

Les biotechnologies au cœur de l'innovation

(Extrait de l'ouvrage « Innovation Santé 2015 » Leem Recherche)

Les biotechnologies connaissent depuis plusieurs décennies une période d'intense innovation qui touche de nombreux domaines. Sans que nous en ayons toujours conscience, elles ont déjà donné naissance à une nouvelle industrie, ou plus précisément à quatre secteurs : les biotechnologies vertes trouvent leurs applications dans l'agriculture et l'alimentation, les biotechnologies blanches ont pour objet la production de molécules à partir de biomasse et sont la base d'une chimie durable, la bleue désigne la biotechnologie marine, enfin les biotechnologies rouges, qui nous intéressent ici, concernent les applications médicales.

Contexte et enjeux

Depuis des centaines d'années, l'homme utilise des outils biologiques, pour fabriquer par exemple vins et fromages. Mais c'est le décryptage des mécanismes fondamentaux du monde vivant au vingtième siècle qui lui a permis de façonner le vivant à sa main.

La génétique a construit un modèle de l'hérédité portée par les gènes, la biologie cellulaire puis moléculaire leur a donné un support, la molécule d'ADN. Les ARN copient l'information contenue dans les gènes et l'apportent à la machinerie cellulaire qui, à partir de ces plans, fabrique les milliers de protéines qui font l'incessant travail de garder en vie les êtres vivants.

Les biotechnologies modernes ont donc déjà une longue histoire. Elles sont nées, il y a une cinquantaine d'années, de ces connaissances scientifiques, qui ont permis de modifier de façon volontaire des cellules vivantes.

Aujourd'hui, même si le terme de biotechnologie garde un petit côté futuriste, des millions de patients bénéficient chaque jour de médicaments issus du génie génétique, comme l'insuline recombinante qui améliore la vie des diabétiques depuis plus de 20 ans

Dans le secteur de la santé, le terme de biotechnologie désigne en particulier les techniques de génie génétique qui permettent de transférer un gène d'un organisme à un autre, ce qui fut fait d'une bactérie à une autre en 1971. Le génie génétique, ou ingénierie des gènes, prend son essor en Californie puis sur la cote Est des Etats-Unis, suite au plan cancer lancé par Richard Nixon. L'objectif a été de développer les outils permettant de découper (enzymes de restriction), séquencer (séquençage de l'ADN en 1976 puis automatisation du séquençage par Lee Hood en 1981) et construire des gènes. L'insuline est le premier gène synthétique commercialisé.

Il devient alors possible de faire fabriquer par une bactérie, une levure ou une cellule de mammifère en culture une protéine humaine ayant un intérêt thérapeutique, puis, après purification, de l'injecter au malade. La protéine thérapeutique ainsi fabriquée est dite recombinante.

Aujourd'hui, plus de 160 protéines recombinantes¹ ont déjà obtenu leur autorisation de mise sur le marché en Europe : hormones comme l'insuline, l'érythropoïétine ou les hormones thyroïdiennes, enzymes métaboliques comme l'urate oxydase, interférons, cytokines et facteurs de croissance, facteurs de coagulation comme le facteur VII ou le facteur VIII, protéine permettant la coagulation dont manquent les hémophiles A.

La production de ces protéines par génie génétique en cellules procaryotes ou en cellules de mammifères a permis d'en disposer en abondance et sans risque de contamination, soit

¹ Walsh G., Trends Biotechnol., Nov.2005, 23(11): 553-8. Biopharmaceuticals: recent approvals and likely directions.

pour se substituer à la protéine naturelle auparavant extraite, soit pour de nouveaux usages thérapeutiques, dans le cancer notamment.

Mais les biotechnologies recouvrent des domaines et des technologies très divers. L'OCDE en propose une définition extrêmement large : *« l'application des sciences et des techniques à des organismes vivants, qu'il s'agisse d'éléments ou de produits pour transformer les matériaux vivants ou non, dans le but de produire des connaissances, des biens ou des services »*.

