

Des médicaments au service de l'humanité

LA RECHERCHE D'AUJOURD'HUI, LES MÉDICAMENTS DE DEMAIN

LES PERSPECTIVES
PROMETTEUSES
DE LA BIOTECHNOLOGIE
POUR LA SANTÉ
HUMAINE



FEDERATION EUROPEENNE
D'ASSOCIATIONS ET D'INDUSTRIES
PHARMACEUTIQUES

Introduction

L'effervescence que connaît depuis une vingtaine d'années la biotechnologie moderne est due, pour une large part, au fait que les scientifiques maîtrisent chaque jour davantage les processus biologiques fondamentaux. Dans le cadre des biotechnologies traditionnelles comme les productions brassicole et laitière ou l'agriculture, l'homme a toujours su domestiquer et adapter les organismes vivants. Les fermiers ont sélectionné cultures et bétail en privilégiant des caractéristiques particulières. Les micro-organismes qui entrent aujourd'hui dans la fabrication des antibiotiques ont été développés à travers une succession de mutations et de sélections de souches originales aux performances nettement moindres. Une meilleure compréhension de la biologie fondamentale permet dorénavant aux chercheurs d'introduire, avec une précision accrue, de nouvelles caractéristiques.

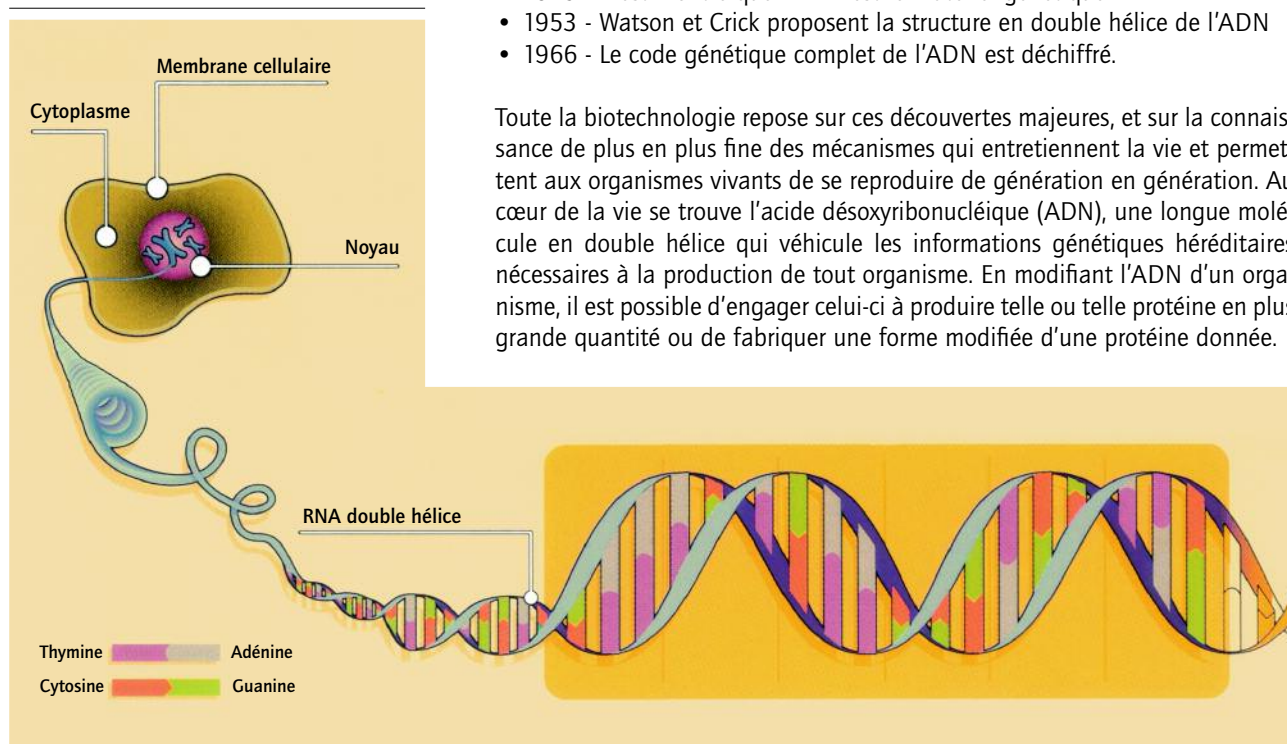
«La solution de tout problème biologique doit finalement être recherchée dans la cellule, chaque organisme vivant étant, ou ayant été à un moment de son évolution, une cellule». (E.B. Wilson, 1925).

La cellule est l'unité la plus élémentaire dotée de fonctions vitales. Au cours du siècle dernier, un nombre croissant de fonctions vitales a été interprété sous l'angle de la chimie cellulaire. Comme le suggérait dès 1912 Jacques Loeb dans son essai intitulé *The Mechanistic Conception of Life* (publié en français sous le titre «Conception mécanique de la vie»), la cellule s'apparente à une machine chimique. Nous possédons maintenant à la fois les outils moléculaires et les structures conceptuelles qui nous permettent de comprendre comment fonctionnent les cellules. Les grandes étapes qui ont jalonné notre voie vers la connaissance sont les suivantes:

- 1943 - Il est montré que l'ADN est le matériel génétique
- 1953 - Watson et Crick proposent la structure en double hélice de l'ADN
- 1966 - Le code génétique complet de l'ADN est déchiffré.

Toute la biotechnologie repose sur ces découvertes majeures, et sur la connaissance de plus en plus fine des mécanismes qui entretiennent la vie et permettent aux organismes vivants de se reproduire de génération en génération. Au cœur de la vie se trouve l'acide désoxyribonucléique (ADN), une longue molécule en double hélice qui véhicule les informations génétiques héréditaires nécessaires à la production de tout organisme. En modifiant l'ADN d'un organisme, il est possible d'engager celui-ci à produire telle ou telle protéine en plus grande quantité ou de fabriquer une forme modifiée d'une protéine donnée.

FIGURE 1 La double hélice de l'ADN



La biotechnologie peut être définie comme un ensemble de technologies fondamentales qui, en utilisant au niveau moléculaire les informations et les techniques biologiques, permettent la découverte et la production de produits innovants.

