiste en l'inoculation d'un agent présentant une action pathogène envers l'organisme et dont l'objectif est de prévenir l'apparition d'une maladie.

Plusieurs types de vaccins sont actuellement utilisés : vivants atténués, inactivés et les fractions antigéniques.

Le développement et la mise sur le marché d'un vaccin est un processus long et complexe, il peut y avoir parfois plus de 15 ans de recherche et développement avant la sortie du vaccin sur le marché.

Ensuite la fabrication prend entre 6 à 22 mois et 70% du temps de production d'un vaccin est consacré au contrôle qualité afin de s'assurer que les lots de vaccins fabriqués sont strictement conformes.

Cela peut donc expliquer les pénuries parfois rencontrées en officine.

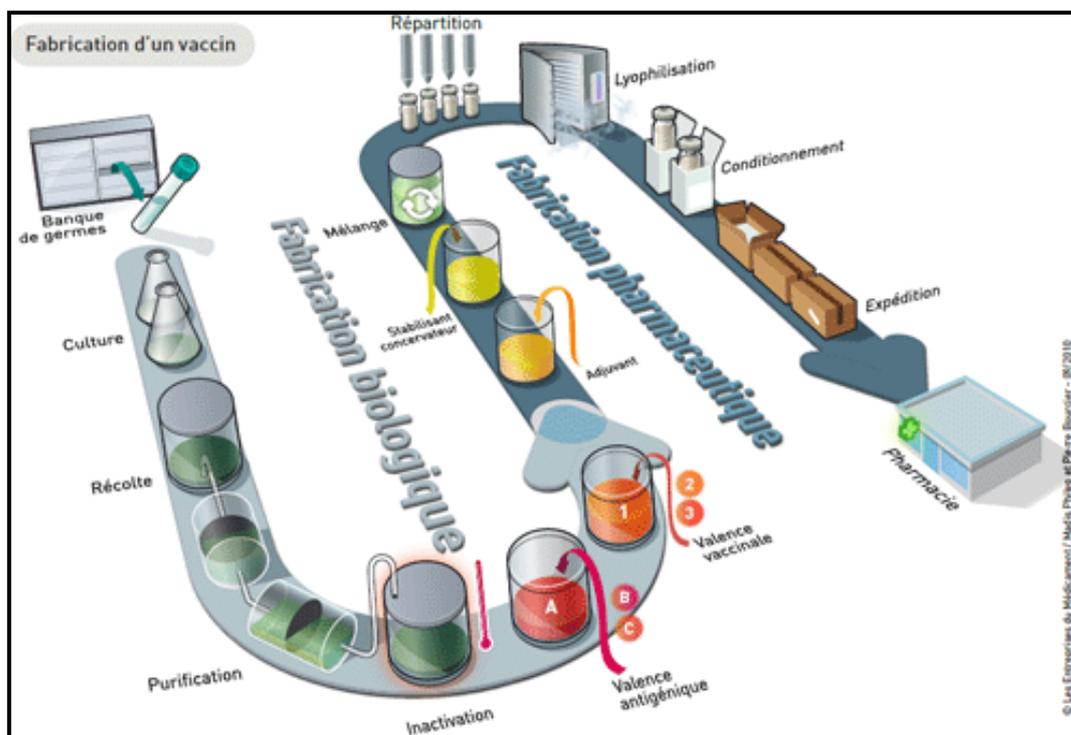


Figure 11: Schéma sur le processus de fabrication d'un vaccin¹⁹

En France pour l'ensemble de la population générale il existe des vaccins obligatoires²⁰ qui sont :

- le vaccin antidiphtérique,
- le vaccin antitétanique,
- le vaccin antipoliomyélitique,
- le vaccin anti-amaril, pour la Guyane uniquement.

Mais il y a aussi les vaccins recommandés²¹ :

- le vaccin antituberculeux
- le vaccin anticoquelucheux
- le vaccin anti-ourlien
- le vaccin anti-rougeoleux
- le vaccin anti-rubéoleux
- le vaccin anti-hépatite B
- le vaccin anti-Haemophilus influenzae b
- le vaccin anti-pneumococcique
- le vaccin anti-méningocoque C

Pour une population ciblée :

- le vaccin anti-papillomavirus (HPV)
- le vaccin antigrippal

Cependant, dès le 1er janvier 2018, 11 vaccins seront obligatoires pour les enfants de moins de 2 ans. Ce sont les 3 vaccins déjà obligatoires et 8 vaccins actuellement recommandés (Vaccins contre la coqueluche, la rougeole, les oreillons, la rubéole, Haemophilus influenzae b, l'hépatite B, le pneumocoque et le méningocoque C).

En théorie cela rajoute une obligation pour l'entrée en collectivité (crèche, école), mais en pratique avec les (poly)valences des vaccins et d'expérience à l'officine les pédiatres prescrivent et vaccinent déjà ces pathologies.

Si bien que le calendrier vaccinal ci-dessous est suivi pour tous les nouveaux nés, mélangeant les vaccins obligatoires et recommandés. La plupart des parents comprennent que cela reste le meilleur moyen de protéger contre ces pathologies graves.

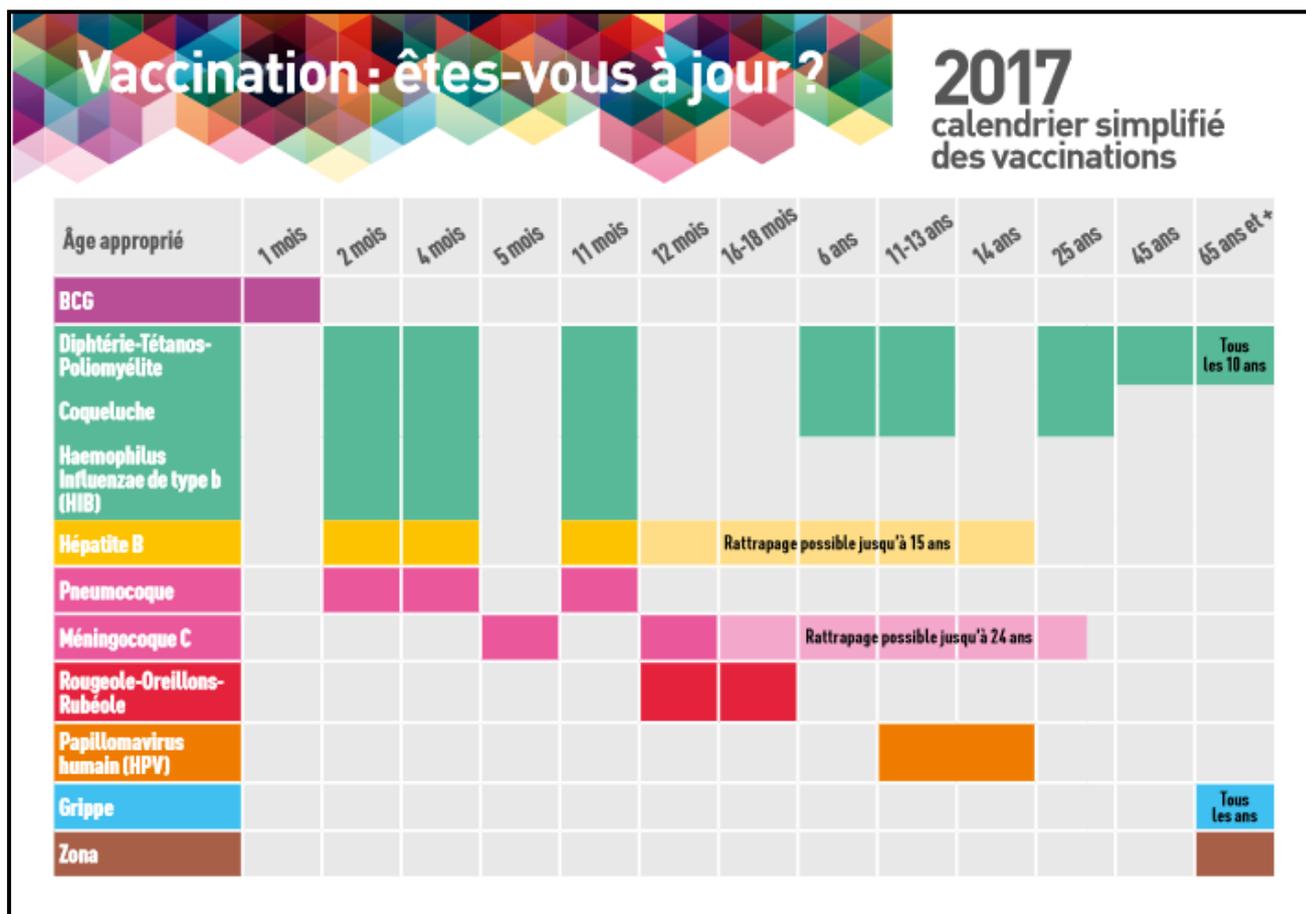


Figure 12 : Calendrier vaccinal²²

On va aborder les différents vaccins présents à l'officine par pathologie ou agent responsable²³. Les informations sont récupérées en grande partie de <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou du Vidal et donc directement du RCP des médicaments quand les informations concernant les cellules hôtes utilisées sont inscrites.²⁴

A. La tuberculose :

- **BCG SSI®**

Composition : BCG (Bacilles de Calmette-Guérin), *Mycobacterium bovis* souche danoise 1331.

Ce vaccin **vivant atténué** est préparé à partir d'une souche de bacille tuberculeux bovin, *Mycobacterium bovis*, qui a perdu sa virulence sur l'homme après culture sur milieux spéciaux durant de nombreux cycles de reproduction.

Ce bacille proche de *Mycobacterium tuberculosis*, responsable de la tuberculose humaine, confère une antigénicité croisée suffisamment forte pour protéger l'homme.

B. La diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (dTP)

- **Revaxis®**

Composition : Anatoxine diphtérique, Anatoxine tétanique, Virus poliomyélitique (inactivé) : Type 1 (souche Mahoney), Type 2 (souche MEF-1) Type 3 (souche Saukett) cultivées sur cellules VERO (Abréviation de « Verda Reno » en esperanto, c'est une lignée obtenue par des cellules épithéliales de rein extraites d'un singe vert africain)

dTP : vaccin avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique

C. La diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et la coqueluche

→ Enfants (valences DTCaP) :

- **Infanrix Tetra®**

Composition : Anatoxine diphtérique, Anatoxine tétanique, Antigènes de *Bordetella pertussis*: Anatoxine pertussique, Hémagglutinine filamenteuse, Pertactine, Virus poliomyélitique (inactivé) : Type 1 (souche Mahoney), Type 2 (souche MEF-1) Type 3 (souche Saukett) cultivées sur cellules VERO.

- **Tétravac-acellulaire®**

Composition : Anatoxine diphtérique, Anatoxine tétanique, Antigènes de *Bordetella pertussis*: Anatoxine pertussique, Hémagglutinine filamenteuse, Pertactine, Virus poliomyélitique (inactivé) : Type 1 (souche Mahoney), Type 2 (souche MEF-1) Type 3 (souche Saukett) cultivées sur cellules VERO.

→ Adolescents et adultes (valences dTcaP, à teneur réduite en antigènes) :

- **Boostrixtetra®**

Composition : Anatoxine diphtérique, Anatoxine tétanique, Antigènes de *Bordetella pertussis*: Anatoxine pertussique, Hémagglutinine filamenteuse, Pertactine, Virus poliomyélitique (inactivé) : Type 1 (souche Mahoney), Type 2 (souche MEF-1) Type 3 (souche Saukett) cultivées sur cellules VERO.

- **Repevax®**

Composition : Anatoxine diphtérique, Anatoxine tétanique, Antigènes de *Bordetella pertussis*: Anatoxine pertussique, Hémagglutinine filamenteuse, Pertactine, *Fimbriae*

types 2 + 3, Virus poliomyélique (inactivé) : Type 1 (souche Mahoney), Type 2 (souche MEF-1) Type 3 (souche Saukett) cultivées sur cellules VERO.

DTP : vaccin avec une dose normale d'anatoxine diphtérique

Ca : vaccin contre la coqueluche acellulaire

ca : vaccin contre la coqueluche acellulaire avec une dose réduite d'antigènes coquelucheux

D. La diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, et *Hæmophilus influenzae b* (DTCaP-Hib)

- **Infanrix Quinta[®]**

Composition : Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b (conjugué à la protéine tétanique), Anatoxine diphtérique, Anatoxine tétanique, Antigènes de *Bordetella pertussis*: Anatoxine pertussique, Hémagglutinine filamenteuse, Pertactine, *Fimbriae* types 2 + 3 et Virus poliomyélique (inactivé) : Type 1 (souche Mahoney), Type 2 (souche MEF-1) Type 3 (souche Saukett) cultivées sur cellules VERO.

- **Pentavac[®]**

Composition : Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b (conjugué à la protéine tétanique), Anatoxine diphtérique, Anatoxine tétanique, Antigènes de *Bordetella pertussis*: Anatoxine pertussique, Hémagglutinine filamenteuse, Pertactine et Virus poliomyélique (inactivé) : Type 1 (souche Mahoney), Type 2 (souche MEF-1) Type 3 (souche Saukett) cultivées sur cellules VERO.

Hib : *Hæmophilus influenzae* de type b

E. La diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, *Hæmophilus influenzae b* et hépatite B (DTCaP-Hib-HepB)

- **Infanrix Hexa[®]**

Composition : Antigène de surface du virus de l'hépatite B produite par des levures *Saccharomyces cerevisiae*, Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b (conjugué à la protéine tétanique), Anatoxine diphtérique, Anatoxine tétanique, Antigènes de *Bordetella pertussis*: Anatoxine pertussique, Hémagglutinine filamenteuse, Pertactine et Virus poliomyélique (inactivé) : Type 1 (souche Mahoney), Type 2 (souche MEF-1) Type 3 (souche Saukett) cultivées sur cellules VERO.

- **Hexyon®**

Composition : Antigène de surface du virus de l'hépatite B (obtenu avec des cellules de levure *Hansenula polymorpha* par ADN recombinant), Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b (conjugué à la protéine tétanique), Anatoxine diphtérique, Anatoxine tétanique, Antigènes de *Bordetella pertussis*: Anatoxine pertussique, Hémagglutinine filamenteuse, Pertactine et Virus poliomyélitique (inactivé) : Type 1 (souche Mahoney), Type 2 (souche MEF-1) Type 3 (souche Saukett) cultivées sur cellules VERO.