Les anticorps monoclonaux sont une autre réussite des biotechnologies, issue de la biologie cellulaire et de l'immunologie. Leur sortie des laboratoires a été très difficile. Près de trente ans de tâtonnements ont été nécessaires avant qu'ils ne changent la vie des malades. En immunisant des souris avec un antigène précis, puis en fusionnant les lymphocytes producteurs d'anticorps obtenus avec des cellules tumorales, Milstein et Köhler ont obtenu en 1975 une cellule hybride (ou hybridome), capable de se multiplier à l'infini et produisant un anticorps unique dirigé contre l'antigène choisi au départ. Ces anticorps purs et ciblés, contrairement aux sérums disponibles jusqu'alors, vont permettre des avancées considérables de la recherche et révolutionner les tests de diagnostic.

En revanche, leur utilisation thérapeutique, très séduisante en théorie, va être très longue à réussir en pratique. L'efficacité n'est pas au premier rendez-vous, en raison probablement d'une compréhension insuffisante des pathologies. L'origine murine entraîne des effets secondaires insurmontables et oblige à « chimériser » ou « humaniser » les anticorps monoclonaux. Enfin, en 1995, un anticorps monoclonal dirigé contre un vecteur de l'inflammation, le TNF alpha, exerce un effet neutralisant et apporte un progrès remarquable dans le traitement de maladies comme la polyarthrite rhumatoïde.

Une dizaine d'anticorps monoclonaux sont actuellement commercialisés en France, et de nombreux autres sont en développement.

Les biotechnologies sont au cœur de l'innovation thérapeutique

Depuis le premier médicament commercialisé il y a 25 ans, les biotechnologies se sont progressivement imposées comme un moteur majeur de l'innovation thérapeutique.

C'est le secteur des produits de santé qui, depuis quelques années, montre la plus forte croissance, supérieure à 10 % par an. 40 % des nouveaux produits approuvés en 2003 étaient des produits biotechnologiques et cette tendance devrait perdurer, près de 30 % des produits en développement appartiennent à cette catégorie.

Les principaux domaines en croissance concernent les vaccins, les peptides et protéines thérapeutiques, dont les anticorps monoclonaux représentent une grande part, les produits pour thérapie génique et leurs procédés de production.

Le domaine thérapeutique qui est visé par le plus grand nombre des nouveaux produits est le domaine du cancer, mais de nombreux autres domaines sont également concernés (lutte contre les infections, maladies inflammatoires chroniques, maladies métaboliques, troubles de la coagulation, troubles de la croissance et de la fertilité, ...) Celui des maladies rares a aussi bénéficié de nombreuses avancées au cours des années récentes. Ainsi, deux maladies rares dues à des déficits enzymatiques spécifiques, la maladie de Pompe et la maladie de Maroteaux-Lamy sont depuis quelques mois respectivement soignées par deux biomédicaments innovants.

Les tout premiers biomédicaments étaient des peptides ou des protéines de substitution, identiques aux protéines humaines, comme de nombreuses hormones.

Des protéines impossibles à extraire du corps humain ont ensuite été fabriquées sans limitation de quantité, comme le TPA utilisé en cas d'infarctus du myocarde. Une autre approche thérapeutique dans le traitement des maladies articulaires graves comme la polyarthrite rhumatoïde a été la mise au point de récepteurs solubles du TNF alpha. Les protéines humaines peuvent aussi être modifiées pour mieux répondre aux besoins des malades. L'interféron indiqué dans le traitement de l'hépatite C a pu être amélioré pour ne plus nécessiter qu'une injection par semaine au lieu de trois.

Les protéines circulant naturellement dans le corps humain sont probablement désormais identifiées en grande part. En revanche, les anticorps monoclonaux offrent une palette de possibilités d'action sur de nombreuses cibles, encore largement inexplorée. Ils ont apporté une véritable révolution thérapeutique, dans le traitement du cancer notamment. Par leur mécanisme d'action, ils agissent spécifiquement sur un récepteur donné, par exemple, le récepteur à un facteur de croissance, et ils ont donné lieu aux premières approches de médecine personnalisée. Seuls les patients dont la tumeur exprime le récepteur visé sont traités, les autres ne le sont pas et l'on évite ainsi de traiter des patients qui n'en tireraient aucun bénéfice.