La technologie

L'ADN, plan directeur de la vie

C'est la capacité de manipuler la composition génétique, c'est-à-dire les séquences d'ADN d'un organisme vivant pour y introduire une nouvelle caractéristique, qui est à l'origine de

la révolution moderne qu'a connue la biologie moléculaire. Le terme «biotechnologie» fait souvent référence aux techniques de recombinaison de l'ADN. Il décrit simplement le transfert d'un gène d'un organisme dans un autre, c'est-à-dire littéralement la recombinaison d'ADN provenant de différentes sources.

Contenu en intégralité dans pratiquement chaque cellule, l'ADN planifie et organise les informations indispensables au contrôle de la chimie cellulaire. L'ADN possède deux propriétés originales qui le distinguent de toutes les autres molécules: l'ADN peut procéder lui-même à sa propre réplication et possède la faculté de coder tous les gènes nécessaires à la création de toutes les formes de la vie sur terre, dans son extraordinaire diversité.

L'ADN est une chaîne constituée de deux rubans s'enroulant l'un autour de l'autre comme les brins d'une corde, et formant une double hélice. Chaque ruban est composé de millions de minuscules sous-unités reliées les unes aux autres, appelées «nucléotides». Ces unités de codage chimique portent respectivement le nom de la base impliquée: adénine, thymine, cytosine et guanine, soit A, T, C et G. Les bases nucléotidiques forment un alphabet simplifié de quatre lettres, capable de coder les 20 acides aminés présents dans les protéines. Dans le langage du code génétique, chaque mot, appelé «codon», désignant chacun des acides aminés, a une longueur très précise de trois bases. On peut ainsi se représenter un gène comme une phrase composée exclusivement de mots de trois lettres. C'est la séquence de ces bases dans les molécules d'ADN qui détermine la biochimie des cellules et la physiologie des organismes.

FIGURE 2 La technique de l'ADN recombinant

Une usine vivante

Le code génétique étant identique dans tous les organismes, il est possible de prélever un segment d'ADN d'une source, chez l'homme par exemple, et d'amener une bactérie à produire la protéine humaine. Pour y parvenir, le génie génétique dispose d'outils de base, résumés dans la FIGURE 2.

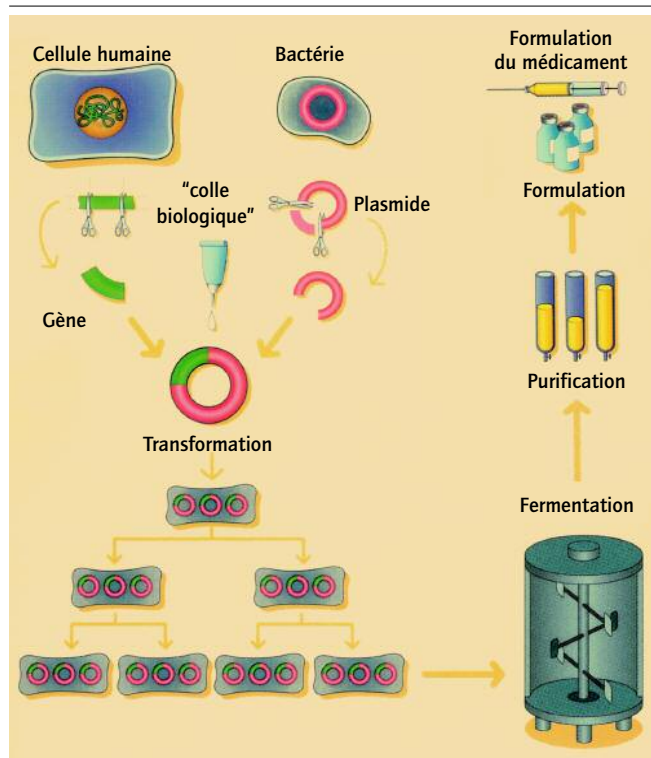
Chaque gène de l'ADN humain peut être isolé et inséré dans de petits fragments circulaires d'ADN, appelés «plasmides». Ainsi construit, le plasmide recombinant peut être à son tour inséré dans une bactérie, une levure ou une cellule animale cultivée. Une fois introduit dans cette cellule, le gène humain peut être lu par le mécanisme de production des protéines de la cellule. Après multiplication de la cellule hôte génétiquement modifiée dans une cuve à fermentation, on retrouve la protéine recombinante dans la cellule, ou dans le milieu environnant.

La cellule hôte peut être utilisée comme une véritable «usine vivante» pour produire la protéine désirée, par exemple un facteur de coagulation ou un vaccin.

Le génie génétique ne se limite pas aux seuls microorganismes. De nombreuses espèces végétales et animales peuvent être rendues «transgéniques», c'est-à-dire que l'on peut introduire dans leur génome de nouvelles séquences stables qui seront transmises à la génération suivante. Les animaux transgéniques peuvent être utilisés pour la production de protéines ou de modèles de maladies qui permettront aux spécialistes d'étudier des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer, le cancer ou l'athérosclérose, et de rechercher de nouveaux médicaments.

Quand les gènes et les cellules deviennent des médicaments

Outre leur utilisation dans la technologie de l'ADN recombinant comme outils de production de protéines thérapeutiques, les gènes peuvent eux-mêmes devenir des agents thérapeutiques. On parle alors de **thérapie génique**, c'est-à-dire d'une intervention médicale qui a pour objectif de transférer chez des patients un gène dont l'expression aura chez eux-ci un effet thérapeutique. Les cellules peuvent être modifiées *ex vivo* pour être ensuite administrées au sujet, ou *in vivo* par l'administration directe de produits génothérapeutiques.



Cette manipulation génétique peut avoir diverses fins: prévenir (par exemple vaccin ADN), traiter, guérir, diagnostiquer ou atténuer des maladies ou des lésions chez l'homme.

La **thérapie génique somatique** consiste à administrer à l'homme des cellules vivantes qui ont été préalablement modifiées ou traitées *ex vivo*. La fabrication de produits pour thérapie génique somatique implique la propagation, l'expansion, la sélection ou le traitement pharmacologique *ex vivo* de cellules, ou encore la modification *ex vivo* de leurs caractéristiques biologiques.