F. La fièvre jaune

- **Stamaril®**

Composition : Virus (vivant, atténué) de la fièvre jaune souche 17D-204 produit sur embryons de poulet.

G. La grippe saisonnière

- **Immugrip®**

Composition : Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté produit sur embryons de poulet.

- **Influvac®**

Composition : Vaccin grippal inactivé à antigènes de surface produit sur embryons de poulet.

- **Vaxigrip®**

Composition : Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté produit sur embryons de poulet.

- **Fluarixtetra®**

Composition : Vaccin grippal inactivé à virion fragmenté produit sur embryons de poulet.

Le Fluarixtetra se distingue des vaccins grippaux trivalents par l'ajout d'une seconde souche B.

H. Haemophilus influenzae b (Hib)

- **Act-Hib®**

Composition : Polyoside d'*Haemophilus influenzae* type b (conjugué à la protéine tétanique).

I. Hépatite A

→ Enfants (12 mois à 15 ans) :

- **Havrix® 720**

Composition : Virus inactivé de l'hépatite A, souche HM 175, produit sur lignée MRC-5 (cellules diploïdes humaines dérivé de fibroblaste embryonnaire).

- **Avaxim® 80 U**

Composition : Virus inactivé de l'hépatite A, souche GBM, produit sur lignée MRC-5.

→ Adolescents et adultes (à partir de 16 ans) :

- **Avaxim® 160 U / Havrix® 1440**

Composition : Virus inactivé de l'hépatite A, souche GBM, produit sur lignée MRC-5.

- **Vaqtia 50 U® à partir de 18 ans**

Composition : Virus inactivé de l'hépatite A, souche CR326F, produit sur lignée MRC-5.

J. Hépatite B (VHB)

→ Enfants :

- **Engerix® B10 µg**

Composition : Antigène de surface du virus de l'hépatite B (produit sur des cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae* par ADN recombinant).

- **HBVaxpro 5 µg[®]**

Composition : Antigène de surface du virus de l'hépatite B (produit sur des cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae* par ADN recombinant).

- **Genhevac B Pasteur 20 µg[®]**

Composition : Antigène de surface du virus de l'hépatite B (protéines S et pré S₂) obtenu sur lignée cellulaire CHO (Chinese hamster ovary : lignée cellulaire issue d'ovaires de hamster de Chine)

Production de protéine recombinante : **Exemple de production du GenHevac B:**

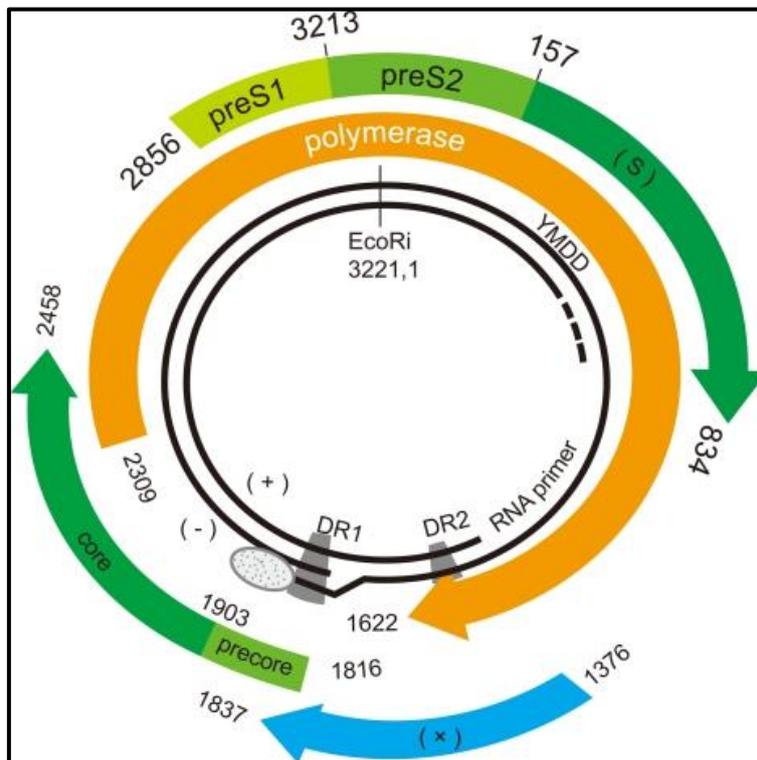


Figure 13 : Structure du virus de l'hépatite B.²⁵

1. Obtention du vecteur recombinant

On va tout d'abord isoler le gène codant les protéines S et pré S₂ porteur de l'information qui nous intéresse. Puis on l'introduit dans un vecteur ici le plasmide d'*Escherichia coli* (pBR 322).

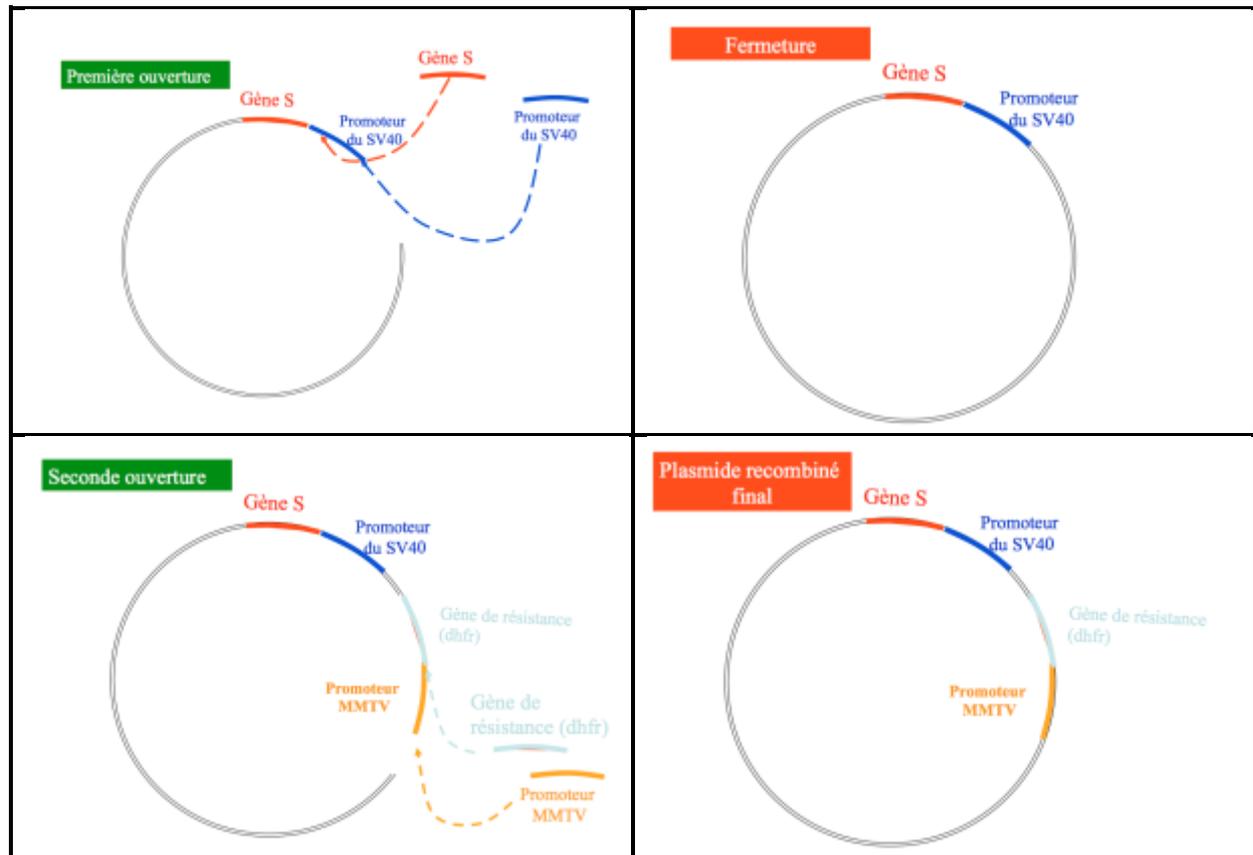


Figure 14 : Obtention du plasmide d'intérêt.

On rajoute des gènes promoteur et régulateur du virus SV40. Puis on insère le gène de résistance dhfr (dihydrofolate réductase) pour marquer les cellules transfectées avec succès et de nouveau promoteur du virus MMTV et séquences régulatrices du SV40.

Le plasmide recombinant ainsi constitué comprend :

- le plasmide d'origine
- le gène S
- le gène de résistance dhfr
- le promoteur et séquences activatrices du SV40
- le promoteur du MMTV (Mouse mammary tumor virus).

2. Transfert dans les cellules qui vont exprimer le gène

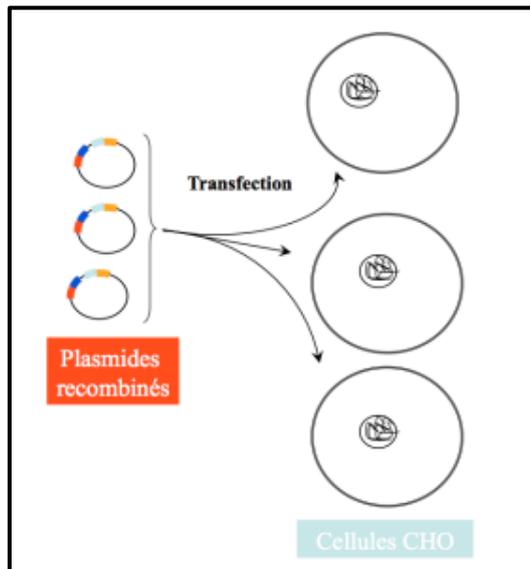


Figure 15: Transfert du plasmide dans des cellules CHO

Transfection du plasmide dans des cellules de lignée CHO. On traite par méthotrexate et seulement les cellules ayant intégré le plasmide vont survivre grâce au gène dhfr.

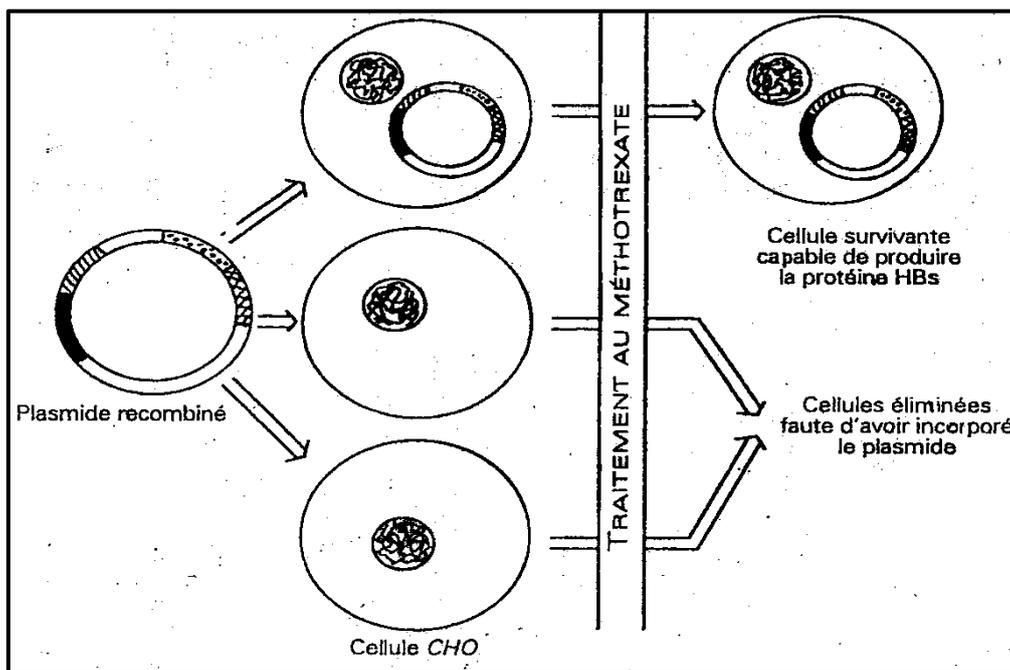


Figure 16 : Tri des cellules ayant intégré le plasmide.

On tri ensuite les cellules grâce au méthotrexate, les cellules survivantes sont celles capable de produire les protéines HBs.

GenHevac B	Engerix et HB Vax
- Protéine HBs avec séquence pré-S2	- Protéine HBs sans séquence pré-S2
- Production par cellules de lignée CHO	- Production par cellules de levure (<i>Saccharomyces cerevisiae</i>)
- HBs glycosylée	- HBs non glycosylée
- Excrétion des protéines par les cellules	- Protéines non excrétées broyage indispensable

Figure 17 : Quelques différences entre les vaccins de l'hépatite B.

→ Adolescents et adultes :

- Engerix® B20 µg (à partir de 16 ans) /HBVaxpro® 10 µg (≥16 ans) / Genhevac B Pasteur 20 µg®
- HBVaxpro 40 µg®

K. L'hépatite A et B

- **Twinrix® Enfant (entre 1 et 15 ans)**

Composition : Virus inactivé de l'hépatite A, produit sur lignée MRC-5 et Antigène de surface du virus de l'hépatite B (produit sur des cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae* par ADN recombinant).

- **Twinrix® Adulte (à partir de 16 ans)**

Composition : Antigène de surface du virus de l'hépatite B (produit sur des cellules de levure *Saccharomyces cerevisiae* par ADN recombinant).

L. Leptospirose

- **Spirolept®**

Composition : *Leptospira icterohaemorrhagiae* inactivé.

M. Méningocoque A & C

- **Vaccin Méningococcique A+C® (non conjugué) (dès 2 ans)**

Composition : Polyoside de *Neisseria meningitidis* groupe A, Polyoside de *Neisseria meningitidis* groupe C.

N. Méningocoque A, C, Y, W135

- **Nimenrix® (conjugué) (dès 1 an)**

Composition : Polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe A, Polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe C, Polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe W-135, Polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe Y.

- **Menveo® (conjugué) (dès 2 ans)**

Composition : Polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe A, Polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe C, Polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe W-135, Polyoside de *Neisseria meningitidis* de groupe Y, tous conjugués à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae*.

O. Méningocoque C (MnC)

→ (dès 1an)

- **Menjugate®**

Composition : Oligoside de *Neisseria meningitidis* groupe C, conjugué à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae*.

