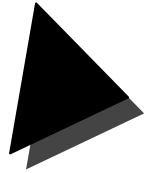


---

# **Intégration des biotechnologies à l'évolution du médicament et impacts sur les organisations de soins et de santé**

**Dr Alain CLERGEOT**  
**Président Chugai Pharma France**  
**Vice-Président Comité Biotech Leem**

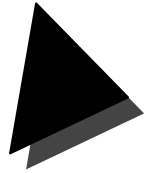
**1ère Journée de l'Ingénierie de la Santé - 26 mai 2004**



## Le règne du Végétal...

---

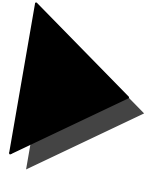
- Première ordonnance connue date du III<sup>ème</sup> millénaire avant JC avec une prescription de remèdes à base de saule pour soigner les maux de tête
- 1829: le français Henri Leroux isole le principe actif de l'écorce de saule - la salicine
- 1853 Jenzer Gerhard réalise l'acétylation de l'acide salicylique - acide acétylsalicylique (aspirine)
- 1897 F Hoffmann en réalise la Synthèse totale puis la commercialise



# Du règne Végétal au règne de la Chimie

---

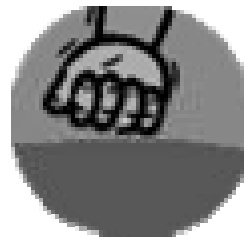
- Dérivés naturels: saule pour l'aspirine, champignons pour la pénicilline...
- Amélioration avec la méthode du « *screening* », criblage aléatoire de centaines de milliers de molécules afin d'identifier le « candidat » capable de se fixer sur une « cible » biologique
  - La recherche de récepteurs: les antagonistes H2 à l'histamine (ulcères gastriques)
  - La recherche d'enzymes spécifiques: les IEC (hypertension)



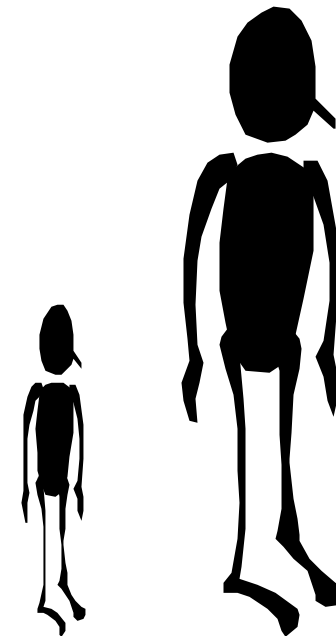
# Méthode du « screening »

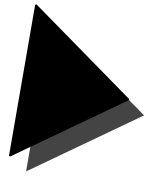
---

Découverte repose beaucoup sur le hasard...