Les biotechnologies ont fait changer les vaccins de dimension. Les vaccins classiques, toujours très utiles, utilisent soit un agent pathogène inactivé chimiquement, soit une souche atténuée, sélectionnée pour ne plus être virulente. La recombinaison génétique évite de manipuler les agents pathogènes et permet d'utiliser l'antigène vaccinant seul, sans aucun risque d'infection.

Pour beaucoup de maladies infectieuses, notamment celles qui affectent les pays en développement, les vaccins représentent la meilleure des solutions pour la santé publique. Avec la perspective du changement climatique, les pays développés pourraient prochainement être confrontés à des défis de santé publique analogues.

Par ailleurs, l'actuelle menace de pandémie grippale nous rappelle que, pour les pays développés, le besoin vaccinal peut être aussi un enjeu majeur de santé publique. Dans ce dernier cas, les chercheurs des firmes concernées ont mis au point des procédés de production qui permettraient de mettre un vaccin spécifique à disposition des pouvoirs publics quatre à cinq mois seulement après l'isolement et l'identification de la souche responsable.

En plus des nouveaux vaccins contre la méningite, commercialisés ces dernières années, une avancée majeure et récente apportée par la recherche dans ce domaine est apportée par les vaccins préventifs de certains cancers. Ainsi des vaccins préventifs du cancer du col de l'utérus provoqué par le papillomavirus viennent d'être mis à la disposition du corps médical. Ils sont fabriqués à partir de pseudoparticules virales produites par des levures, sans aucun risque d'infection. Administrés aux jeunes filles avant leurs premières activités sexuelles, ces vaccins ont un pouvoir protecteur très élevé et l'on peut s'attendre à une diminution dramatique de ce type de cancer chez les populations vaccinées.

Les vaccins thérapeutiques sont très attendus, qui permettraient d'agir contre le virus du sida après l'infection ou de traiter certains cancers. Dans une maladie comme la polyarthrite rhumatoïde, où les anticorps monoclonaux sont très efficaces pour neutraliser certaines cytokines, les vaccins thérapeutiques pourraient permettre d'induire une réponse naturelle polyclonique, avec un produit plus simple et moins coûteux.

Apparentées aux biomédicaments, on peut aussi citer les approches plus futuristes que représentent la nouvelle génération « des médicaments du gène », notamment avec l'utilisation des ARNs interférents. Leur mise au point résulte des avancées scientifiques majeures qui sont en cours dans le domaine de la régulation de l'expression des gènes. Dans un premier temps, ces nouveaux médicaments permettent d'inhiber le fonctionnement

de gènes et, par là, permettent de traiter des maladies résultant de la production de protéines pathogènes. On attend des retombées thérapeutiques prochaines dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge et dans certaines maladies virales.

Plus innovante encore est l'approche qui consiste à transférer le gène d'intérêt (le « transgène ») dans un organisme entier, un animal, une plante. Au cours des dix dernières années, de nombreuses protéines d'intérêt thérapeutique ont été produites à l'aide d'animaux ou de plantes transgéniques. L'une d'elles, l'antithrombine, extraite du lait de chèvres transgéniques, a obtenu son autorisation de mise sur le marché en Europe en 2006. En France, plusieurs sociétés ont fait de la transgénèse un axe stratégique de leur activité, comme Meristem Therapeutics qui développe une lipase recombinante extraite des feuilles de tabac ou du grain de maïs, ou le LFB qui développe un facteur de coagulation, le facteur VII, extrait du lait de lapin.

Après l'ingénierie des gènes (génie génétique), apparaît donc l'ingénierie des protéines dans les années 80, puis des ARNs dans les années 90. Plus récemment, une ingénierie des lipides et des glucides, molécules qui viennent se greffer sur les protéines au cours de leur fabrication dans la cellule, a aussi commencé à se développer. Cette ingénierie de toutes les grandes classes de macromolécules biologiques utilise les connaissances du vivant pour détourner les mécanismes cellulaires et permet de fabriquer des « outils », molécules, cellules ou animaux, utilisables en santé humaine.

Aujourd'hui, plus d'une centaine de nouveaux biomédicaments sont en cours de développement avancé, ce qui laisse prévoir un enrichissement majeur des outils offerts aux cliniciens, pour traiter mieux un plus grand nombre de patients.