- **Neisvac® (vaccins conjugué)**

Composition : Oligoside de *Neisseria meningitidis* groupe C, conjugué à l'anatoxine tétanique.

P. Méningocoque B

- **Bexsero®**

Composition : Protéine de fusion recombinante de *Neisseria meningitidis* groupe B 1, 2, 3; Protéine recombinant de *Neisseria meningitidis* groupe B 1, 2, 3; Protéine de fusion recombinant de *Neisseria meningitidis* groupe B 1, 2, 3 (produites par *Escherichia coli*) ; Vésicules de membrane externe (OMV) de *Neisseria meningitidis* groupe B, souche NZ98/254.

Q. Papillomavirus humains (HPV)

- **Cervarix® (vaccin bivalent)**

Composition : Protéine L1 de *Papillomavirus Humain* de type 16 et type 18. Produites par les cellules Hi-5 Rix4446 dérivées de *Trichoplusia ni* à l'aide du Baculovirus.

- **Gardasil® (vaccin quadrivalent)**

Composition : Protéine L1 de *Papillomavirus Humain* de type 6, 11, 16 et type 18. Produites sur des levures *Saccharomyces cerevisiae* CANADE 3C-5 [souche 1895].

R. Pneumocoque (PnC)

- **Prevenar 13® (conjugé)**

Composition : Polyoside pneumococciques : 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F. Conjugués à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae*.

- **Pneumo 23® (non conjugué)**

- **Pneumovax**

Composition : 23 sérotypes pneumococciques polyosidiques : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19F, 19A, 20, 22F, 23F, 33F.

S. Poliomyélite

- **Imovax Polio®**

Composition : Virus poliomyélitique (inactivé) : Type 1 (souche Mahoney), Type 2 (souche MEF-1) Type 3 (souche Saukett) cultivées sur cellules VERO.

T. Rage

- **Vaccin rabique Pasteur®**

Composition : Virus inactivé de la rage, souche WISTAR Rabies PM/WI38 1503-3M, produit sur des cellules VERO.

- **Rabipur®**

Composition : Virus inactivé de la rage, souche Flury LEP, produit sur des cellules purifiées d'embryon de poulet.

U. Rougeole

- **Rouvax®**

Composition : Virus vivant atténué de la rougeole. Souche Schwarz cultivé sur cellules primaires d'embryons de poulet.

V. Rougeole, oreillons, rubéole (ROR)

- **M-M-RVaxPro®**

Composition : Virus vivant atténué de la rougeole souche Edmonston, Virus vivant atténué des oreillons souche Jeryl Lynn™ (niveau B) qui sont produits sur cellules d'embryon de poulet. Virus vivant atténué de la rubéole souche Wistar RA 27/3, produit sur fibroblastes de poumon diploïdes humains WI-38.

- **Priorix®**

Composition : Virus vivant atténué de la rougeole (souche Schwarz), Virus vivant atténué des oreillons (souche RIT 4385 dérivée de la souche Jeryl Lynn) produits sur cellules d'embryon de poulet. Virus vivant atténué de la rubéole (souche Wistar RA 27/3) produit sur lignée MRC-5.

W. Tétanos

- **Vaccin tétanique Pasteur®**

Composition : Anatoxine tétanique

X. Typhoïde

- **Typhim Vi®**

Composition : Polyosides de Salmonella typhi (souche Ty2)

- **Typherix®**

Composition : Polyosides Vi de Salmonella typhi (souche Ty2)

Y. Typhoïde et Hépatite A

- **Tyavax®**

Composition : Virus inactivé de l'hépatite A, souche GBM, produit sur lignée MRC-5. Polyosides capsulaires Vi de Salmonella typhi (souche Ty2).

Z. Varicelle et Zona

- **Varilrix®**

Composition : Virus vivant atténué de la varicelle souche Oka/Merck produit sur lignée MRC-5.

- **Varivax®**

Composition : Virus vivant atténué de la varicelle souche Oka/Merck produit sur lignée MRC-5.

- **Zostavax®**

Composition : Virus vivant atténué de la varicelle-zona souche Oka/Merck produit sur lignée MRC-5.

2- Les interférons

Les interférons (IFN) sont des cytokines ubiquitaires, ayant une activité antivirale, antiproliférative, antitumorale, anti-inflammatoire, anti-angiogénique et immunomodulatrice.

Il existe deux types d'interférons²⁶ :

- **type I** : IFN α et IFN β sécrétés par tous types de cellules de l'organisme, plus particulièrement par les macrophages pour les IFN α et par les fibroblastes pour les IFN β .
- **type II** : IFN γ , sécrété par les cellules T activées et les cellules Natural Killer.

Indication :

IFN α :

- Non pegylés (3inj/semaines) : leucémie myéloïde chronique, lymphome folliculaire, lymphome cutané à cellules T, myélome multiple, mélanome malin, cancer du rein, sarcome de Kaposi et tumeur carcinoïde.
- Pegylés (1inj/semaines) ou non : hépatites B et C chroniques.

IFN β : sclérose en plaques évoluant par poussées.

IFN γ : granulomatose septique chronique et ostéopétrose maligne sévère.

Les interférons sont obtenus par génie génétique sur bactérie *Escherichia coli* ou encore sur lignée cellulaire CHO.

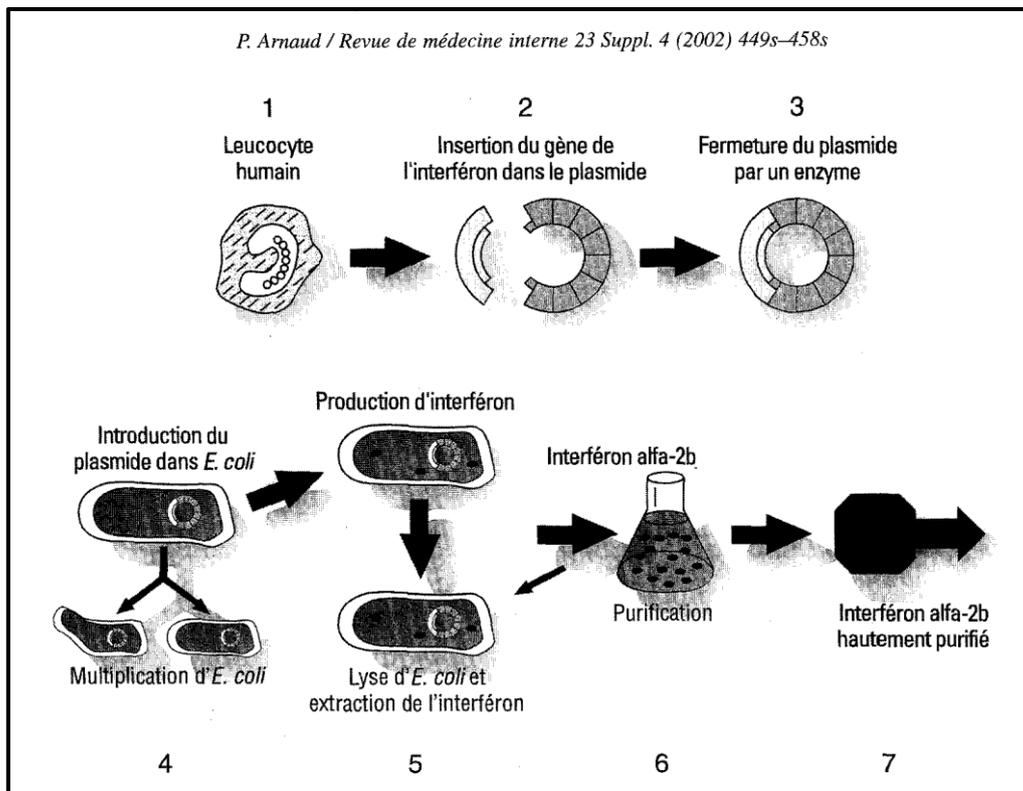


Figure 18 : Principe de préparation d'une protéine recombinante, ici Viraféron® selon le dossier de Schering-Plough

Voici les principaux interférons rencontrés en officine, les informations sont tirées en grande partie de <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou du Vidal et donc directement du RCP des médicaments quand les informations concernant les cellules hôtes utilisées sont inscrites :

A. IFN α

- **Roferon[®] (Roche)**

Composition : Interféron alfa-2a produits en insérant le gène de l'IFN alfa humain dans *Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant

- **Introna[®] (Msd France)**

Composition : Interféron alfa-2b recombinant produit à partir de cellules d'*Escherichia coli*.

- **Viraféron[®] (Schering-Plough)**

B. IFN α pégylé

- **Pegasys[®] (Roche)**

Composition : L'interféron alfa-2b pégylé ou Peginterféron alfa-2b est une protéine humaine recombinante analogue à l'interféron alfa endogène produite par la technique de l'ADN recombinant dans *Escherichia coli* conjugué à du polyéthylène glycol afin d'augmenter sa durée de vie dans l'organisme.

C. IFN β

- **Avonex[®] (Biogen France)**

Composition : Interféron bêta-1a produits en insérant le gène de l'IFN bêta humain dans des cellules de mammifères CHO²⁷. L'avantage de la production dans des cellules mammifères est que celles-ci peuvent glycosyler la protéine recombinante, ce que ne peuvent pas faire les bactéries *Escherichia coli*.

- **Betaferon® (Bayer Healthcare)**

Composition : Interféron bêta-1b produits en insérant le gène de l'IFN bêta humain dans des cellules de mammifères CHO²⁴.

- **Extavia® (Novartis Pharma)**

Composition : Interféron bêta-1b produit par technique de l'ADN recombinant à partir d'une souche d'*Escherichia coli*.

- **Rebif® (Merck Serono)**

Composition : Interféron Bêta-1a, produit dans des cellules CHO par la technique de l'ADN recombinant.

D. IFNβ pégylé

- **Plegridy® (Biogen France)**

Composition : Le Peginterféron bêta-1a, est un conjugué covalent de l'interféron bêta-1a, produit dans des lignées CHO avec du polyéthylène glycol.

→ Note :

Aldara 5 % crème est un médicament utilisé dans le traitement topique des verrues génitales et périanales externes de l'adulte, petits carcinomes baso-cellulaires superficiels de l'adulte et dans certaines kératoses actiniques cliniquement typiques. Son principe actif l'Imiquimod a la capacité d'activer la voie des IFNα²⁸ expliquant ainsi en partie son activité antivirale.

Prescription :

Les interférons sont des médicaments inscrits sur la liste I des substances vénéneuses nécessitant une prescription initiale hospitalière et une surveillance particulière pendant le traitement, notamment à cause des risques de syndrome pseudo grippaux et dépressif.

Pour les IFNα, le renouvellement n'est pas restreint contrairement aux IFNβ qui sont inscrits sur la liste des médicaments d'exceptions réservés aux spécialistes en neurologie.

Conseils associés :

Les interférons sont des protéines, donc la voie d'administration la plus souvent utilisée est la voie sous cutanée. Comme beaucoup de médicaments issus des biotechnologies ils sont thermosensibles il est donc important de les conserver au réfrigérateur (entre 2° et 8° C), même si les IFN restent stables 12 heures à température ambiante, et de ne pas les secouer énergiquement.

Pour lutter contre le syndrome pseudogrippal, on peut recommander la prise de 1 gramme de paracétamol avec une hydratation suffisante. Il faut aussi informer le patient et son entourage des autres effets indésirables notables des IFN comme le syndrome dépressif, afin qu'ils puissent en repérer les signes et consulter un médecin si besoin.

Enfin, en cas d'oubli d'une dose le patient peut l'injecter le plus rapidement possible afin de la rattraper sauf à l'heure de l'injection suivante pour éviter une double dose.

3- Les anticorps

Il existe de nos jours beaucoup d'anticorps (Ac) monoclonaux disponibles sur le marché afin de prendre en charge plusieurs pathologies. Cependant, seulement une poignée, moins d'une dizaine, sont disponibles en officine. L'intérêt des anticorps monoclonaux vient du fait qu'ils permettent une thérapie ciblée.

Obtention des Anticorps :

La première technique utilisée fut celle des hybridomes développée par Kohler et Milstein en 1975. Elle a permis de fabriquer des anticorps monoclonaux de souris pour l'utilisation en immunothérapie. Malheureusement, à cause des importants effets indésirables dû à l'administration de ce type d'Ac murins chez les patients, ils furent remplacés par la production d'Ac thérapeutiques chimériques, humanisés, puis enfin totalement humains lors de l'apparition des techniques d'ingénierie moléculaire grâce aux innovations réalisés pendant les années 80²⁹.

Types d'anticorps	Suffixe	% humain	Antigénicité	Principaux exemple
MURINS	-momab	0	++++	-
CHIMERIQUE	-ximab	60-70	+	-
HUMANISE	-zumab	>90	± 0	certolizumab pégol (Cimzia®)
HUMAIN	-mumab	100	± 0	Adalimumab (Humira®)

Figure 19 : Nomenclature internationale des différents types d'anticorps et leurs exemples en officine ³⁰.