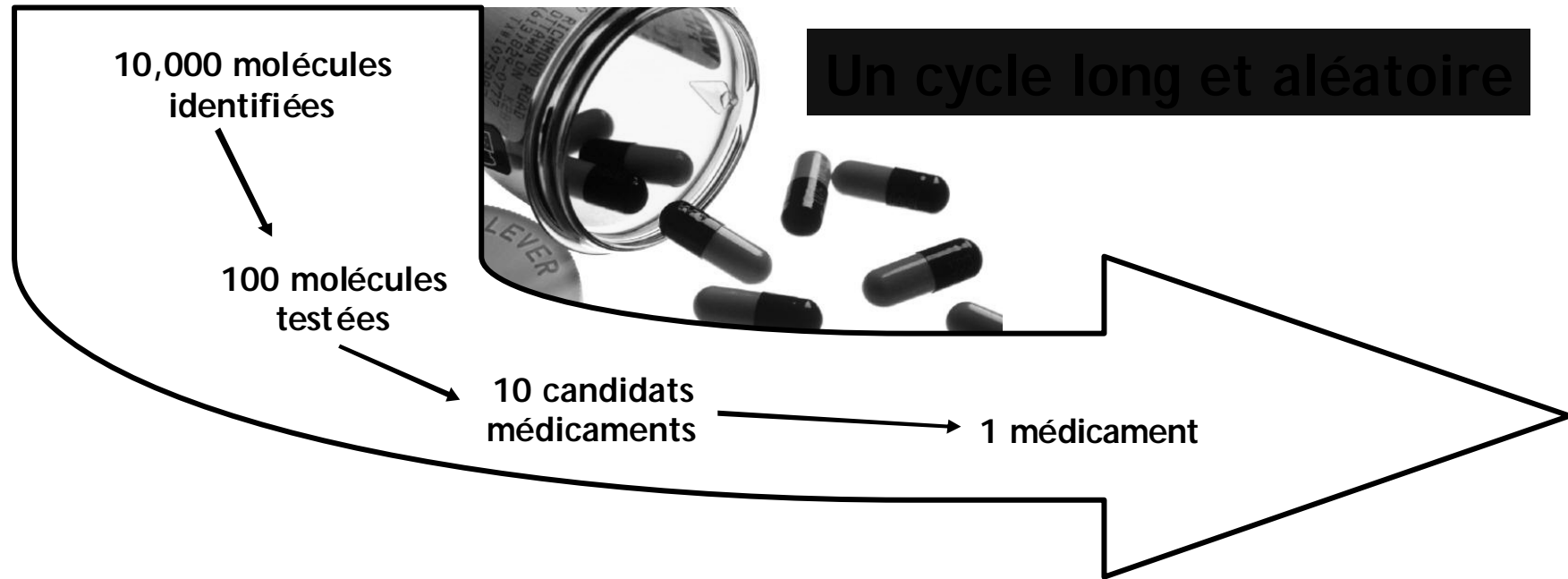


...Succès en fonction de la taille  
et des moyens



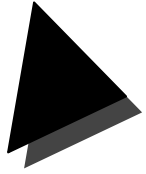


# De l'idée au produit... ...genèse d'un médicament



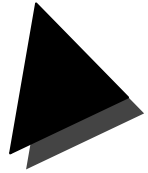
Phase de Recherche	Phase préclinique	Etudes clinique I, II & III	AMM, prix...	Commercialisation
--------------------	-------------------	-----------------------------	--------------	-------------------

10 ans de R&D	2 à 3 ans
---------------	-----------



---

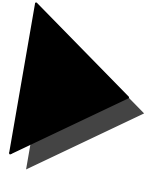
# **Intégration des Biotechnologies à l'évolution du médicament**



# Les biotechnologies ne sont pas nouvelles...

---

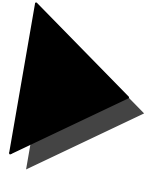
... Dès la plus haute antiquité, l'homme utilise pour transformer le sucre en alcool, l'alcool en vinaigre ou pour fermenter des céréales afin d'obtenir de la bière, la culture de micro-organismes



# Les biotechnologies dites « modernes »

---

- Travaux pionniers de Pasteur et de Mérieux
- Deux grandes applications
  - Les vaccins: cultiver des cellules de germes pathogènes (bactéries ou virus), les inactiver ou les rendre inoffensifs, les purifier, pour en faire un médicament immunogène mais non pathogène
  - La transfusion sanguine: prélever du plasma à des donneurs, le fractionner, purifier les composants pour obtenir des fractions substituables aux protéines naturelles pour des patients souffrant de déficits congénitaux ou acquis



## Ce qui a été déterminant...

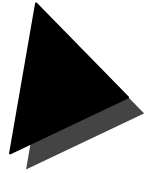
---

*« 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)*

### Les grandes étapes :

- 1943 - découverte de l'ADN comme support de l'hérédité (matériel génétique)
- 1953 - Compréhension de la structure chimique en double hélice de l'ADN par Watson et Crick
- 1966 - le code génétique complet de l'ADN est déchiffré

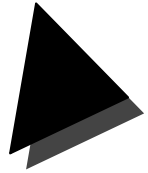
**Toutes la biotechnologie repose  
sur ces découvertes majeures**



# Changement de paradigme...

---

- La convergence :
  - De nouvelles sciences : génomique, protéomique...
  - De nouveaux outils : technique de l'information, automation, chimie combinatoire...
- La biologie :
  - « Autrefois » : science de l'observation
  - « Aujourd'hui » : science basée sur la gestion de bases massives d'information avec la nécessité d'assimiler les sciences de l'ingénieur: bio-informatique, robotique, électronique, optique...