L'empreinte diagnostique

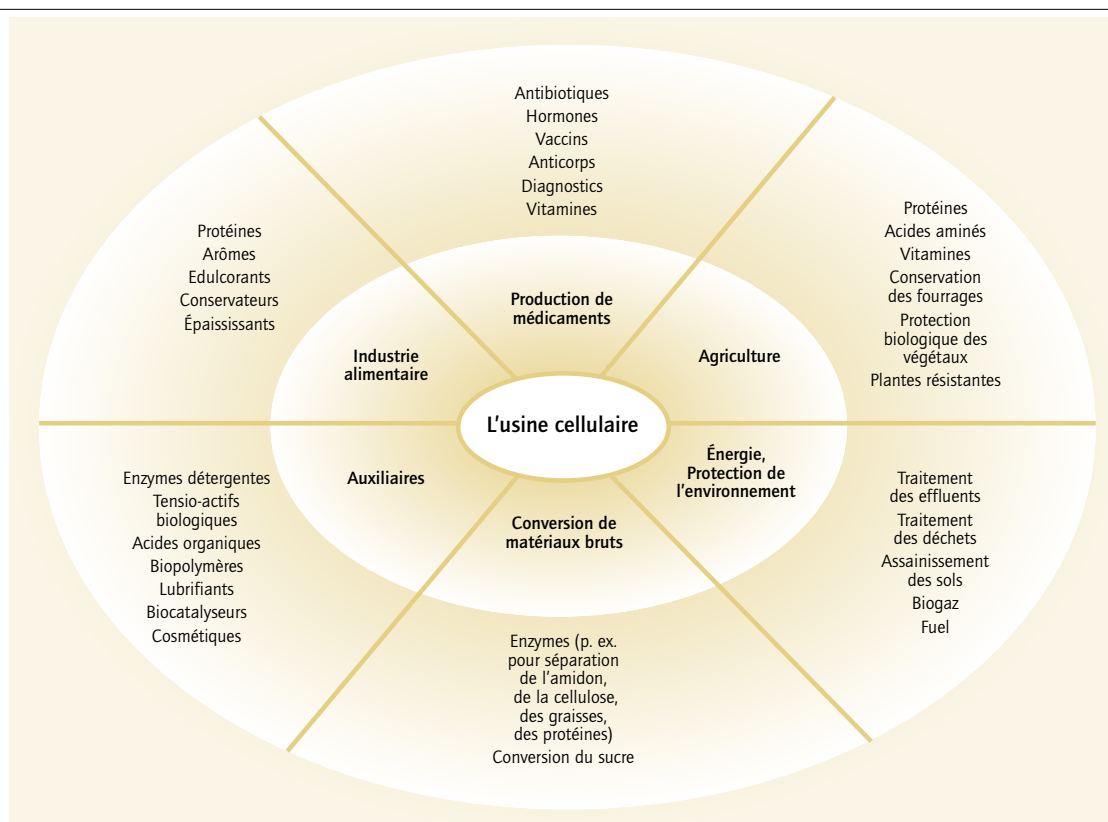
La technologie de l'ADN recombinant possède d'autres applications, qui consistent davantage à analyser les séquences d'ADN qu'à les modifier. La vraie révolution en matière de **diagnostic** moderne est la **PCR** (pour *polymerase chain reaction* [amplification par réaction en chaîne de la polymérase]). Il s'agit là d'une technique capitale, qui permet l'obtention de millions de copies d'une seule et même molécule d'ADN dans un simple tube à essai, fournissant ainsi des quantités suffisantes d'ADN aux fins d'analyse. La PCR est considérée comme la technique qui «permet de trouver une aiguille génétique dans une meule de foin, puis de construire une meule de foin avec des aiguilles».

Les réalisations

Ces vingt dernières années, la biotechnologie a joué un rôle croissant dans le développement de nouveaux produits et procédés, dans des domaines aussi divers que la pharmacie, l'agriculture, l'industrie alimentaire, et même la production d'énergie et la protection de l'environnement [FIGURE 3].

Le succès et l'acceptation par la société de l'application de la biotechnologie varient considérablement selon le domaine concerné. Si l'on s'en réfère à *'Eurobaromètre 58,0*, un rapport rédigé en mars 2003 à l'attention du Direction Générale Recherche de l'Union européenne, l'application médicale de la biotechnologie est largement plébiscitée en Europe, en particulier en raison des perspectives prometteuses que celle-ci ouvre pour la santé humaine, la biotechnologie étant perçue comme:

FIGURE 3 Les applications multifformes des biotechnologies



- ayant permis le développement de médicaments biologiques innovants qui autrement n'auraient jamais vu le jour,
- ayant permis la mise en place de nouvelles méthodes efficaces de production à grande échelle de substances existantes,
- étant la base de nouveaux tests diagnostiques hautement sensibles et spécifiques,
- étant à l'origine du développement de nouveaux vaccins, souvent plus sûrs par nature, et
- étant l'une des principales clés de nouvelles connaissances fondamentales sur les processus normaux et morbides.

L'accès aux protéines thérapeutiques humaines

La biotechnologie offre la possibilité d'utiliser les molécules présentes dans l'organisme humain comme de véritables médicaments. Nombreux sont les exemples de maladies dues à l'absence ou au dysfonctionnement de protéines. La synthèse et la purification de ces protéines humaines à partir de gènes reproduits représentent une application médicale importante de la manipulation génétique, et la majorité des **médicaments issus des biotechnologies** commercialisés à ce jour [FIGURE 4] sont des protéines thérapeutiques recombinantes.