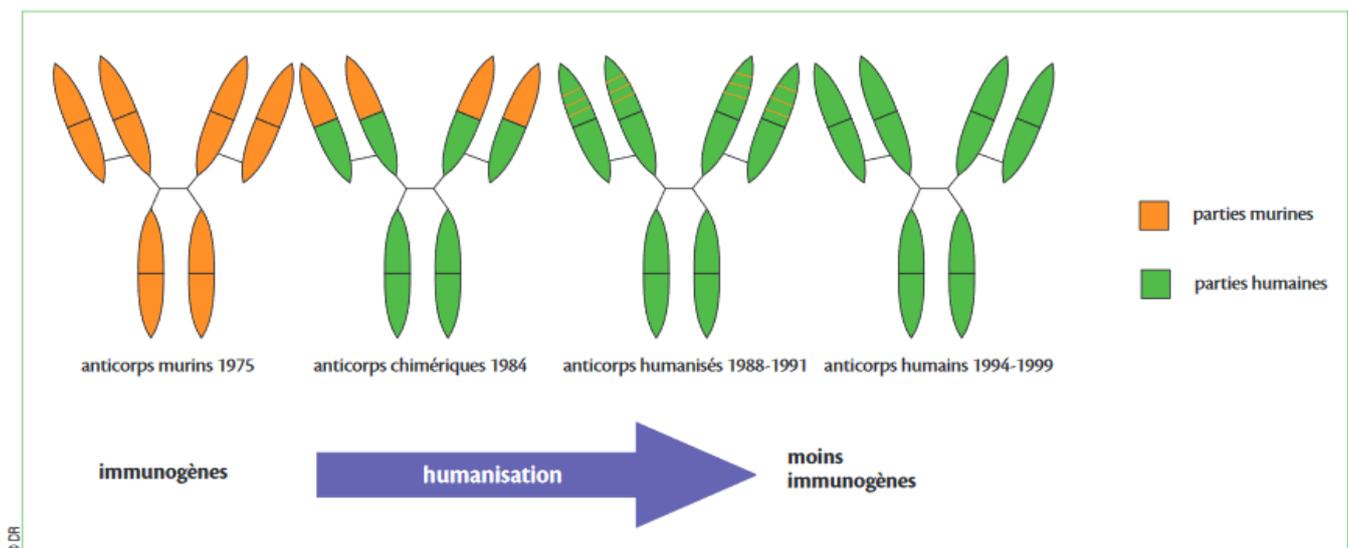


Figure 20: Schéma des 4 grands types d'anticorps

Voici les principaux anticorps rencontrés en officine, les informations sont tirées en grande partie de <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou du Vidal et donc directement du RCP des médicaments quand les informations concernant les cellules hôtes utilisées sont inscrites :

a) Anticorps murins (O-MAB)

Obtenu par la fusion de lymphocytes B normaux provenant d'une souris, immunisée à l'antigène ciblé, et des cellules de myélome capables de proliférer en culture de façon indéfinie. Cela permet d'avoir une source illimitée d'anticorps monoclonaux murins.

b) Anticorps chimériques (XI-MAB)

Obtenu par la fusion des gènes codant les régions variables d'un anticorps murin et les régions constantes d'une immunoglobuline (Ig) humaine.

c) Anticorps humanisés (ZU-MAB)

Obtenu par la substitution des régions hypervariables d'une IgG humaine par ceux de l'Ac monoclonal de souris, conférant ainsi à l'IgG humaine la spécificité de l'Ac murin parental.

• Cimzia® (Ucb Pharma)

Composition : Le certolizumab pegol est un anticorps humanisé recombinant, dirigé contre le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF α), obtenu dans *Escherichia coli*, et conjugué à du polyéthylène glycol (PEG).

Il est utilisé dans les pathologies suivantes :

- la polyarthrite rhumatoïde (PR) ;
- le rhumatisme psoriasique (RP) ;
- la spondylarthrite ankylosante (SA) ;

La composante PEG permet d'augmenter sa durée de vie et de cibler préférentiellement les tissus avec une inflammation.

• Lucentis® (Novartis Pharma)

Composition : Le ranibizumab est un fragment d'anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technologie de l'ADN recombinant. C'est un anticorps dirigé contre le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire humain de type A (VEGF-A) responsable des pathologies suivante :

- la forme néovasculaire (humide) de la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) ;
- la baisse visuelle due à une néovascularisation choroïdienne (NVC) ;
- la baisse visuelle due à l'œdème maculaire diabétique (OMD) ;
- la baisse visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une occlusion de branche veineuse rétinienne (OBVR) ou de la veine centrale de la rétine (OVCR).

- **Taltz® (Lilly France)**

Composition : L'ixékizumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé, qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A, produit sur des cellules CHO.

Taltz est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte nécessitant un traitement systémique.

- **Xolair® (Novartis Pharma)**

Composition : L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire CHO.

Il se fixe de manière sélective aux IgE humaines, empêchant la fixation de ceux-ci à leurs récepteurs diminuant ainsi la quantité d'IgE pouvant déclencher la chaîne de réaction allergique dans l'asthme extrinsèque.

d) Anticorps humain (U-MAB)

Obtenu par :

- Phage display³¹, c'est-à-dire la fusion des domaines spécifiques contre l'antigène d'intérêt aux régions constantes d'IgG humaine à partir de banques de données combinatoires.
- Utilisation de souris transgéniques comportant dans leur génome une grande partie des gènes d'Ac humains, ce qui permet, après immunisation avec l'antigène de choix, d'obtenir directement des Ac humains

- **Cosentyx® (Novartis Pharma)**

Composition : Le sécukinumab est un anticorps monoclonal recombinant humain qui se lie de façon sélective à l'interleukine-17A produit à partir de cellules CHO.

Il est utilisé dans les pathologies suivantes :

- le rhumatisme psoriasique (RP) ;
- le psoriasis ;
- la spondylarthrite ankylosante (SA) ;

- **Humira® (AbbVie)**

Composition : L'adalimumab est un anticorps monoclonal humain recombinant, dirigé contre le TNF α , exprimé dans des cellules ovariennes de hamster chinois.

Il est utilisé dans les pathologies suivantes quand le traitement habituel n'est plus efficace :

- la polyarthrite rhumatoïde (PR) ;
- le rhumatisme psoriasique;
- la maladie de Crohn (MC) ;
- le psoriasis ;
- l'arthrite juvénile idiopathique (AJI) polyarticulaire (forme pédiatrique).

- **Stelara® (Janssen-Cilag)**

Composition : L'ustekinumab est un anticorps monoclonal anti interleukine (IL)-12/23 entièrement humain produit par une lignée cellulaire murine de myélome par la technique d'ADN recombinant.

Il est utilisé pour traiter le psoriasis en plaques modéré à sévère, chez les patients n'ayant pas répondu ou présentant une contre-indication aux autres traitements systémiques. Stelara empêche la fraction p40 des cytokines de se lier à leur récepteur protéique exprimé à la surface des cellules immunitaires. Ce qui explique son activité immunosuppresseur.

- **Prolia® (Amgen)**

Composition : Le denosumab est un anticorps monoclonal IgG2 humain, produit à partir d'une lignée cellulaire de mammifère CHO par la technique de l'ADN recombinant.

Il se lie de façon spécifique à RANKL empêchant l'activation du récepteur RANK. Ce blocage de l'interaction RANK/RANKL inhibe la prolifération et la survie des ostéoclastes dont le rôle est la résorption osseuse. Il diminue la résorption osseuse dans :

- l'ostéoporose chez les femmes ménopausées et les hommes à risque élevé de fractures ;
- la perte osseuse associée à un traitement hormono-ablatif chez les hommes atteints de cancer de la prostate à risque élevé de fractures

- **Simponi® (Msd France)**

Composition : Anticorps monoclonal humain de type IgG1κ produit sur une lignée cellulaire d'hybridome de souris par la technique de l'ADN recombinant.

Il est dirigé contre le TNF dans les pathologies suivantes :

- la polyarthrite rhumatoïde ;
- le rhumatisme psoriasique ;
- la spondylarthrite ankylosante ;
- la rectocolite hémorragique (RCH).

Conseils associés pour un patient sous anti-TNFα :

- Conservation du médicament au frigo entre 2° et 8°C.
- Eviter l'automédication sans l'avis d'un médecin ou d'un pharmacien.
- Consulter le médecin au moindre doute ou de signes infectieux (fièvre..etc).
- Prévenir le médecin spécialiste de la prise du médicament, lors d'une intervention chirurgicale ou dentaire.
- Aucun vaccin vivant ne doit être administré.

- **Ilaris® (Novartis Pharma)**

Composition : C'est un anticorps monoclonal humain produit sur myélome murin de cellules Sp2/0 par technique de l'ADN recombinant.

Il est dirigé contre l'interleukine-1-bêta (IL-1β) et neutralise son activité de synthèse de médiateurs inflammatoires dans les pathologies suivantes :

- le syndrome de Muckle-Wells (MWS) ;
- le syndrome chronique infantile neurologique, cutané et articulaire (CINCA) ;
- le syndrome familial auto-inflammatoire au froid (FCAS) ou urticaire familiale au froid (FCU) ;
- la fièvre méditerranéenne familiale (FMF) ;
- la maladie de Still ;
- l'arthrite goutteuse.

4- Les protéines de fusions³²

Ce sont des récepteurs solubles qui vont se fixer à une cible pour interférer dans son action qui est principalement inflammatoire et pathogène.³³

- **Enbrel® (Pfizer)**

Composition : L'Etanercept est une protéine de fusion du récepteur p75 du TNF, sa fixation entraîne une diminution de l'inflammation. Il est produit par génie génétique et exprimé dans des cellules CHO.

Il est utilisé dans le traitement de :

- la polyarthrite rhumatoïde
- l'arthrite juvénile idiopathique
- le rhumatisme psoriasique
- la spondylarthrite ankylosante
- le psoriasis en plaques
- le psoriasis en plaques de l'enfant

- **Benepali® (Biogen France)**

Composition : Le benepali est un biosimilaire de l'etanercept produit dans des cellules CHO.

- **Orencia® (Bristol-Myers Squibb)**

Composition : L'abatacept est une protéine de fusion produite sur des cellules CHO. Il inhibe sélectivement la voie de co-stimulation des lymphocytes T en se liant spécifiquement à CD80 et CD86 diminuant ainsi la stimulation inflammatoire dans les pathologies suivantes :

- la polyarthrite rhumatoïde
- le rhumatisme psoriasique
- l'arthrite juvénile idiopathique polyarticulaire

- **Eylea® (Bayer healthcare)**

Composition : L'aflibercept est une protéine de fusion recombinante produite sur cellules CHO. Il est composé de fragments se fixant au facteur de croissance de l'endothélium vasculaire VEGF (Vascular endothelial growth factor).

Il est utilisé chez l'adulte dans les pathologies oculaires suivantes :

- la DMLA ;
- la baisse d'acuité visuelle due à l'œdème maculaire secondaire à une OBVR ou OVCR ;
- la baisse d'acuité visuelle due à l'OMD ;
- la baisse d'acuité visuelle due à une NVC myopique.

5- Les hormones

A. Les Insulines

L'obtention d'insuline humaine purifiée par génie génétique a permis un énorme progrès dans la prise en charge des patients diabétiques.

Cependant, de par leurs modalités d'administration assez rigoureuses ou leur délai d'action qui ne sont pas toujours en accord avec les besoins physiologiques des patients, il a fallu créer des analogues de l'insuline humaine pour améliorer le confort des traitements. Ils sont obtenus par la modification d'un ou plusieurs acides aminés de la protéine d'insuline humaine modifiant sa cinétique d'action.

Insulines	Délai d'action	Durée d'action	Administrations
Analogue rapide	≈ 10 - 20 min	≈ 2 - 5 h	Injection aux repas
Insuline rapide	≈ 30 min	≈ 5 - 9 h	Injection aux repas
Insuline intermédiaire	≈ 1 - 3 h	≈ 11 - 24 h	1 - 2 /j 30min avant les repas
Insuline mixte	≈ 15 - 30 min	≈ 7 - 24	Injection aux repas
Insuline lente	≈ 1 - 2 h	≈ 24 - 36 h	1/j à heure régulière
Insuline ultra-lente	≈ 4 h	≈ 42 h	1/j à heure régulière

Figure 21 : Caractéristiques simplifiées des différents types d'insulines³⁴.

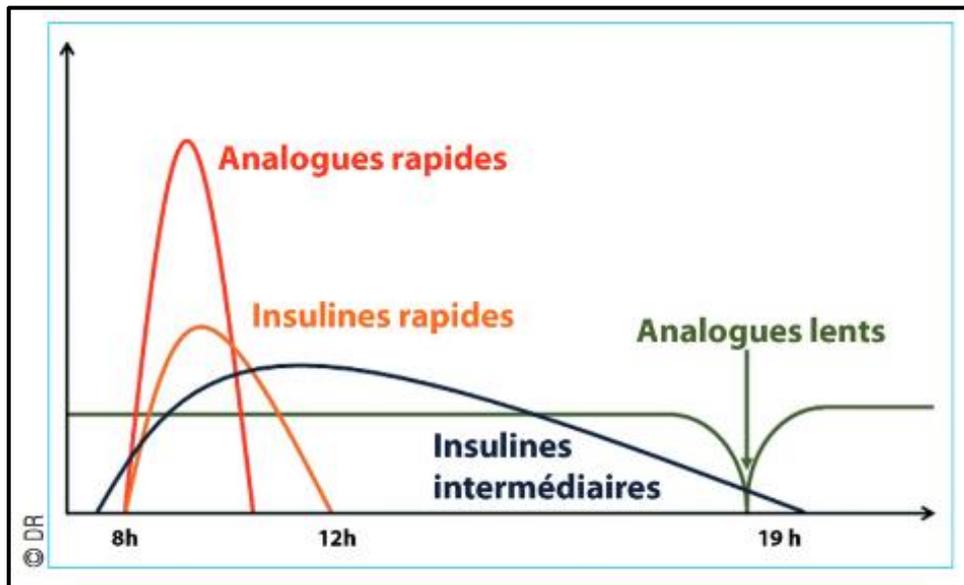


Figure 22 : Pharmacocinétique des différentes insulines³⁵.

Voici les principales insulines rencontrées en officine, les informations sont tirées en grande partie de <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou du Vidal et donc directement du RCP des médicaments quand les informations concernant les cellules hôtes utilisées sont inscrites :

→ Analogues d'insulines rapides (Action très rapide)

Les analogues rapides ont une cinétique permettant une action quasi immédiate ce qui permet l'injection juste avant le repas avec un pic d'insulinémie précoce et une durée d'action brève diminuant ainsi les risques hypoglycémies en dehors du repas.

- **Novorapid® (Novo Nordisk)**

Composition : Insuline asparte produite dans *Saccharomyces cerevisiae*.

- **Humalog® (Lilly)**

Composition : Insuline lispro produite dans *Escherichia Coli*.

- **Apidra® (Sanofi Aventis)**

Composition : Insuline glulisine produite dans *Escherichia coli*.

→ Insulines rapides (Action rapide)

- **Actrapid® (Novo Nordisk)**

Composition : Insuline humaine produite dans *Saccharomyces cerevisiae*.

- **Umuline Rapide® (Lilly)**

Composition : Insuline humaine produite dans *Escherichia coli*.

→ Insulines lentes NPH (Action intermédiaire)

Ce sont des insulines humaines à durée d'action intermédiaire de plus ou moins 12 heures. Elles sont conjuguées à du zinc et de la protamine NPH (Neutral Protamine Hagedorn) qui permet d'allonger leur durée d'action.

- **Insulatard® (Novo Nordisk)**

Composition : Insuline humaine est produite dans *Saccharomyces cerevisiae*.