# Définition des « biotechnologies »

---

- Les « Biotechnologies » recouvrent l'ensemble des techniques qui utilisent les ressources du vivant (tissus, cellules, protéines...) pour concevoir ou produire des substances actives utilisées en

Santé animale

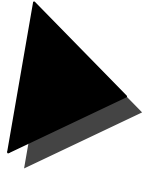
Agro-alimentaire

Santé humaine

Environnement

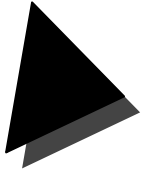


...plus des 2/3 des dépenses R&D  
concernent les médicaments



---

# **Deux exemples d'intégration des Biotechnologies à l'évolution du médicament**



---

# 1er exemple : la bioproduction

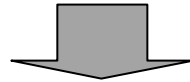


# Le génie génétique...

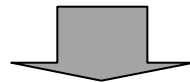
## ...une usine vivante

---

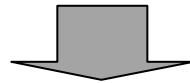
Un gène est isolé et inséré dans des plasmides (petits fragments circulaires d'ADN)



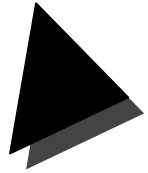
Le plasmide recombinant est inséré dans une bactérie, une levure ou une cellule animale



Le gène peut être lu par le mécanisme de production des protéines de la cellule



Après multiplication de la cellule dans une cuve à fermentation, on retrouve la protéine recombinante dans la cellule ou dans le milieu environnant

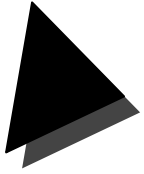


# Application du génie génétique

---

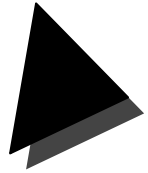
- Hormones recombinantes : insuline, hormone de croissance, hormone de stimulation folliculaire...
- Facteurs sanguins recombinants : facteur VIII, facteur IX, facteur VIIa...
- Facteur de croissance hématopoïétique : erythropoïétine, G-CSF...
- Interférons recombinants : interféron- $\alpha$ , interféron- $\beta$ ...
- Vaccins recombinants, anticorps monoclonaux...





---

# **2ème exemple : des nouvelles approches en recherche**

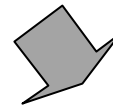
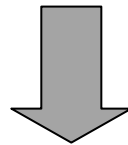
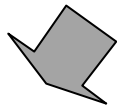


# Les nouvelles approches en recherche...

---

Décryptage du génome humain  
permet le développement de

la génomique

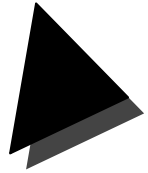


la protéomique

la pharmaco-génomique

meilleure compréhension du lien entre le code  
génétique, la protéine attachée et l'activité  
physiologique

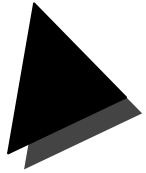
**Objectifs** : identifier de meilleures cibles et sélectionner  
avec des outils de criblage à haut débit les meilleures  
molécules candidates au développement



# Quelques définitions

---

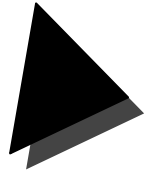
- Génomique : étude du fonctionnement des gènes, en particuliers pour l'identification des gènes impliqués dans les mécanismes pathologiques. La génomique intervient aussi pendant les phases de développement clinique, pour étudier la variabilité inter-individuelle de réponse à un traitement par exemple (pharmaco-génétique)



# Quelques définitions

---

- Protéomique : étude du profil protéique cellulaire, c'est-à-dire les protéines exprimées par une cellule.  
La protéomique permet notamment d'identifier de potentielles protéines cibles pour de nouveaux traitements
- Méthode de criblage haut débit : mise en évidence des molécules actives sur une cible sélectionnée



# Ce qui va changer...

## ...le potentiel de la génomique

---

- Potentiel de la génomique :
  - aujourd'hui 500 cibles pharmacologiques connues
  - Génome humain 100.000 gènes, potentiel de 3 à 10.000 nouvelles cibles

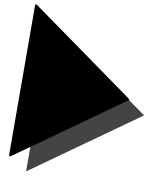


## Ce qui va changer...

### ...la « pharmacologie rationnelle »

---

- Objectif de la « pharmacologie rationnelle »  
« rational drug design » ou stratégie « clé-serrure »
  - D'un côté, une cible biologique (la « serrure » à l'origine de la maladie)
  - De l'autre, le dessin de la molécule (la « clé ») grâce à des ordinateurs puissants
- Le « screening » est favorisé par les techniques d'informatique de modélisation, c'est-à-dire l'automatisation et la miniaturisation, base de la procédure de criblage à haut débit