Catégorie de produit	Maladies à traiter (liste non limitative)
Hormones	Diabète, déficit de croissance chez l'enfant
Interférons	Sarcome de Kaposi, sclérose en plaques
Interleukines	Carcinome cellulaire rénal
CSF (Colony stimulating factor – Facteur stimulant le développement des cellules souches hématopoïétiques)	Autogreffe de moelle osseuse, neutropénie induite par la chimiothérapie
Érythropoïétine	Anémie associée à l'insuffisance rénale chronique
Activateur tissulaire du plasminogène	Infarctus aigu du myocarde, embolie pulmonaire aiguë
Facteurs de coagulation	Hémophilie
Anticoagulants	Thrombopénie induite par l'héparine
Récepteurs solubles	Rejet de transplantation rénale
Anticorps monoclonaux	Rejet aigu de transplantation rénale, maladie de Crohn, cancer du sein
Vaccins	Hépatite

FIGURE 4 Les médicaments issus des biotechnologies

Avant de disposer de la technique de l'ADN recombinant, les seules sources de ces protéines thérapeutiques étaient les tissus ou les liquides organiques (sang, urine ou placenta) d'origine animale ou humaine. Le recours à la biotechnologie a repoussé les limites de l'approvisionnement en matières premières d'origine naturelle. Par exemple, la thérapie enzymatique substitutive (TES) est le seul traitement existant pour la maladie de Gaucher, un trouble génétique gravement débilitant et parfois fatal. Jusqu'en 1994, une forme modifiée de la protéine était préparée à partir de tissu placentaire humain, ce qui posait le problème de la quantité limitée de tissu disponible, et donc des quantités de médicament susceptibles d'être produites. Citons d'autres exemples:

- Un facteur de croissance hématopoïétique recombinant est aujourd'hui utilisé pour stimuler la production des globules rouges et blancs utilisés dans le traitement de l'anémie et de la neutropénie;
- Les cytokines, clés de voûte du système immunitaire, sont produites par recombinaison génétique et utilisées dans le traitement du cancer, de la sclérose en plaques, de la polyarthrite rhumatoïde et de bien d'autres pathologies fatales et invalidantes;
- Les anticorps sont des protéines qui confèrent une immunité contre l'infection, ou ralentissent la progression des maladies. Ces protéines, normalement produites en très faibles quantités par l'organisme humain, peuvent aujourd'hui être fabriquées en quantités plus importantes et distribuées à une plus grande échelle.

Depuis la première autorisation de mise sur le marché d'un médicament obtenu par recombinaison génétique en 1982, 95 médicaments issus de la biotechnologie ont reçu l'agrément des autorités réglementaires et ont été mis à la disposition des patients, et la part de ces médicaments de biotechnologie ne cesse de croître parmi les nouveaux produits. En 2002, sur les 25 produits pharmaceutiques approuvés par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments, 9 étaient des médicaments biologiques. Des chiffres comparables (9 sur 26) ont été rapportés par la FDA américaine pour cette même année 2002.

L'utilisation de la technologie de l'ADN recombinant pour produire des protéines humaines nous permet non seulement de répondre à la demande quantitative, mais elle nous offre également la possibilité de réduire les effets indésirables éventuels, p. ex. la maladie de Creutzfeld-Jakob, l'hépatite B ou l'infection par le VIH, liés à la présence d'impuretés dans les protéines isolées dans les tissus ou liquides organiques.

La recombinaison génétique s'affirme aujourd'hui comme la voie la plus attirante et la plus utile en ce qui concerne le développement et la production de vaccins. La fabrication traditionnelle de vaccins fait intervenir des vaccins vivants ou des virus atténués qui ont pour objectif de stimuler l'immunité du receveur vis-à-vis du microorganisme responsable de l'infection. Toutefois, les difficultés que soulève la production de masse de vaccins à partir du plasma, les problèmes de sécurité, les coûts de production élevés et le temps qu'exige chacune des étapes du processus de fabrication ont incité les chercheurs à trouver une échappatoire dans le génie génétique. Le premier vaccin recombinant humain mis sur le marché

a été développé pour lutter contre l'une des maladies infectieuses les plus répandues connues à ce jour: l'hépatite B. Le vaccin anticoqueluche et bien d'autres ont suivi, et divers pathogènes tels que le VIH, le Papillomavirus et *Helicobacter pylori* sont dorénavant autant de cibles pour des «vaccins thérapeutiques», susceptibles d'être utilisés non seulement dans la prévention des maladies, mais également dans leur traitement.

Les techniques modernes au service du diagnostic

Le traitement et la prévention des maladies dépendent pour une très large part de l'exactitude du diagnostic. Il existe une grande variété d'outils diagnostiques impliquant la

biotechnologie. La PCR (pour **polymerase chain reaction [amplification par réaction en chaîne de la polymérase]**) a ouvert une nouvelle voie dans le diagnostic médical. Parmi les nombreuses applications majeures de la PCR, citons l'archéologie, la criminologie, les tests de paternité et la recherche biologique. L'une de ses applications les plus impressionnantes dans le domaine de la recherche est certainement dans le cadre du décryptage du Génome Humain, où elle a contribué à cataloguer la totalité des gènes contenus dans nos chromosomes. La PCR est en mesure de diagnostiquer toute pathologie ou anomalie caractérisée par la présence d'un ADN étranger ou muté.

Il est très fréquent que le nombre d'agents pathogènes à l'origine d'infections graves soit très faible – de l'ordre de 10 par millilitre dans un échantillon de liquide organique. Malheureusement, les tests de détection directe traditionnels exigent jusqu'à 10 000 microorganismes par millilitre pour être opérationnels. Cultiver un si grand nombre de pathogènes est difficile, coûteux, demande du temps et s'avère parfois tout simplement impossible. Grâce à la PCR, les laboratoires peuvent désormais produire, en une seule journée de travail, des quantités détectables d'ADN à partir de spécimens ne renfermant seulement qu'une à dix copies d'un virus ou d'une bactérie. Si l'on prend l'exemple de l'infection à VIH, un diagnostic rapide est crucial pour limiter la propagation de l'infection et débiter un trai-



tement. Avant la PCR, les méthodes standard ne permettaient de déterminer l'infection à VIH que 2 à 3 mois après l'exposition au virus. Pendant tout ce temps, le patient ne bénéficie d'aucun traitement et peut involontairement contaminer d'autres personnes. En accélérant le diagnostic du VIH, la PCR peut changer la donne. Des diagnostics PCR comparables à ceux qui existent pour le VIH sont également disponibles pour la détection précoce des infections dues au virus de l'hépatite C, à *Mycobacterium tuberculosis*, à *Chlamydiae* et autres microorganismes.