- **Umuline NPH® (Lilly)**

Composition : Insuline humaine produite dans *Escherichia coli*.

- **Insuman Basal® (Sanofi Aventis)**

Composition : Insuline humaine biogénétique produite dans *Escherichia coli*.

→ Analogues d'insuline lente (Action lente)

- **Levemir® (Novo Nordisk)**

Composition : Insuline détémir produite dans *Saccharomyces cerevisiae*.

- **Lantus® (Sanofi Aventis)**

Composition : Insuline glargine produite dans *Escherichia coli*.

- **Toujeo® (Sanofi Aventis)**

Composition : Insuline glargine produite dans *Escherichia coli*.

Toujeo est une insuline glargine à 300UI/ml.

- **Abasaglar®(Lilly)**

Composition : Insuline glargine produite *Escherichia coli*.

L'abasaglar est un biosimilaire de la lantus.

→ Mélanges d'insuline lente NPH et d'insuline rapide

- **Mixtard 30® (Novo Nordisk)**

Composition : Insuline humaine soluble et conjuguée à NPH dans un rapport 30/70 produite dans *Saccharomyces cerevisiae*.

- **Profil 30 Umuline®(Lilly)**

Composition : Insuline humaine soluble et conjuguée à NPH dans un rapport 30/70 produite dans *Escherichia coli*.

→ Mélanges d'analogues rapides et d'insuline lente NPH

- **Novomix 30® /Novomix 50® /Novomix 70® (Novo Nordisk)**

Composition : Insuline asparte soluble et conjuguée protamine dans un rapport 30/70 ; 50/50 ; 70/30 produite sur *Saccharomyces cerevisiae*.

- **Humalog mix 25® / Humalog mix 50® (Lilly)**

Composition : Insuline lispro et conjuguée à NPH dans un rapport 25/65 ; 50/50 produite dans *Escherichia coli*.

B. Antidiabétique non insulinique

→ Analogue de Glucaagon-like peptide-1 (GLP-1)

Le GLP-1 est un peptide sécrété par l'intestin qui va stimuler la sécrétion d'insuline, inhiber la production de glucagon et ralentir la vidange gastrique. Son action sera proportionnelle à la glycémie ambiante. Lors d'une faible glycémie il ne stimulera pas la libération d'insuline il n'y a donc pas de risque d'hypoglycémie³⁶.

- **Victoza® (Novo Nordisk)**

Composition : Liraglutide peptide analogue au GLP-1 produit sur *Saccharomyces cerevisiae*

- **Trulicity® (Lily)**

Composition : Dulaglutide peptide analogue au GLP-1 produit sur cellule CHO.

→ Mélange d'analogue de GLP-1 et d'une insuline

C'est une spécialité contenant un analogue GLP-1 et une insuline dégludec qui forment dans les tissus des hexamères lui procurant une demi-vie de plus de 42heures.

- **Xultophy® (Novo Nordisk)**

Composition : Insuline dégludec et liraglutide peptide analogue au GLP-1 produits dans *Saccharomyces cerevisiae*.

C. Le glucagon

Le glucagon est utilisé en thérapeutique dans les hypoglycémies sévères chez les diabétiques traité par insuline et en diagnostique pour inhiber la motilité dans les explorations du tractus gastro-intestinal.

- **Glucagen® (Novo Nordisk)**

Composition : Glucagon recombinant identique au glucagon humain produit dans *Saccharomyces cerevisiae*.

D. Les hormones de croissance

L'hormone de croissance est principalement prescrite à des enfants et adultes présentant un déficit en somatotropine ou non, mais pouvant améliorer l'état de santé général³⁷.

Ce traitement est entièrement obtenu par génie génétique, mais à l'époque, il était obtenu à partir de l'hypophyse de personnes fraîchement décédés.

Malheureusement, l'utilisation de ce produit humain à entrainer chez certains la maladie de Creutzfeldt-Jakob dû à la contamination par un prion.

Les indications thérapeutiques sont :

Chez l'enfant

- Retard de croissance lié à un déficit somatotrope.
- Retard de croissance lié à un syndrome de Turner.
- Retard de croissance lié à une insuffisance rénale chronique.
- Syndrome de Prader-Willi (SPW), afin d'améliorer la croissance et la composition corporelle.

Chez l'adulte

- Déficit acquis à l'âge adulte
- Déficit acquis dans l'enfance

Actions de l'hormone de croissance	
Métabolisme lipidique	Induction des récepteur LDL (low density lipoprotein) cholestérol, ce qui modifie
Métabolisme glucidique	<p>Augmente la production :</p> <ul style="list-style-type: none"> - d'insuline ; - d'insulin-like growth factor 1 (IGF-1) ; - d'insulin-like growth factor-binding protein 3 (IGFBP-3). <p>Mais n'altère pas la glycémie.</p>
Métabolisme hydro-électrolytique	Induit une rétention sodée, potassique et du phosphore. Et une augmentation des volumes plasmatiques.
Métabolisme osseux	Stimule le renouvellement et la croissance osseuse.
Croissance musculaire	Augmente la force musculaire et la capacité à l'exercice physique

Figure 23 : Actions de l'hormone de croissance sur l'organisme.

- **Genotonorm® (Pfizer)**

Composition : Somatotropine produite dans des cellules d'*Escherichia coli*.

- **Norditropine® (Novo Nordisk)**

Composition : Somatropine produite dans des cellules d'*Escherichia coli*.

- **Nutropinaq® (Ipsen pharma)**

Composition : Somatropine produite dans des cellules d'*Escherichia coli*.

- **Omnitrope® (Sandoz)**

Composition : Somatropine produite dans des cellules d'*Escherichia coli*.

- **Saizen® (Merck Serono)**

Composition : Somatropine produite dans des cellules de mammifère d'origine murine.

- **Umatrope® (Lilly France)**

Composition : Somatropine produite dans des cellules d'*Escherichia coli*.

- **Zomacton® (Ferring)**

Composition : Somatropine produite dans des cellules d'*Escherichia coli*.

E. Les hormones gonadotrope

Ce sont les gonadotrophines, hormones portant leur action directement sur les ovaires. Elles sont utilisées dans le cadre d'une aide médicale à la procréation (AMP).

L'AMP est réglementée par l'article L. 2141-1³⁸ du Code de la santé publique.

Il doit répondre à deux critères :

- pallier l'infertilité d'un couple désireux d'avoir un enfant ;
- éviter la transmission à l'enfant ou un membre du couple d'une maladie grave.

La prise en charge est totale mais sous certaines conditions³⁹ :

- limitée aux femmes de moins de 43 ans.
- une seule insémination par cycle.
- un maximum de six traitements et à quatre fécondation *in vitro* (FIV) pour parvenir à une grossesse.

L'infertilité est définie par l'OMS comme étant « l'incapacité pour un couple de procréer ou de mener une grossesse à terme au bout d'une année ou plus de rapports sexuels réguliers non protégés ».

Voici les principaux traitements rencontrés en officine, les informations sont tirées en grande partie de <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr> ou du Vidal et donc directement du RCP des médicaments quand les informations concernant les cellules hôtes utilisées sont inscrites :

→ Association Follitropine (FSH) α + lutropine (LH) α

- **Pergoveris® (Merck Serono)**

Composition : follitropine alfa (FSH) et lutropine alfa (LH) produites dans des cellules CHO.

Le Pergoveris est utilisé pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH.

→ Follitropine α

- **Gonal-f® (Merck Serono)**

Composition : follitropine alfa (FSH) recombinante produite dans des cellules CHO

Et deux Biosimilaires :

- **Bemfola® (Gedeon Richter France)**
- **Ovaleap® (Teva)**

Ces médicaments sont utilisés pour les deux sexes dans le traitement de l'infertilité.

Chez les femmes :

- En cas d'anovulation et si le traitement par le citrate de clomifène n'a pas donné de résultat.
- Pour entreprendre une stimulation de la croissance folliculaire multiple dans le cadre des techniques d'assistance médicale à la procréation (AMP) telles que la fécondation *in vitro* (FIV).
- En association avec une préparation d'hormone lutéinisante (LH) pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH.

Chez les hommes :

- Pour stimuler la spermatogenèse dans le cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique, en association avec l'hormone choriogonadotropine humaine (hCG).

→ Follitropine β

- **Puregon® (Msd France)**

Composition : Follitropine bêta, fabriquée par génie génétique à partir d'une lignée cellulaire CHO.

Puregon est utilisé pour les deux sexes dans le traitement de l'infertilité.

Chez les femmes :

- En cas d'anovulation et si le traitement par le citrate de clomifène n'a pas donné de résultat.
- Pour entreprendre une stimulation de la croissance folliculaire multiple dans le cadre des techniques d'AMP telles que la fécondation *in vitro* (FIV).

Chez les hommes :

- Pour stimuler la spermatogenèse dans le cas d'hypogonadisme hypogonadotrophique.

→ Lutropine α

- **Luveris® (Merck Serono)**

Composition : lutropine alfa produite dans des cellules CHO. Luveris est utilisé chez la femme en association avec une préparation de LH pour stimuler le développement folliculaire chez les femmes qui présentent un déficit sévère en LH et en FSH.

→ Choriogonadotropine α

- **Ovitrelle® (Merck Serono)**

Composition : Gonadotropine chorionique humaine (hCG) produite dans des cellules CHO.

Ovitrelle est utilisé chez les femmes :

- Pour déclencher la maturation folliculaire finale et la lutéinisation après stimulation de la croissance folliculaire dans le cadre de l'AMP.
- Pour déclencher l'ovulation et la lutéinisation chez les femmes anovulatoires ou oligo-ovulatoires après stimulation de la croissance folliculaire.

En général, pour un cycle, le taux de réussite d'une fécondation naturelle est de l'ordre de 25 % (pour un couple de 25 ans et diminue avec l'âge) or celle d'une fécondation in vitro est d'environ 22 % et la réussite d'une insémination intra-utérine est plutôt de 12 %.⁴⁰

Ils permettent donc une aide concrète mais ne sont pas exempt d'effet secondaire pour la femme.

	Grossesse multiples	Malformations	Cancer ovarien	Hyperstimulation ovarienne	Kystes ovariens	Allergies Céphalée
Gonadotrophines recombinantes	X	X	X	X		X

Figure 24 : Principaux effets indésirables des Gonadotrophines recombinantes⁴¹

F. Les facteurs de croissances de la lignée rouge (EPO)

L'érythropoïétine est un facteur de croissance hématopoïétique, synthétisé majoritairement au niveau rénal, induisant la formation des globules rouges à partir de la moelle osseuse⁴².

Ainsi, le rôle de l'EPO est :

- de déclencher la différenciation des cellules souches;
- d'augmenter la vitesse de synthèse de l'hémoglobine;
- d'accélérer la sortie de la moelle osseuse des réticulocytes vers le sang.

Son indication est préconisé dans :

- le traitement de l'anémie symptomatique ;
- le traitement de l'anémie et la réduction des besoins transfusionnels ;
- la prévention de l'anémie du nouveau-né prématuré ;
- les cas de transfusions autologues ;
- les cas de chirurgie, afin de réduire l'exposition aux transfusions de sang.

→ EPO α (et biosimilaires)

- **Eprex[®] (Janssen-Cilag)**

Composition : Epoétine alfa produite sur cellules CHO.

- **Binocrit[®] (Sandoz)**

Composition : Epoétine alfa produite sur cellules CHO.

- **Rétacrit[®] (Hospira France)**

Composition : Epoétine zêta produite sur cellules CHO.

→ EPO τ

- **Eporatio[®] (Teva Santé)**

Composition : Epoétine thêta produite sur cellules CHO.

→ EPO β

- **NeoRecormon[®] (Roche)**

Composition : Epoétine beta produite sur cellules CHO.

- **Mircéra[®] (Roche)**

Composition : Epoétine beta conjugué au PEG produite sur cellules CHO.

Sa formule pegylé lui accorde une demi-vie plus longue et donc un schéma thérapeutique différent qui est plutôt de 1 injection par mois.

→ Darbépoïétine α

- **Aranesp[®] (Amgen SAS)**

Composition : Darbépoïétine alfa produite sur cellules CHO. Elle contient 5 résidus osidique contre 3 pour l'EPO humaine.

Cette modification lui apporte une demi-vie plus longue et son affinité pour le récepteur de l'EPO reste inchangée. Ainsi cela permet d'effectuer 1 injection par semaine voir toutes les deux semaines.

Utilisation et conservation :

A noter que les EPO se conservent à l'abri de la lumière et au frais entre 2 et 8°C. En général ils se conservent quelques heures à quelques jours à température ambiante avec un maximum de 7 jours pour la Darbéoétine.

Les schémas d'administrations sont de 2 à 3 fois par semaine (sauf Mircéra et Aranesp) afin d'atteindre l'objectif thérapeutique de taux d'hémoglobine entre 10 à 12 g/dl, tout en veillant à ne jamais augmenter de plus de 1-2 g/dl par mois pour éviter des complications sévères telles que l'hypertension artérielle ou des encéphalopathies. Pour les mêmes raisons et pour éviter les polyglobulies, on stop le traitement en cas de valeurs supérieures à 13 g/dl.

G. Les facteurs de croissances de la lignée blanche (G-CSF)

Les facteurs de croissance granulocytaire sont utilisés :

- Pour diminuer la durée des neutropénies induites par chimiothérapie ou par une thérapie myélosuppressive suivie de greffe de moelle osseuse.
- Dans la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques dans le sang périphérique chez les patients et les donneurs sains.

→ Le filgrastim

- **Neupogen® (Amgen)**

Composition : Le filgrastim (facteur recombinant humain stimulant les colonies de granulocytes) est produit par la technique de l'ADN recombinant, dans *Escherichia coli* (K12).

- **Accofil®(Arrow)**

Composition : Filgrastim produit dans *Escherichia coli* (BL21).

- **Nivestim® (Hospira France)**

Composition : Filgrastim produit dans *Escherichia coli* (BL21).

- **Ratiograstim® (Teva)**

Composition : Filgrastim produit dans *Escherichia coli* (K802).

- **Tevagrastim® (Teva)**

Composition : Filgrastim produit dans *Escherichia coli* (K802).

- **Zarzio® (Sandoz)**

Composition : Filgrastim produit dans des bactéries *Escherichia coli*.

- **Neulasta® (Amgen)**

Composition : Le pegfilgrastim est produit à partir d'une souche d'*Escherichia coli* attaché à une molécule de PEG. Le pegfilgrastim est donc une forme à effet prolongé de filgrastim.