# Rôle des technologies nouvelles en R&D pharmaceutiques

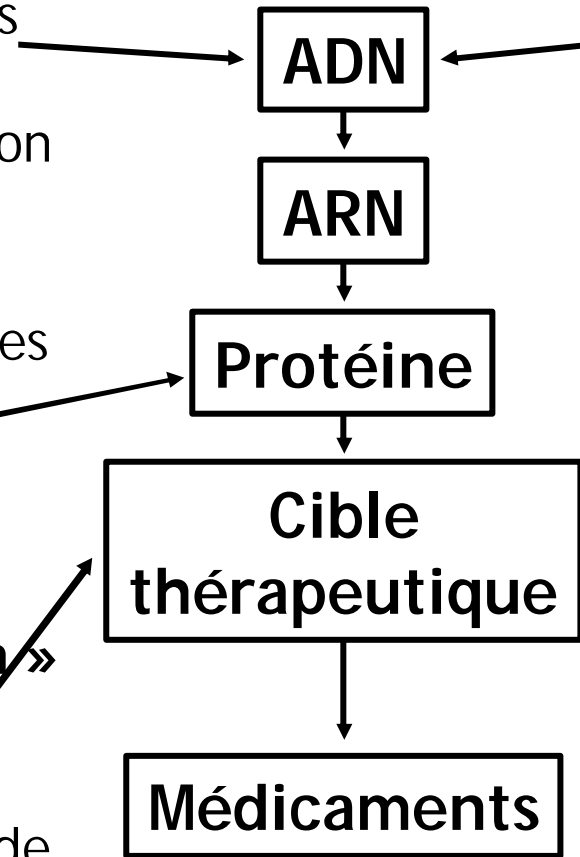
## Génomique:

Identification des gènes responsables maladies, localisation et expression

## Protéomique:

Protéines pour lesquelles codent les gènes et implication dans les pathologies

« Rational Drug Design » (« clé-serrure ») : Conception d'une « molécules en fonction de la cible visée

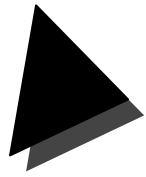


## Pharmaco-génomique:

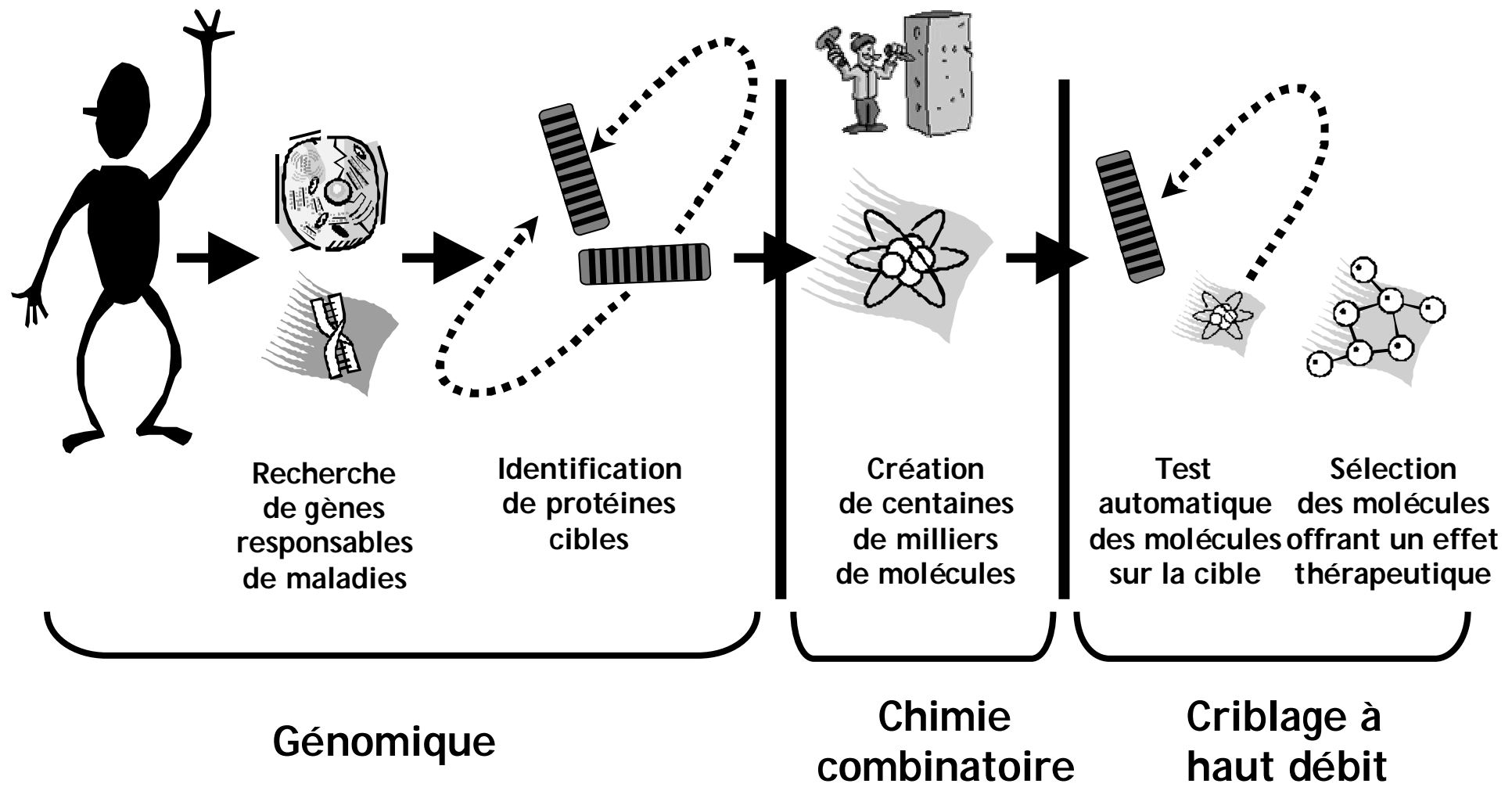
Lien entre gène et réactions aux médicaments (efficacité ou tolérance), conséquence sur la sélection d'une population cible