La PCR étant en outre capable de distinguer un ADN normal d'un ADN anormal (ou muté), elle permet aux médecins de dépister avec une rigueur accrue les porteurs d'une anomalie en cas d'antécédents familiaux de maladies génétiques. Quelque 4 000 maladies d'origine génétique ont été identifiées et les anomalies génétiques responsables de nombreux signes et symptômes de maladie sont dorénavant détectables. Citons à titre d'exemples la fibrose kystique, la dystrophie musculaire de Duchenne, la maladie de Huntington, la phénylcétonurie, la rétinite pigmentaire, etc.

La capacité de typage (ou classification) des tissus qui caractérise la PCR devrait s'avérer particulièrement précieuse pour les transplantations d'organes et de moelle osseuse, en permettant le meilleur appariement possible entre donneurs et receveurs.

La biotechnologie – un outil capital pour la recherche

La préparation et la production des nombreux nouveaux médicaments issus des biotechnologies, capables de sauver des vies, et outils diagnostiques modernes au profit de millions de patients représentent certainement l'acquis le plus tangible de la biotechnologie. Mais la biotechnologie, c'est aussi un **outil de recherche** qui a ouvert de nouvelles voies à la recherche biomédicale. En nous permettant d'acquérir une connaissance fondamentale plus fine et plus approfondie des processus biologiques complexes, la biotechnologie nous amène à découvrir et développer de nouveaux médicaments «conventionnels», comme les petites molécules. Que ce soit au niveau académique ou industriel, sans la biotechnologie la recherche biomédicale et pharmaceutique serait inconcevable. De même que la technologie des micropuces est devenue le moteur de l'industrie électronique, l'industrie pharmaceutique sera bientôt poussée en avant par la biotechnologie.

Avec les outils biotechnologiques, la probabilité d'identifier de nouveaux candidats-médicaments et la rapidité avec laquelle se fait cette identification augmentent considérablement. Ces outils contribuent à la découverte de médicaments grâce à différents atouts:

- La nouveauté et la diversité des cibles et des composés thérapeutiques,
- La sélectivité dans la définition des cibles,
- L'optimisation des profils de tolérance et d'efficacité,
- et
- l'excellent rapport coût-efficacité des procédés.

Dans ce contexte, la compréhension de la structure de l'ADN et de la composition des différents gènes est un élément capital.

La découverte des nouveaux traitements du SIDA illustre de manière impressionnante la puissance de l'approche génétique. Les scientifiques ont déchiffré le génome du virus de SIDA en 1983, révélant pour la première fois l'existence d'une série de nouvelles cibles moléculaires. Parmi celles-ci, une composante essentielle du virus encore totalement inconnue dix ans auparavant, la protéase du VIH, est devenue la cible du développement de divers médicaments qui jouent un rôle important dans le traitement du SIDA. Sans la biotechnologie, de tels progrès n'auraient pas été possibles.

La connaissance du génome humain présente également une importance fondamentale pour la compréhension des mécanismes physiopathologiques et le développement de nouveaux médicaments. Le fantastique bond en avant du décryptage du génome humain a été rendu possible grâce au développement de techniques automatisées et aux progrès de la bioinformatique, permettant la lecture quotidienne de plusieurs milliers de paires de bases. Grâce à ce projet d'une envergure exceptionnelle, sans équivalent dans toute l'histoire de la biologie, les scientifiques connaissent aujourd'hui la séquence chimique de l'ADN qui constitue les 35 000 gènes humains.

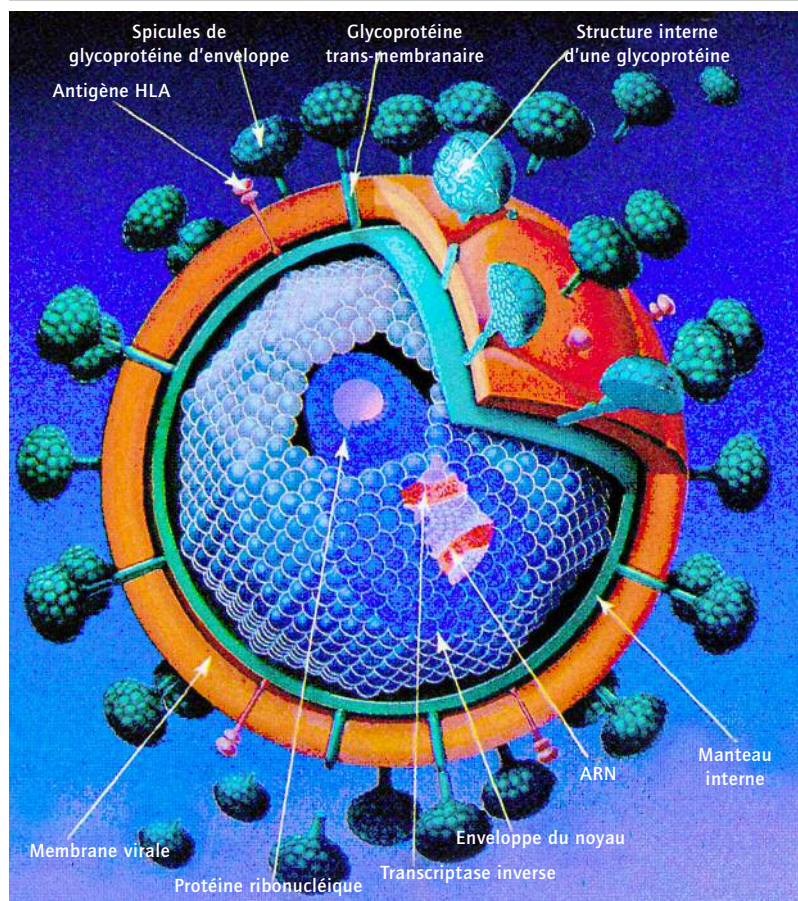
Le séquençage complet du génome humain est sans nul doute une étape décisive dans l'histoire de la biologie. Pour la première fois, nous serons en mesure d'étudier en détail notre empreinte héréditaire à partir du matériel qui constitue la condition *sine qua non* à toute forme de vie sur terre.