→ *Le lenograstim*

- **Granocyte® (Chugai Pharma France)**

Composition : Le lenograstim est produit dans des cellules CHO.

Prescription :

Les G-CSF sont inscrits sur la liste I des substances vénéneuses. Leur délivrance nécessite une prescription initiale hospitalière et sont pris en charge à 100 % par la Sécurité sociale.

Utilisation et conservation :

Ils se conservent à l'abri de la lumière et au frais entre + 2 °C et + 8 C. Sauf pour Granocyte qui peut être conservé à température ambiante ne dépassant pas 30°C jusqu'à reconstitution.

Les G-CSF sont administrés 24 à 72 heures après le traitement par chimiothérapie cytotoxique et poursuivis jusqu'à ce que le taux de polynucléaires neutrophiles atteigne 2 à 3.10⁹/L.

6- Les probiotiques

Les caractéristiques⁴³ d'un micro-organisme pour être considérés comme un bon probiotique sont :

- sa non-toxicité ;
- sa résistance à la digestion;
- survivre, mais ne pas persister ;
- sa résistance aux antibiotiques ;
- un bénéfice clinique.

Ils sont généralement utilisés dans la prévention :

- des diarrhées associées à un antibiotique
- des diarrhées lors des voyages
- des troubles gastro-intestinaux (Flatulences, constipation...)
- des troubles urogénitaux (cystite...)
- des troubles cutanées (eczéma, allergie...)

On les rencontre régulièrement dans l'alimentation⁴⁴, surtout dans les produits lactés (qui favorisent leur croissance). Ce sont les mêmes souches que l'on peut retrouver au niveau des médicaments à l'officine.

Aliments	Ferments
Yaourt	<i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>
Actimel®	<i>Lactobacillus casei</i> DN114 001 (defensis) <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>
Activia®	<i>Bifidobacterium animalis</i> DN173 010 (bifidus actif regularis) <i>Lactobacillus bulgaricus</i> <i>Streptococcus thermophilus</i>
B'A®	<i>Bifidobacterium</i> (bifidus actif fortis)
Gefilus®	<i>Lactobacillus rhamnosus</i> GG
LC1®	<i>Lactobacillus johnsonii</i> La1
Yakult®	<i>Lactobacillus casei</i> Shirota

Figure 25 : Les principaux probiotiques alimentaires rencontrés en France

A. Bifidobacterium spp.

- **Lyobifidus® (Tradiphar)**

Composition : Contient des cultures lyophilisées de *bifidobacterium bifidum*.

B. Lactobacillus spp.

- **Bacilor® (Alfasigma France)**

Composition : Contient des cultures lyophilisées de *Lactobacillus Casei* variété *Rhamnosus*.

- **Florgynal® (Iprad Pharma)**

Composition : Contient des cultures lyophilisées de *Lactobacillus Casei* variété *Rhamnosus doderleini*. Ainsi que de l'estriol et de la progesterone.

- **Lacteol® (Adare pharmaceuticals)**

Composition : Contient des cultures de *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus delbrueckii*.

- **Trophigil® (Besins international)**

Composition : Contient des cultures lyophilisées de *Lactobacillus Casei* variété *Rhamnosus doderleini*. Ainsi que de l'estriol et de la progesterone.

C. Saccharomyces spp.

- **Actisoufre® (Grimberg)**

Composition : Contient des cultures de *Saccharomyces cerevisiae* type D et du monosulfure de sodium.

- **Calciforte® (Grimberg)**

Composition : Contient des cultures de *Saccharomyces cerevisiae*, du gluconate de calcium, du lactate de calcium pentahydraté, du glucoheptonate de calcium et du chlorure de calcium.

- **Calciforte vitamine D3® (Grimberg)**

Composition : Contient des cultures de *Saccharomyces cerevisiae*, du gluconate de calcium, du lactate de calcium pentahydraté, du glucoheptonate de calcium, du chlorure de calcium, et du cholécalférol.

- **Carbolevure® (Pierre Fabre Médicament)**

Composition : Contient des cultures déshydratées de *Saccharomyces cerevisiae* et du charbon actif.

- **Solcacy® Adulte / Pédiatrique (Grimberg)**

Composition : Contient des cultures de *Saccharomyces cerevisiae*, du soufre précipité et de l'acétate de vitamine A enrobé.

- **Spasmag® (Grimberg)**

Composition : Contient des cultures de *Saccharomyces cerevisiae* et du Sulfate de magnésium trihydraté.

- **Ultra-levure® (Biocodex)**

Composition : Contient des cultures de *Saccharomyces boulardii*.

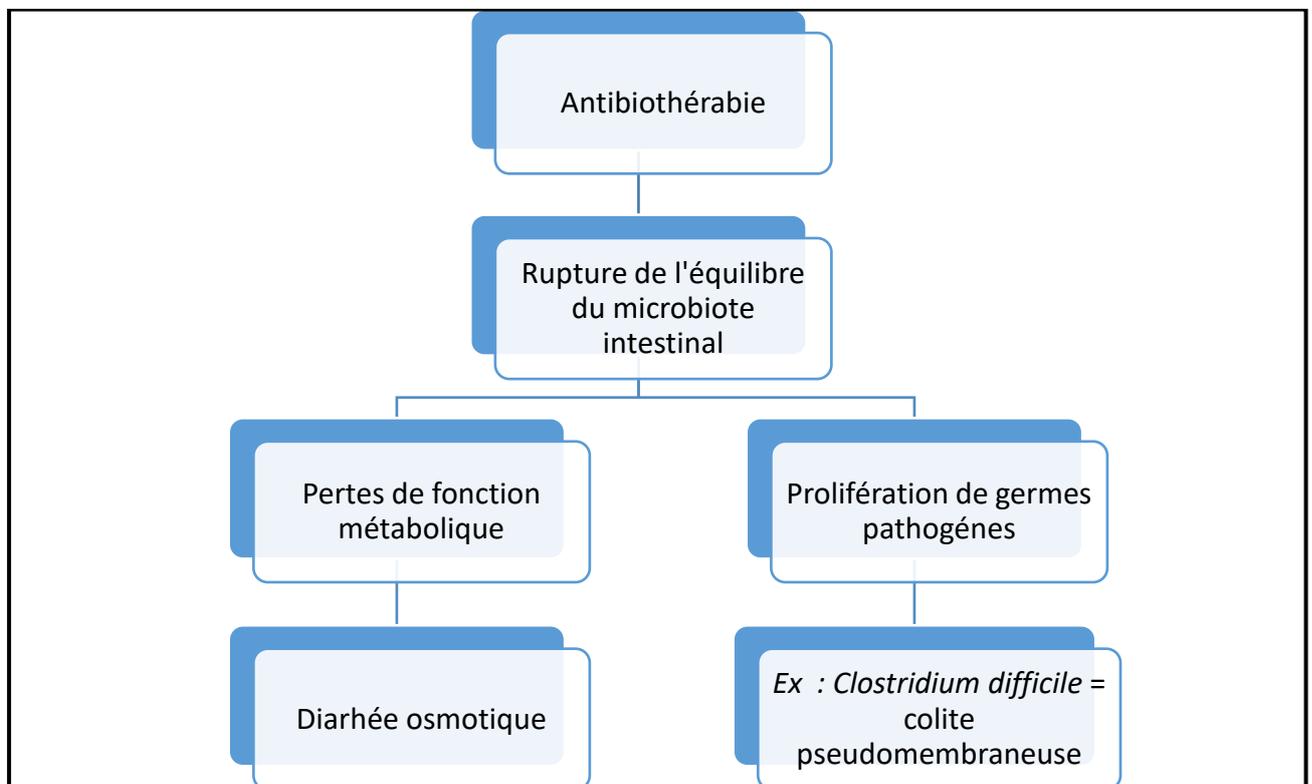


Figure 26 : Effets des antibiotiques sur la flore intestinale.

Les effets des probiotiques sont assez controversés, cependant concernant les levures utilisées ici elles ont la capacité de résister aux antibiotiques. Elles colonisent les espaces vides laissés dans la flore intestinale provoqués par la destruction des « bonnes » bactéries et permettent ainsi d'éviter que des germes pathogènes prolifèrent librement tels que la bactérie *Clostridium difficile* responsable de complications sévères chez les personnes fragiles.

7- Autres

Dans cette partie j'ai voulu aborder séparément des produits issus des biotechnologies qui ont une modalité d'administration particulière ou une fabrication différente de ce qu'on a pu voir précédemment.

→ Vaccin du choléra en suspension buvable :

- **Dukoral® (Janssen-Cilag)**

Composition : *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotype classique (inactivé par la chaleur) ; *Vibrio cholerae* O1 Inaba, biotype El Tor (inactivé par le formaldéhyde) ; *Vibrio cholerae* O1 Ogawa, biotype classique (inactivé par la chaleur) ; *Vibrio cholerae* O1 Ogawa, biotype classique (inactivé par le formaldéhyde) ; Sous-unité B de la toxine cholérique recombinante produit dans *Vibrio Cholerae* O1 Inaba.

Indication et mode d'administration :

Dukoral est indiqué dans l'immunisation contre le choléra chez les adultes et les enfants de 2 ans et plus se rendant dans des régions où la maladie est endémique ou épidémique.

La suspension vaccinale doit alors être mélangée avec la solution tampon et bue dans les 2 heures qui suivent. Il faut éviter de boire et manger 1 heure avant et 1 heure après la vaccination.

→ Traitement de l'encombrement bronchique causé par la mucoviscidose par nébulisation :

- **Pulmozyne® (Roche)**

Composition : Dornase alfa produite dans une lignée cellulaire CHO.

Indication et mode d'administration :

Traitement de l'encombrement bronchique chez les patients atteints de mucoviscidose, âgés de plus de 5 ans, dont la capacité vitale forcée est supérieure ou égale à 40 % de la valeur attendue.

Le traitement s'effectue avec une ampoule par nébulisation une fois par jour. Certains patients de plus de 21 ans peuvent bénéficier d'une augmentation de la posologie jusqu'à une ampoule deux fois par jour.

Malheureusement pour obtenir un effet optimal le traitement devra être administré régulièrement chaque jour car l'amélioration de la fonction respiratoire disparaît à l'arrêt du traitement.

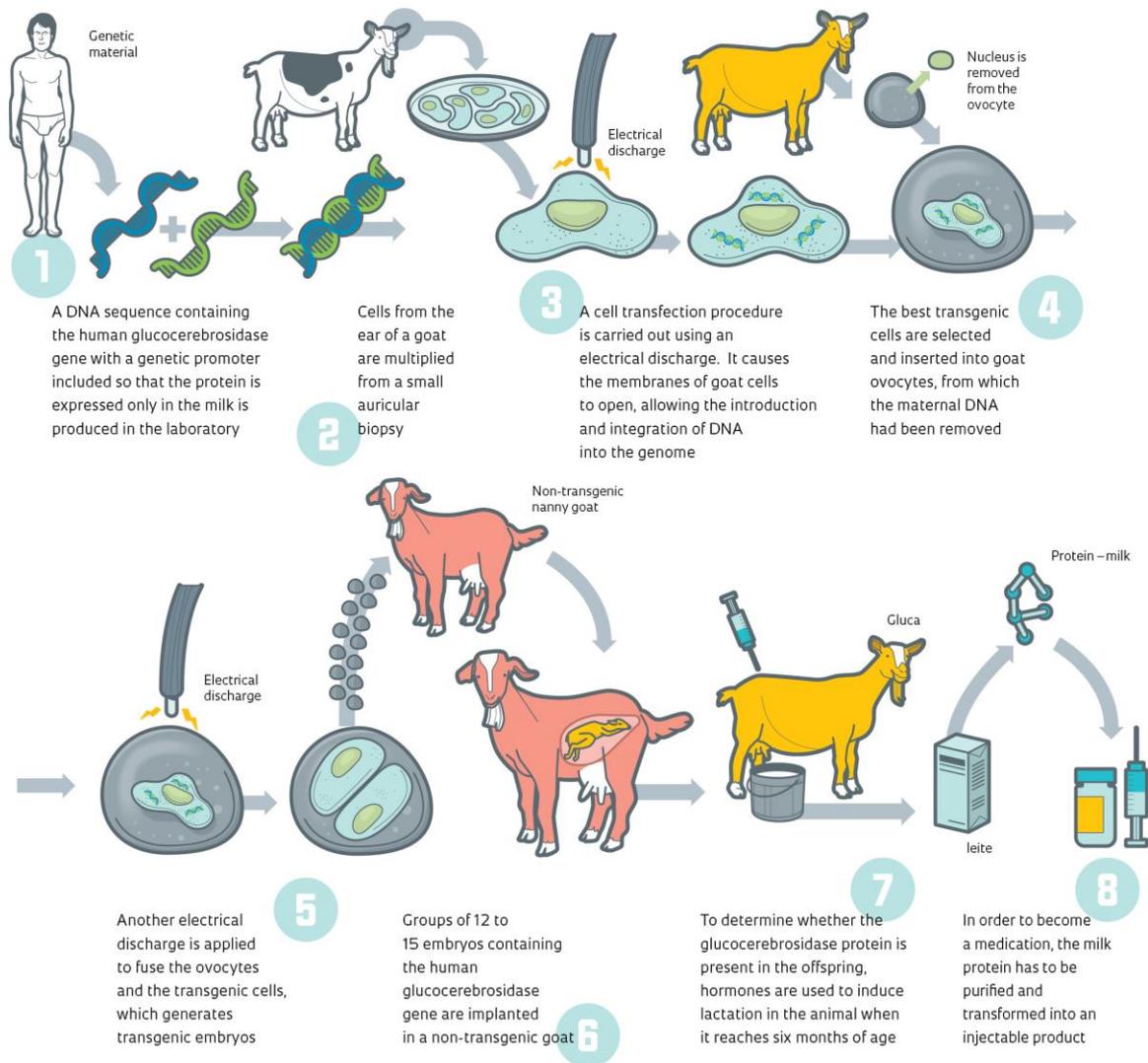
Et enfin un produit un peu particulier, c'est un médicament non commercialisé en France mais qui a obtenu une AMM auprès de l'EMA en 2006 après un premier rejet⁴⁵. Et pour cause ce produit a fait parler de lui car il est obtenu grâce des chèvres modifiées génétiquement qui sécrètent dans leur lait la protéine d'intérêt.