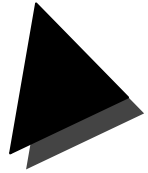
## Chimie combinatoire:

Synthèse automatisée et systématique d'un très grand nombre de molécules avant criblage à haut débit



# Les nouveaux procédés de recherche





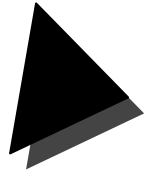
# Les médicaments issus des biotechnologies

---

Concrètement les médicaments issus des biotechnologies comprennent:

Médicaments dont la production est issue d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires (insuline humaine, interférons, hormones de croissance, anticorps monoclonaux...)

Médicaments relevant de la chimie de synthèse, mais dont la conception a fait appel aux biotechnologies, à travers l'identification d'une cible cellulaire nouvelle (antiprotéases...)

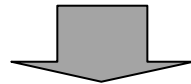


# Les espoirs des biotechnologies...

---

- Des médicaments adaptés aux besoins des patients, personnalisés et véritablement « guérissant »

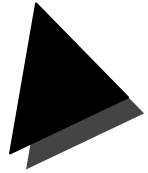
Un diagnostic génétique rapide  
de chaque patient



Choix du médicaments le mieux adapté  
à sa pathologie



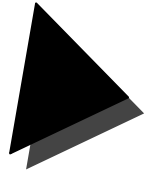
Personnalisation du soin



# Les espoirs des biotechnologies...

---

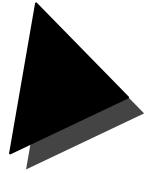
- Des médicaments s'adressant le plus souvent à des maladies graves et beaucoup plus ciblés
- Passer d'une médecine fondée sur une approche de la maladie à une médecine personnalisée et préventive fondée sur
  - la prédisposition génétique
  - le dépistage ciblé
  - le diagnostic et des traitements médicamenteux « sur mesure » fondés sur la diversité génétique des patients



# Les espoirs des biotechnologies...

---

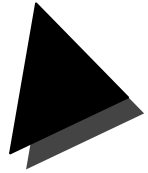
- La thérapie génique et cellulaire laisse entrevoir la possible guérison des maladies génétiques souvent héréditaires
- Toutes les pathologies sont concernées:
  - l'ensemble des maladies génétiques rares
  - les maladies à déterminisme complexe, à la fois génétique et environnementale (asthme, diabète)
  - les pathologies graves les plus fréquentes: cancer, maladies cardio-vasculaires et affections neuro-dégénératives (sclérose en plaque, Parkinson, épilepsie)



# Les espoirs des biotechnologies...

---

- Dans le domaine de la prévention, les biotechnologies devraient favoriser l'émergence de vaccins, de tests diagnostiques et génétique
- La médecine régénérative ou réparatrice pourrait permettre de régénérer des organes (peau des grands brûlés) avec les cellules souches