La cartographie du génome humain a suscité de profonds espoirs en termes de progrès médicaux d'une manière générale et, plus précisément, de mise au point de traitements pharmaceutiques innovants dans la lutte contre les maladies. On en attend aussi beaucoup en terme de réduction considérable du temps nécessaire au développement de ces médicaments. Ces nouvelles perspectives ont modifié l'approche de la découverte des médicaments. L'étude détaillée de la fonction d'un gène nécessite de connaître sa séquence complète. Il est désormais possible de dresser la liste des attributs biologiques des gènes intéressants dans la découverte de médicaments:

- Séquence génomique complète;
- Profil d'expression dans le cas d'un développement normal et dans le tissu adulte, et altérations observées au cours des processus pathologiques;
- Variations de séquences observées chez les individus sains et chez les individus malades; et
- Modèles animaux présentant des altérations spécifiques.

Ces éléments constituent, pour les entreprises du médicament, la base des développements qui devraient bouleverser la médecine du nouveau millénaire. Les innovations technologiques ont d'ores et déjà permis un extraordinaire essor de la productivité en R&D, dont l'expression est la multiplicité des médicaments biotechnologiques, au nombre de 371, en cours de développement préclinique ou clinique (enquête conduite en 2002 par le PhRMA [Pharmaceutical Research and Manufacturers of America]). Ces médicaments de biotechnologie offrent un espoir de traitements nouveaux pour plus de 200 maladies, avec 178 nouveaux médicaments contre le cancer, 47 contre des maladies infectieuses, 26 contre des maladies autoimmunes, 22 contre des troubles neurologiques et 21 contre le VIH/SIDA et les états pathologiques associés.

FIGURE 5 La structure du virus de l'immuno-déficience humaine (VIH)



La biotechnologie: un moteur économique

Le bilan des apports de la biotechnologie serait incomplet sans citer son extraordinaire **impact économique** et sa contribution à l'emploi. D'énormes possibilités sont offertes sur le plan économique aux entreprises qui sauront exploiter les progrès de la biotechnologie. Les opportunités sont telles que des milliers de «jeunes pousses» sont aujourd'hui engagées dans une véritable course contre la montre pour tirer profit de toutes les découvertes. Des marchés d'ampleur mondiale se sont même ouverts à certaines entreprises du médicament spécialisées dans la biotechnologie, qui s'installent aux premiers rangs.

Les perspectives

La biotechnologie, combinée aux technologies de l'informatique et de l'ingénierie de haut niveau, a permis aux entreprises de développer et de produire des médicaments inédits, destinés par exemple au traitement des maladies rares (orphelines).

Le recours aux animaux transgéniques ouvrira de nouveaux horizons dans la pro-

duction de protéines humaines particulières à usage thérapeutique. Un exemple est l'alpha-1-antitrypsine, une protéine sécrétée dans le lait de chèvres transgéniques qui fait actuellement l'objet d'études cliniques dans le traitement de la fibrose kystique et de l'emphysème.

Une science nouvelle pour de nouveaux traitements plus performants

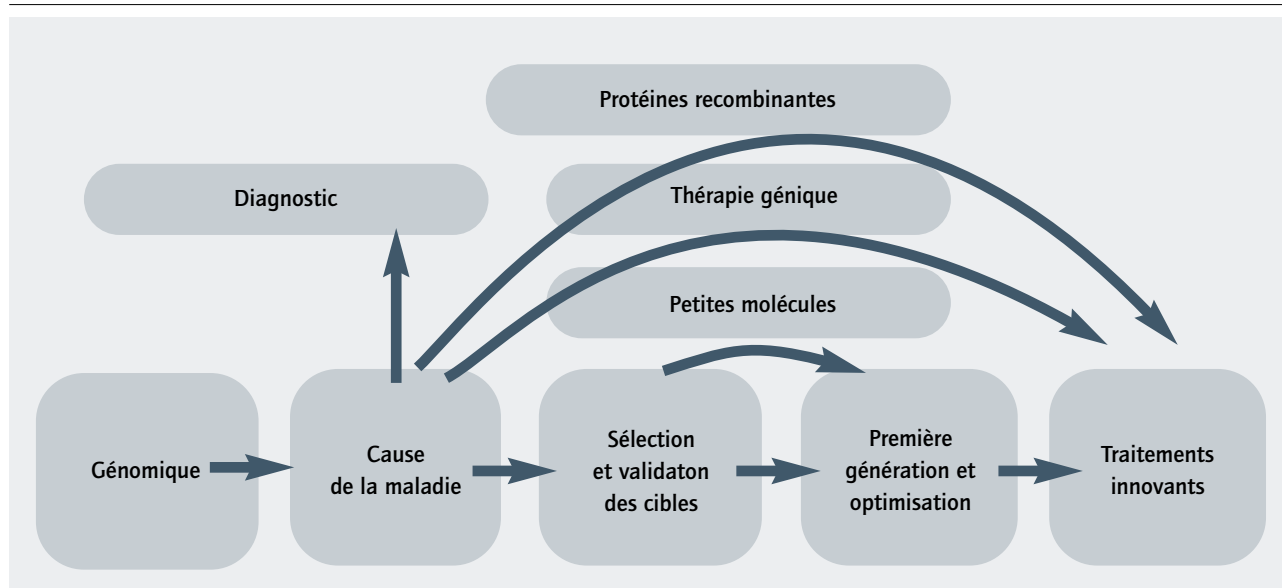
Les informations fournies par le projet du génome humain ont d'ores et déjà commencé à révolutionner notre perception des maladies humaines, et ouvert la porte à de nouveaux types de médicaments et à des approches thérapeutiques originales. Les traitements médicamenteux actuels reposent sur moins de 500 cibles moléculaires. La génomique, c'est-à-dire l'étude de la structure et de la fonction du génome et son rôle dans la santé et les maladies, a fait apparaître plusieurs milliers de produits géniques susceptibles de jouer un rôle dans la physiopathologie des maladies et porte à 5 000 à 10 000 le nombre de médicaments moléculaires potentiels. La connaissance du génome dévoile des horizons immenses pour le traitement de pathologies rares, également connues sous le nom de «maladies mendéliennes», tout comme pour certains problèmes de santé très courants tels que le cancer, les maladies cardiaques, la maladie d'Alzheimer et bien d'autres [FIGURE 6]. Une aventure extrêmement ambitieuse s'offre désormais aux entreprises du médicament désireuses de convertir ce gigantesque potentiel en nouveaux traitements, diagnostics et vaccins. Notre manière de concevoir la recherche a déjà commencé à évoluer. La mise en place de réseaux et la gestion des connaissances doivent faire l'objet d'un soin tout particulier, afin de ne pas se laisser distancer par les nouvelles technologies, qui évoluent à un rythme stupéfiant.