- **ATryn® (Gtc)**

Composition : Antithrombine alpha produite dans le lait de chèvres transgéniques. Il est utilisé dans la thrombophilie héréditaire due au déficit congénital en antithrombine

Biotechnological production of transgenic animals

In Unifor was first held in Brazil cloning with genetically modified cells



INFOGRAPHIC ANA PAULA CAMPOS ILLUSTRATION ALEXANDRE AFFONSO

SOURCE UNIFOR

Figure 27 : Production de protéine d'intérêt grâce à des animaux transgéniques. (Source : UNIFOR)

IV. Substitution des biosimilaires

Le 18 septembre 2017, l'ANSM a mis en ligne sur son site une liste de référence des groupes biologiques similaires. Cette liste de référence comporte 11 spécialités de références et 28 biosimilaires :

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire
Adalimumab	HUMIRA	<ul style="list-style-type: none"> • AMGEVITA • SOLYMBIC
Enoxaparine	LOVENOX	<ul style="list-style-type: none"> • INHIXA • THORINANE
Epoétine	EPREX	<ul style="list-style-type: none"> • ABSEAMED • BINOCRIT • EPOETINE ALFA HEXAL • RETACRIT • SILAPO
Etanercept	ENBREL	<ul style="list-style-type: none"> • BENEPALI • LIFMIOR
Filgrastim	NEUPOGEN	<ul style="list-style-type: none"> • ACCOFIL • FILGRASTIM HEXAL • GRASTOFIL • NIVESTIM • RATIOGRASTIM • TEVAGRASTIM • ZARZIO
Follitropine alfa	GONAL-f	<ul style="list-style-type: none"> • BEMFOLA • OVALEAP
Infliximab	REMICADE	<ul style="list-style-type: none"> • FLIXABI • INFLECTRA • REMSIMA
Insuline Glargine	LANTUS	<ul style="list-style-type: none"> • ABASAGLAR • LUSDUNA
Rituximab	MABTHERA	<ul style="list-style-type: none"> • TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM	<ul style="list-style-type: none"> • OMNITROPE
Teriparatide	FORSTEO	<ul style="list-style-type: none"> • MOVYMIA • TERROSA

Figure 28 : Liste des médicaments biosimilaires et leurs références

Parmi ces spécialités, certaines sont uniquement hospitalières et d'autres non commercialisées encore en France mais cette liste doit servir de référentiel pour la substitution des spécialités biologiques à l'officine.

Car bien que prévu dans le code de la Santé publique, la substitution par le pharmacien d'un médicament biologique n'est pas possible à ce jour, en l'absence de décret d'application.

En effet, l'article L5125-23-3⁴⁶ du code de la Santé publique relatif à la délivrance des spécialités biosimilaires prévoit la substitution par le pharmacien entre un médicament biologique référent et un médicament biologique similaire, selon les modalités suivantes :

- ces médicaments appartiennent au même groupe biologique similaire ;
- 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 substitution.

La substitution par le pharmacien serait alors prochainement possible, ce qui permettrait une meilleure offre de soins pour les patients et un coût diminué pour l'ensemble de la société.

Le prix des biosimilaires à leurs lancements n'est pas de l'ordre de -60% comme pour les génériques mais plutôt de -15% à -10%. Cette baisse de prix est infime mais est justifiée par la difficulté plus importante à obtenir l'AMM. En revanche, l'introduction des biosimilaires dans les établissements de soins, permet par la mise en concurrence de diminuer le prix des médicaments biologiques de 38 à 90 %.⁴⁷

Concernant l'aspect économique, les biosimilaires profitent beaucoup plus aux hôpitaux publics grâce à la possibilité d'appel d'offre (Prix libre et négociable des médicaments). Mais les progrès exercés dans les techniques de bioanalyse devraient alléger les conditions de mise sur le marché des biosimilaires. Ce qui par voie de conséquence diminuera le coût des médicaments biologiques et favorisera le financement des nouveaux médicaments.

Le bénéfice peut-être important mais il faudra d'abord gagner la confiance de la population et des professionnels de santé. Ce qui risque d'être difficile quand on connaît le scepticisme des français et même celui de certains praticiens face aux génériques.

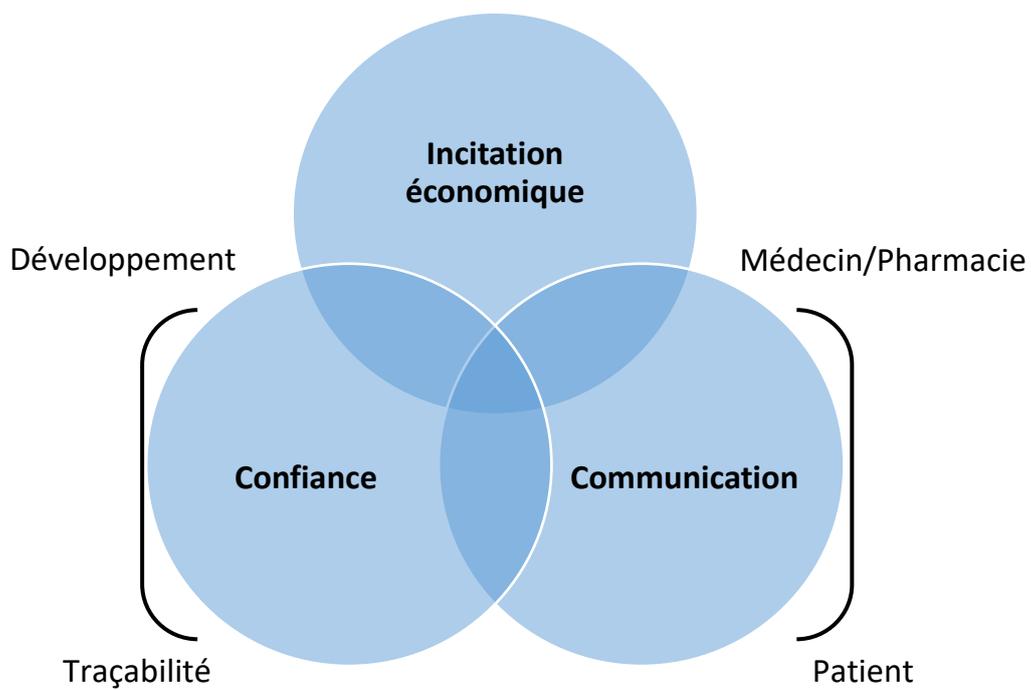


Figure 29 : Clés du succès de l'introduction des biosimilaires.

Le succès de la progression des biosimilaires ne peut se concevoir sans transparence et communication préalable avec les acteurs de santé. Il est essentiel d'instaurer la confiance aussi bien auprès du médecin, du pharmacien et du patient.

Conclusion

Bien que l'Homme commence à maîtriser ce domaine, les biotechnologies ont encore une longue vie devant eux car il reste plein de nouvelles découvertes à faire.

Il existe pleins de nouvelles applications possibles, c'est pourquoi les laboratoires pharmaceutiques y investissent massivement, si bien qu'en 2010 on comptait 388 entreprises impliquées dans les biotechnologies de santé, en 2013 on en dénombrait 457 et à ce jour on en compte environ 720⁴⁸.

Alors pourquoi leurs nombres a doublé en moins de 10 ans ?

Source : QuintilesIMS

Produit	Laboratoire	Classe thérapeutique	Part de marché mondiale en 2016
HUMIRA	Abbvie	Antirhumatismes	2,0%
HARVONI	Gilead Sciences	Anti-hépatite C	1,8%
LANTUS	Sanofi	Antidiabétiques	1,4%
ENBREL	Pfizer	Antirhumatismes	1,1%
REMICADE	MSD	Antirhumatismes	0,9%
SERETIDE	GSK	Antiasthmatiques	0,8%
XARELTO	Bayer	Antithrombotiques	0,8%
MABTHERA	Roche	Antinéoplasiques	0,7%
CRESTOR	AstraZeneca	Anticholestérolémians	0,7%
LYRICA	Pfizer	Antiépileptiques	0,7%
TOTAL			10,9%

Figure 30 : Les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2016.

Cet intérêt pour ces nouvelles technologies est simple à expliquer quand on voit que dans les 10 médicaments les plus vendus dans le monde le premier est un biomédicament et la moitié sont issus des biotechnologies.

C'est pourquoi un élan très important est visible depuis ces dernières années, en effet en 2016 on recense plus de 459⁴⁹ produits en développement et plus de 977 demandes de brevets à l'office européen des brevets. Il va sans dire que ces efforts et cet attrait pour ces nouvelles technologies permettra de trouver de nouveau traitement pour améliorer la prise en charge des patients et même éradiquer des maladies.

Un autre enjeu pour l'avenir aussi est de lutter contre la chute lente de la part européenne dans le marché pharmaceutique mondial. En effet on observe une émergence des pays d'Asie et du Pacifique (la chine et le brésil en particulier).

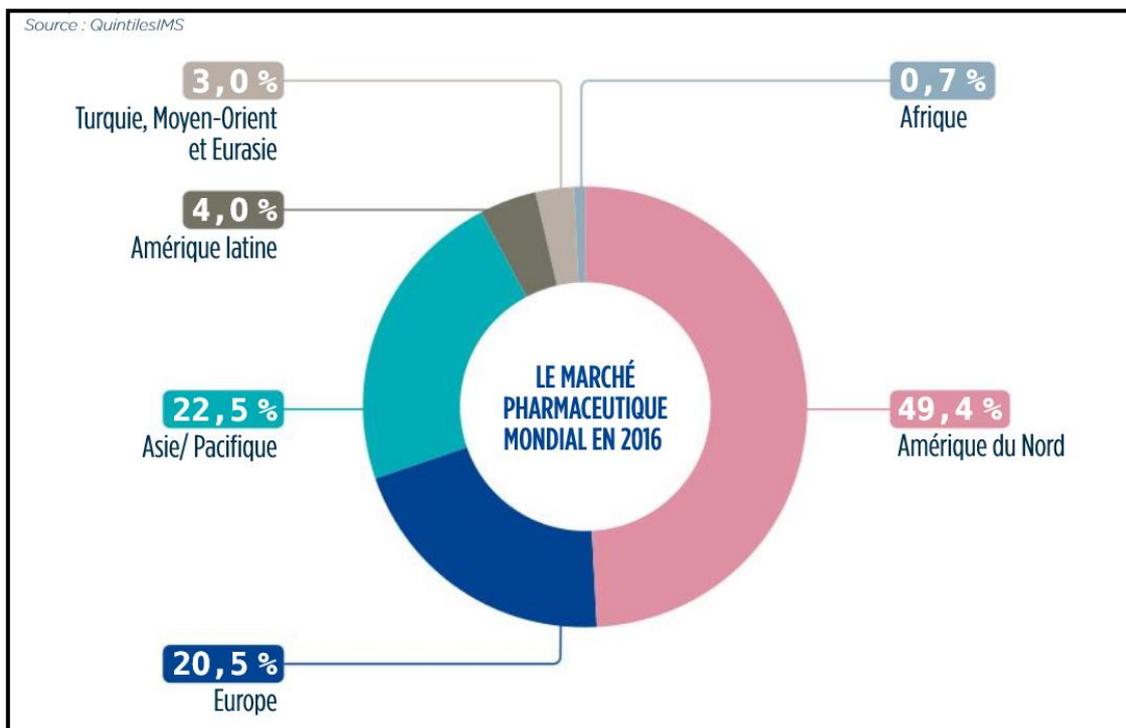


Figure 31: Part du marché pharmaceutique mondial par région en 2016.

Or en ce qui concerne la production des biomédicaments l'Europe est très puissante, juste derrière les Etats-Unis (1^{er} mondial). Actuellement, en Europe on produit 80% des vaccins, ainsi que 26% des biothérapies⁵⁰. C'est donc un pari à prendre pour l'industrie pharmaceutique européenne qui doit savoir investir dans la recherche, utiliser les connaissances acquises et se développer astucieusement.

Une chose importante est la part des biosimilaires, elle sera plus grande car ils seront prochainement bien plus faciles à faire et à contrôler grâce à l'évolution des outils et des techniques. Les enjeux économiques qui les portent sont nombreux et facile à comprendre quand on connaît le prix élevé des médicaments biologiques de référence.

Les médicaments biologiques et les biosimilaires devront aussi s'inscrire dans une démarche de transparence afin d'assurer la qualité et le suivis de la prise en charge des patients⁵¹.

En effet, les biomédicaments sont conservés 3 ans sur le dossier pharmaceutique du patient et même 21 ans pour les vaccins. Ceci à plusieurs avantages, notamment pour connaître la couverture vaccinal en cas d'oubli du patient, pour assurer la continuer du traitement mais également pouvoir les informer en cas d'alerte sanitaire relative à un médicament biologique.

Cela rassure, cependant il existe une difficulté à laquelle je me suis confronté pendant l'élaboration de cette thèse, il n'existe pas de réelle liste rassemblant tous

les médicaments issus des biotechnologies et leurs informations. Il faut piocher soi-même dans le RCP du médicament pour obtenir ces données-là comme en témoigne l'exemple ci-dessous :

<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Chaque ml contient 100 unités d'insuline glargine* (équivalent à 3,64 mg).</p> <p><u>Flacon</u> Chaque flacon contient 5 ml de solution injectable, correspondant à 500 unités ou 10 ml de solution injectable, correspondant à 1000 unités.</p> <p><u>Cartouche, stylo prérempli SoloStar</u> Chaque cartouche ou stylo contient 3 ml de solution injectable, correspondant à 300 unités.</p> <p>*L'insuline glargine est produite par la technique de l'ADN recombinant dans <u>Escherichia coli</u>.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>
--

Figure 32 : Composition qualitative et quantitative de la Lantus ou apparait la cellule utilisée.

Et quand cela est disponible, car parfois cela reste approximatif :

<p>2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE</p> <p>Chaque cartouche de SAIZEN contient 1,03 ml de solution (6 mg de somatropine *).</p> <p>*Hormone de croissance humaine recombinante produite par la technique de l'ADN recombinant sur <u>cellules de mammifère</u>.</p> <p>Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.</p>

Figure 33 : Composition qualitative et quantitative de Saizen ou apparait le type de cellule utilisée.

Cela demande réflexion car on utilise des OGM et même si l'on maîtrise de mieux en mieux l'extraction ainsi que la purification des molécules d'intérêts par le biais de cellules vivantes, il faut savoir rester prudent.