# Les espoirs des biotechnologies...

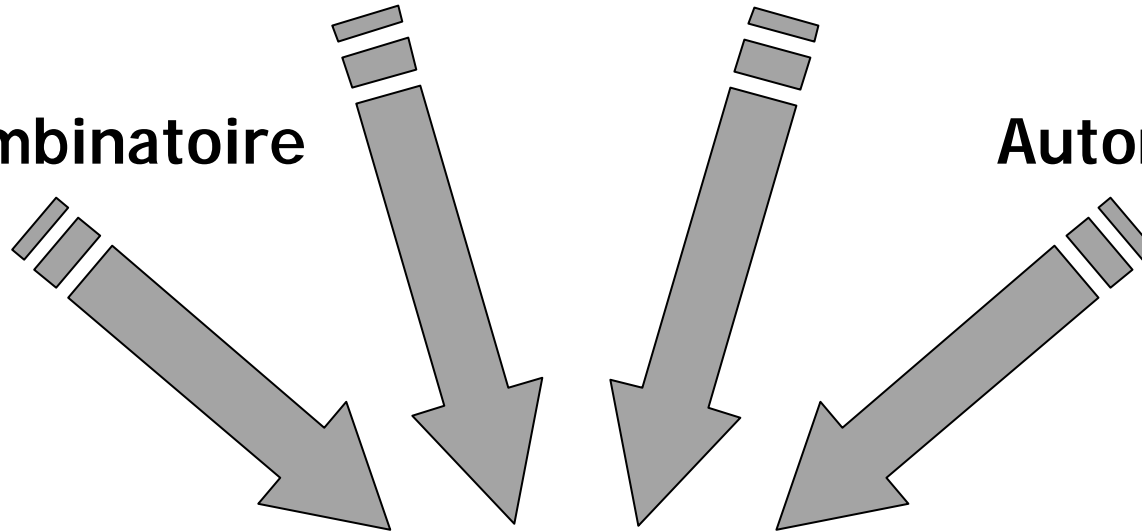
---

Technologie de l'information

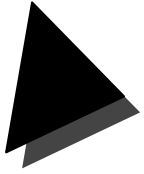
Génomique

Chimie combinatoire

Automatisation

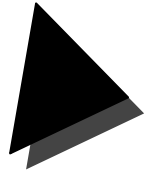


↗ **productivité de la recherche**



---

# Impacts sur les organisations de soins et de santé



# Facteurs d'impact...

---

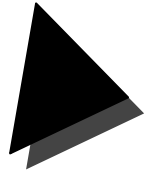
- Les maladies prises en charge :
  - Rares
  - Liées à l'âge
  
- Une médecine individualisée avec de multiple acteurs :
  - Diagnostic
  - Traitement
  - Suivi



# Facteurs d'impact...

---

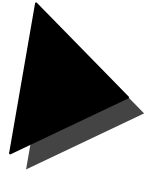
- Des traitements plus sûrs et plus efficace :
  - Privilégiant l'ambulatoire
  - Pathologie aujourd'hui dépourvu de thérapeutique
  - Probablement plus onéreux
  
- ...



# Les conséquences...

---

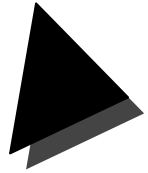
- Développement des réseaux :
  - Systèmes d'information
  - Devenir du « colloque singulier »?
  
- Nouvelles compétences :
  - Exemple de la biologie (sciences de l'ingénieur, bio-informatique...)
  - Formation initiale et continue de connaissances de plus en plus importantes



# Les conséquences...

---

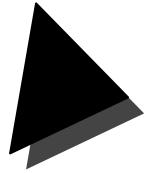
- Apparition de centres d'excellence :
  - Prise en charge de l'ensemble des maladies traitées
  - Organisation par spécialité?
  - Liens entre activité de clinique et recherches
  
- Allocation des ressources :
  - Humaines et financières



# Les conséquences...

---

- Conséquence éthique :
  - Médecine individualisée
  - Tests prédictifs et médecine préventive
  
- ...



# Conclusion

---

- **L'intégration des biotechnologies à l'évolution des médicaments ouvre des nouveaux champs de recherche**
- **Nécessité de gérer l'innovation**
- **Impacts importants sur les organisations de soins et de santé difficilement mesurables aujourd'hui**
- **Les biotechnologies représentent, avant tout, de réels avancées thérapeutiques pour les patients**