Un exemple d'approche innovante de la recherche est la nouvelle science portant le nom de protéomique, qui est en cours de développement pour l'étude des mélanges complexes de protéines exprimées. Le spectre des protéines exprimées au sein d'une cellule déterminant sa biologie, ces descriptions extrêmement complètes seront la base permettant de comprendre la raison pour laquelle, par exemple, les cellules cérébrales diffèrent des cellules rénales. L'identification de marqueurs biologiques caractéristiques d'une maladie permettra alors de développer des techniques spécifiques d'identification précoce. À travers une classification des cancers en sous-types distincts, il sera possible de connaître la lignée tumorale en cause, la nature des mutations génétiques ayant conduit à son apparition et, à long terme, sa réaction à un traitement particulier.

Le potentiel thérapeutique des cellules souches, en particulier des cellules souches embryonnaires repose sur leur nature «multipotente» ou «pluripotente», c.-à-d. sur leur capacité à se développer en une grande variété de types cellulaires et tissulaires différents.

L'emploi de ces cellules souches devrait révolutionner les options thérapeutiques d'un grand nombre de maladies graves et pourrait être utilisée pour régénérer des cellules nerveuses lésées. Cette technique pourrait également offrir un accès illimité à des tissus ou organes

FIGURE 6 La génomique, moteur de l'innovation et de la productivité



fabriqués sur mesure, dont la greffe ne présenterait aucun risque de rejet et supprimerait pour le patient l'interminable et souvent désespérante attente du donneur.

Potentiellement, la **thérapie génique** peut être appliquée aussi bien aux maladies monogéniques (engendrées par l'absence ou le dysfonctionnement d'un seul gène) qu'aux maladies multifactorielles (dans lesquelles interviennent des facteurs génétiques, mais aussi environnementaux). Il s'agit d'une technologie encore très récente et, comme dans le cas de n'importe quelle approche thérapeutique nouvelle, sa réussite dépendra de l'efficacité et de la sécurité d'emploi des procédés mis en œuvre. Malgré un certain nombre d'avancées sensibles, divers obstacles s'opposent encore au développement de produits cliniques efficaces. Si des résultats cliniques décevants ont réduit l'intérêt de la thérapie génique dans certains secteurs, des développements innovants et passionnants ont également vu le jour. Il est encore trop tôt pour établir avec certitude les applications ou les maladies auxquelles la thérapie génique se prêtera le mieux, mais les essais cliniques menés actuellement tendent à indiquer que la thérapie génique pourrait, dans de nombreuses situations, devenir le traitement de choix du vingt-et-unième siècle.

Des médicaments fabriqués sur mesure

Non seulement la biotechnologie fait évoluer notre manière d'appréhender la recherche médicale et pharmaceutique, mais elle devrait également avoir une incidence sur la conception même du développement des médicaments.

La **pharmacogénétique** est l'étude de la corrélation entre le génotype d'un patient donné et sa réponse à un traitement médicamenteux, c'est-à-dire la sécurité d'emploi et l'efficacité du traitement chez ce patient. Outil nouveau dans le développement des médicaments, la pharmacogénétique aura un impact sur les essais cliniques, la prescription des médicaments et l'analyse des données de pharmacovigilance. À l'heure actuelle, un programme type de développement de médicaments suppose que les patients constituent un groupe homogène et présentent peu de variabilité interindividuelle. Pourtant, tous les patients ne répondent pas de la même manière à un même médicament, que ce soit en termes d'efficacité ou de réactions indésirables. Connaître les différences génétiques sous-tendant ces caractéristiques individuelles est essentiel au développement de thérapeutiques spécifiques. Les premières applications de la pharmacogénétique ont déjà vu le jour dans certains secteurs, tels que la cancérologie, en tant qu'outil d'aide aux décisions thérapeutiques. Les tests génétiques permettront ainsi d'optimiser le traitement de patients individuels ou de groupes de patients et devraient favoriser une rationalisation des ressources de santé.

Toutes ces nouvelles techniques et approches, ainsi que d'autres déjà à un stade avancé, telles que le **génie tissulaire**, la **xénotransplantation**, la **nanobiotechnologie**, offriront des solutions, jusqu'à présent hors de notre portée, à de nombreux problèmes.

L'intérêt clinique de la **xénotransplantation**, c'est-à-dire de la transplantation chez l'homme de cellules, de tissus ou d'organes vivants non humains, est d'autant plus grand que la quantité d'organes de donneur humain disponibles pour la transplantation est très insuffisante. La xénotransplantation peut prendre différentes formes:

- Transplantation d'organes animaux solides (p. ex. cœur, foie);
ou
- Thérapies cellulaires, comme la transplantation de cellules nerveuses ou d'îlots pancréatiques de porc, etc.

Tous les obstacles scientifiques et problèmes de sécurité d'emploi ne sont pas résolus. Toutefois, les récents progrès réalisés dans la compréhension des mécanismes de rejet après transplantation nous permettent aujourd'hui raisonnablement de penser que des organes provenant d'autres espèces, probablement le porc, pourraient dans un proche avenir être utilisés comme alternatives aux tissus humains. Les premières études chez l'homme sont en cours dans quelques maladies, avec des cellules d'origine xénogénique (p. ex., neurones dopaminergiques fœtaux prélevés chez des porcs dans le traitement de patients atteints de la maladie de Parkinson ou de Huntington).

La **nanobiotechnologie** désigne la capacité à créer et à manipuler des matériels biologiques et biochimiques, dispositifs et systèmes, à l'échelle atomique et moléculaire (10^{-9} m). Ses applications potentielles incluent la mise au point de meilleurs systèmes de délivrance des médicaments et des gènes, la fabrication de matériels biocompatibles hautement performants pour les implants, ou encore la conception de capteurs à nanoéchelle capables de détecter les agents biologiques et les maladies.