La prochaine étape se portera sûrement sur les thérapies géniques et leurs résultats encourageants sur la résolution des pathologies génétiques, cependant elles ne sont pas encore fiables.

Mais il est certain qu'à l'avenir les médicaments et même le domaine de la santé n'aura plus rien à voir avec ce que l'on a connu.

Liste des figures

Figure 1 : Secteurs d'application des biotechnologies	19
Figure 2: Différentes masses en daltons de certaines molécules d'intérêts.....	20
Figure 3: Les différentes applications des biotechnologies dans le domaine de la santé.....	20
Figure 4: Etats des lieux sur les biomédicaments en 2015.....	21
Figure 5 : Frise chronologique présentant les prémices des Biotechnologies	22
Figure 6 : Formule général d'une pénicilline. (Pénicilline G : R= Φ -CH ₂)	24
Figure 7 : Chaîne de production d'un biomédicament.....	25
Figure 8 : Demande centralisée d'AMM à l'Agence Européenne du médicament	27
Figure 9 : Différence entre l'obtention homogène de molécule par synthèse chimique et l'obtention mixte par système biologique.	29
Figure 10 : Données requises pour l'évaluation d'un médicament générique et un médicament biosimilaire	30
Figure 11: Schéma sur le processus de fabrication d'un vaccin	31
Figure 12 : Calendrier vaccinal.....	33
Figure 13 : Structure du virus de l'hépatite B.	38
Figure 14 : Obtention du plasmide d'intérêt.	39
Figure 15: Transfert du plasmide dans des cellules CHO	40
Figure 16 : Tri des cellules ayant intégré le plasmide.....	40
Figure 17 : Quelques différences entre les vaccins de l'hépatite B.	41
Figure 18 : Principe de préparation d'une protéine recombinante, ici Viraféron® selon le dossier de Schering-Plough.....	46
Figure 19 : Nomenclature internationale des différents types d'anticorps et leurs exemples en officine.....	50

Figure 20: Schéma des 4 grands types d'anticorps	50
Figure 21 : Caractéristiques simplifiées des différents types d'insulines.....	56
Figure 22 : Pharmacocinétique des différentes insulines.	57
Figure 23 : Actions de l'hormone de croissance sur l'organisme.....	61
Figure 24 : Principaux effets indésirables des Gonadotrophines recombinantes	65
Figure 25 : Les principaux probiotiques alimentaires rencontrés en France	69
Figure 26 : Effets des antibiotiques sur la flore intestinale.....	71
Figure 27 : Production de protéine d'intérêt grâce à des animaux transgéniques. (Source : UNIFOR)	74
Figure 28 : Liste des médicaments biosimilaires et leurs références.....	75
Figure 29 : Clés du succès de l'introduction des biosimilaires.	77
Figure 30 : Les 10 produits les plus vendus dans le monde en 2016.	78
Figure 31: Part du marché pharmaceutique mondial par région en 2016.....	79
Figure 32 : Composition qualitative et quantitative de la Lantus ou apparait la cellule utilisée.....	80
Figure 33 : Composition qualitative et quantitative de Saizen ou apparait le type de cellule utilisée.	80

Bibliographie

- ¹ Mariscal Abogados, « Les onze couleurs de la biotechnologie », consulté le 5 juin 2017, <http://www.mariscal-abogados.eu/les-onze-couleurs-de-la-biotechnologie/>.
- ² « Annex - 1993 - Convention sur la diversité biologique 1992.pdf », consulté le 5 juin 2017, <https://www.cbd.int/doc/legal/cbd-fr.pdf>.
- ³ « Définition statistique de la biotechnologie (mise à jour en 2005) - OCDE », consulté le 19 juillet 2017, <http://www.oecd.org/fr/sti/biotech/definitionstatistiquedelabiotechnologiemiseajouren2005.htm>.
- ⁴ Håkan Mellstedt, « Clinical Considerations for Biosimilar Antibodies », *European Journal of Cancer Supplements* 11, n° 3 (décembre 2013): 1, p 11.
- ⁵ « Applications de la biotechnologie dans l'industrie », consulté le 20 juin 2017, p 10, www.cprac.org/docs/BiotecnologiaFRA.pdf.
- ⁶ « Les nouveaux médicaments seront-ils tous issus du vivant ? | LEEM - Les entreprises du médicament », consulté le 10 juin 2017, <http://www.leem.org/article/les-nouveaux-medicaments-seront-ils-tous-issus-du-vivant-0>.
- ⁷ « Les nouveaux médicaments seront-ils tous issus du vivant ? | LEEM - Les entreprises du médicament », consulté le 10 juin 2017, <http://www.leem.org/article/les-nouveaux-medicaments-seront-ils-tous-issus-du-vivant-0>.
- ⁸ « Le développement des biotechnologies : quelques repères historiques », consulté le 15 juin 2017, <https://www.genopole.fr/IMG/pdf/reperes-dev-biotechnologie.pdf>.
- ⁹ Christine David, « Les biotechnologies applications et mesures de prévention. », *Hygiène et sécurité du travail*, décembre 2013.
- ¹⁰ « Autorisation de Mise sur le Marché de Médicaments à usage humain », p 7, consulté le 21 juin 2017,

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/ae1f0487eee12fc471179ecda8ccb21d.pdf.

¹¹ « État des lieux sur les médicaments biosimilaires Juillet 2011 », p 8, consulté le 12 juin 2017,
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/132b69b9562106e97fb1516417326fce.pdf.

¹² « BREVETS SUR LE VIVANT - repères chronologiques - Universalis.edu », consulté le 22 juin 2017, <http://www.universalis-edu.com/docec.u-bordeaux.fr/encyclopedie/brevets-sur-le-vivant-reperes-chronologiques/>.

¹³ J. M. Gil-Robles et R. Edlinger, « Directive n° 98/44/CE du Parlement Européen et du conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques (JOCE n° L 213 du 30 juillet 1998, p. 13.) », *Revue Européenne de Droit de l'Environnement* 3, n° 1 (1999): 55–65.

¹⁴ « État des lieux sur les médicaments biosimilaires Mai 2016 », p 4, consulté le 12 juin 2017,
http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/c35f47c89146b71421a275be7911a250.pdf.

¹⁵ « État des lieux sur les médicaments biosimilaires Mai 2016 », p 7.

¹⁶ « État des lieux sur les médicaments biosimilaires Mai 2016 », p 9.

¹⁷ « Bon usage du Médicament - Les médicaments biosimilaires » (Haute Autorité de Santé, novembre 2017), https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2017-11/bum_medicaments_biosimilaires_v1.pdf.

¹⁸ Sébastien Faure, « Vaccins (1/2) », *Actualités Pharmaceutiques* 52, n° 527 (juin 2013): p 57,60.

¹⁹ « Le médicament progresse, des faits, des preuves », consulté le 6 mai 2017,
<http://www.lesentreprisesdumedicament.org/vaccins.html#espoirs>.

²⁰ « Les vaccins obligatoires », consulté le 12 novembre 2017,
<https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments-vaccinations/vaccinations/vaccins-obligatoires>.

²¹ « Les vaccins recommandés », consulté le 4 novembre 2017, <https://www.ameli.fr/assure/sante/medicaments-vaccinations/vaccinations/vaccins-recommandes>.

²² « Calendrier simplifié des vaccinations 2017 », consulté le 12 juin 2017, <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1175.pdf>.

²³ « Tableau des vaccins existants en France », consulté le 21 juillet 2017, <http://vaccination-info-service.fr/Les-vaccins-existants-en-France/Tableau-des-vaccins-existants-en-France>.

²⁴ « Accueil - Base de données publique des médicaments », consulté le 21 juillet 2017, <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>.

²⁵ Kao Jia-Horng, « Molecular Epidemiology of Hepatitis B Virus », *The Korean Journal of Internal Medicine*, septembre 2011.

²⁶ Sébastien Faure, « Interférons », *Actualités pharmaceutiques*, n° 501 (2010): p 53.

²⁷ P. Arnaud, « Les différents interférons: Pharmacologie, mécanismes d'action, tolérance et effets secondaires », *La Revue de médecine interne* 23 (2002): p 451S.

²⁸ C. Pressanti et M.-C. Cadiergues, « Mécanismes d'action de l'imiquimod et implication dans le traitement des affections cutanées virales humaines et animales », *Pratique Médicale et Chirurgicale de l'Animal de Compagnie* 48, n° 4 (octobre 2013): 105-12.

²⁹ André Scheen, « Nomenclature internationale des différents types d'anticorps monoclonaux. », *Revue Médicale de Liège* 64, n° 5-6 (2009): 244-7.

³⁰ Scheen.

³¹ Clément Bardet, Jacques Buxeraud, et Jeanne Cook-Moreau, « Indications des principaux anticorps monoclonaux à l'officine », *Actualités Pharmaceutiques* 52, n° 530 (novembre 2013): 23-32, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.09.006>.

³² Mehdi Medjoub et Samuel Limat, « Les biothérapies dans les maladies inflammatoire et auto-immunes », *SOiNS*, n° 719 (octobre 2007), <http://www.em-premium.com.docelec.u-bordeaux.fr/showarticlefile/139119/index.pdf>.

³³ Jean Sibilia, « Les biothérapies immunomodulatrices: Une révolution thérapeutique dans les maladies auto-immunes », *Revue Francophone des Laboratoires* 2006, n° 384 (2006): 34–39.

³⁴ Pharmacie des Hoptiaux de l'est Lémanique, « Comparaison des insulines », consulté le 9 octobre 2017, http://www.phel.ch/upload/docs/application/pdf/2016-09/comparaison_des_insulines_version_2.0_2016_chablais_vf.pdf.

³⁵ Valérie Battu, « Les insulines », *Actualités Pharmaceutiques* 52, n° 530 (novembre 2013): 55-59, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.09.013>.

³⁶ Jacques Buxeraud et Sébastien Faure, « Les nouveaux médicaments en diabétologie et en endocrinologie », *Actualités Pharmaceutiques* 56, n° 567 (juin 2017): 14-21, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2017.03.017>.

³⁷ Jacques Buxeraud et Hadrien Vuillet-A-Ciles, « Les hormones de croissance à l'officine », *Actualités Pharmaceutiques* 53, n° 532 (janvier 2014): 48-52, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.10.034>.

³⁸ « Code de la santé publique - Article L2141-1 », L2141-1 Code de la santé publique § (s. d.), consulté le 4 août 2017.

³⁹ Sébastien Faure, « Médicaments inducteurs de l'ovulation », *Actualités Pharmaceutiques* 54, n° 551 (décembre 2015): 55-59, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2015.10.014>.

⁴⁰ « Le guide de l'assistance médicale à la procréation », consulté le 4 juin 2017, <https://www.procreation-medicale.fr/wp-content/uploads/2016/04/GUIDEAMP2016.pdf>.

⁴¹ Faure, « Médicaments inducteurs de l'ovulation », p 58.

⁴² Sébastien Faure, « Érythropoïétines », *Actualités Pharmaceutiques* 52, n° 526 (mai 2013): 51-54, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.02.032>.

⁴³ Sébastien Faure et al., « Les probiotiques en pratique à l'officine », *Actualités Pharmaceutiques* 52, n° 528 (septembre 2013): 27-30, <https://doi.org/10.1016/j.actpha.2013.06.013>.

⁴⁴ S.M. Schneider, « Probiotiques », *Médecine des maladies Métaboliques* 2, n° 4 (2008): 365.

⁴⁵ G. Andujar, « L'EMA refuse le premier médicament transgénique. », *BIOACTUALITÉ* 25 (2006).

⁴⁶ « Code de la santé publique - Article L5125-23-3 », L5125-23-3 Code de la santé publique § (s. d.), consulté le 27 novembre 2017.

⁴⁷ Dominique Levêque, « Médicaments biosimilaires en oncologie », *Bulletin du Cancer* 103, n° 3 (mars 2016), p 296.

⁴⁸ France biotech, « Panorama France Health TECH 2017 », *Panorama 2017*, octobre 2017, p 28, <http://www.france-biotech.fr/wp-content/uploads/2017/12/Panorama-2017-web-1.pdf>.

⁴⁹ France biotech, p 60.

⁵⁰ France biotech, p 28.

⁵¹ J.-F. Bergmann, « Faut-il avoir peur des biosimilaires ? », *La Revue de Médecine Interne* 33, n° 3 (mars 2012): 119-21, <https://doi.org/10.1016/j.revmed.2011.10.001>.

BENEDETTO Julien – Quelques médicaments issus des biotechnologies à l’officine.

TH. D. Pharmacie : Bordeaux/2018 ; n°14

Résumé :

Les biotechnologies se retrouvent dans tout ce qui nous entoure. Elles font parties des découvertes et inventions dont l’Homme pourrait difficilement se passer. Elles sont un réel progrès et continuent chaque jour d’ouvrir la voie vers de nouveaux outils permettant à l’Homme de maîtriser son environnement et la vie qui l’entoure. Les biotechnologies ont permis un progrès incroyable dans le domaine de la santé ces deux derniers siècles. Ces progrès ont surtout permis d’améliorer la prise en charge des malades grâce à la création de nouveaux traitements plus sophistiqués et ciblés. Au départ beaucoup de ces traitements (anticorps, hormones de synthèses...) ne sont pas accessibles en pharmacie d’officine. Cependant petit à petit, de plus en plus de ces traitements arrivent en pharmacie de ville pour améliorer le traitement des maladies. La liste s’étend maintenant à plus d’une centaine de médicaments disponibles.

Title : Some medicines developed using biotechnology found in pharmacies.

Abstract :

Biotechnology is all around us and is part of the important discoveries and inventions that man can hardly do without. Its progress is impressive and every day it continues to forge the way for the creation of new tools, allowing man to control his environment and the life that surrounds him. Biotechnology has made incredible progress in the field of health over the last two centuries. This progress has led to improved patient care through the creation of new, more sophisticated and targeted treatments. Initially many of these treatments (antibodies, synthetic hormones, etc.) were not available in pharmacies. However, little by little, more and more of these treatments have come to city pharmacies to improve the treatment of diseases. The list now extends to more than one hundred available drugs.

Mots-clés : Biotechnologies, Biomédicaments, Biosimilaire, Officine, Pharmacie

UFR des Sciences Pharmaceutiques - Université Bordeaux
146, Rue Léo Saignat
33 076 Bordeaux Cedex