La biotechnologie et l'opinion publique

Malgré leurs bénéfices potentiels, bon nombre des progrès scientifiques conduisant à des approches nouvelles dans le secteur de la santé soulèvent des problèmes éthiques, moraux et sociaux. Tous les découvertes révolutionnaires ont toujours suscité des craintes. En Europe en particulier, les questions telles que l'utilisation des animaux transgéniques, le clonage, les tests génétiques et la protection légale des inventions biotechnologiques sont l'objet de débats passionnés entre scientifiques, politiciens, pouvoirs réglementaires et le grand public.

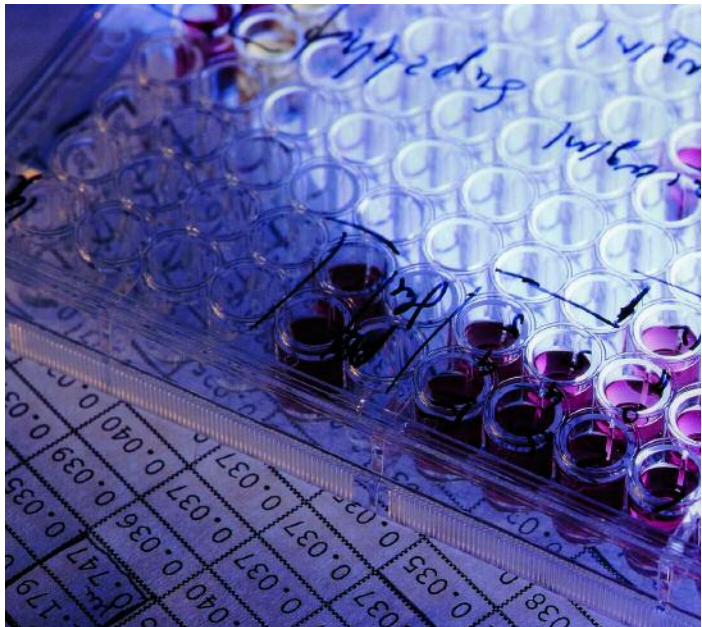
Par exemple, les informations fournies par les tests génétiques, si elles sont intéressantes d'un point de vue diagnostique et du traitement médical, peuvent également trouver, hors contexte, des applications contraires aux intérêts du patient, que ce soit par les assureurs, les employeurs ou l'administration. Les mesures visant à préserver la confidentialité dans la recherche sont essentielles, à la fois pour protéger la vie privée et pour faire avancer les sciences. Le rythme des progrès scientifiques est si intense et la quantité d'informations nouvelles est telle, qu'une pression croissante s'exerce sur les gouvernements, les incitant à établir une législation sur le type d'informations génétiques devant être protégées et la manière dont elles peuvent être utilisées.

La recherche conduite dans le secteur industriel est déterminée par le besoin au niveau médical de disposer de médicaments nouveaux ou plus performants, ainsi que par des exigences de sécurité d'emploi, d'efficacité et de critères économiques. Le concept thérapeutique et les approches de la recherche et du développement clinique doivent toutefois s'inscrire dans l'environnement éthique, légal et social d'une société. Une compréhension commune des questions sociales et éthiques est donc essentielle. En outre, les directives réglementaires concernant le développement de nouveaux médicaments et de nouvelles approches thérapeutiques doivent être réalisables et en cohérence avec les nouvelles connaissances scientifiques. Toute ambiguïté ou controverse porte un préjudice considérable aux décisions des entreprises du médicament en matière d'investissement dans de nouvelles activités de R&D ou de positionnement, et par ce biais à la compétitivité européenne dans le secteur de la recherche biomédicale et de l'industrie du médicament.

Conclusions

La biotechnologie a révolutionné la médecine et continuera à jouer un rôle dans les progrès de la prévention et du traitement des maladies, contribuant ainsi à l'amélioration de la qualité et de l'espérance de vie.

Les avancées de la médecine conduisent à une multiplication des traitements existants et à des attentes de plus en plus fortes de la part des patients, ce qui mène pour la société à une augmentation inévitable de la facture des soins de santé. Les coûts de la recherche scientifique ne cessent d'augmenter et le souci croissant d'assurer le plus haut niveau de sécurité d'emploi rend le développement des nouveaux médicaments de plus en plus coûteux. En outre, les sciences médicales commencent à subdiviser les maladies en catégories distinctes, nécessitant chacune un traitement spécifique. C'est ainsi que les populations ciblées par chaque médicament se réduisent et que les coûts de développement augmentent pour un marché global constant.





Nous adressons nos remerciements au groupe Emerging Biopharmaceutical Enterprises (EBE), sans qui l'élaboration de cette brochure n'aurait pas été possible.

© EFPIA

Fédération européenne d'Associations
et d'Industries pharmaceutiques
Rue du Trône 108
Leopold Plaza Building
B-1050 Bruxelles, Belgique
Tél : + 32 2 626 2555
Fax : + 32 2 626 2566
Site Internet: www.efpia.org

Site Internet de l'EBE: www.ebe-efpia.org

Version originale préparée par:
Dr. Jürgen Reden
Wills Hughes-Wilson

Traduction par les soins de la Direction
Communication de LEEM, sous la super-
vision scientifique du Dr. J. M. Muschart
(HCS)

Coordination:
Marie-Claire Pickaert

Crédit photographique:
EFPIA, MediGene

Aucune photographie publiée dans
cette brochure ne peut être utilisée
sans l'accord préalable de l'EFPIA.
En aucun cas leur utilisation
à des fins promotionnelles ne
pourra être autorisée.

Conception: Megaluna, Bruxelles
Impression: Arte-Print, Bruxelles

Cette brochure est diffusée à la
condition qu'aucune partie de la publi-
cation (photographies comprises)
ne soit reproduite ni résumée sans
l'accord préalable de l'EFPIA (Fédération
européenne d'Associations et d'Industries
pharmaceutiques).

Edition originale: mai 2003
Traduction française: avril 2004
(réimpression inchangée - août 2004)