

CHAPITRE 03

Valorisation et étapes de mise au point d'un biomédicament

• 3. Valorisation et étapes de mise au point d'un biomédicament

3. 1. Introduction :

La mise au point d'un biomédicament nécessite de poursuivre des études immunologiques chez l'homme après leur mise sur le marché. Une meilleure coordination au sein des pôles hospitalo-universitaire est nécessaire pour valoriser les potentiels d'activité clinique, de recherche et d'enseignement.

La formulation galénique bénéficie de nouvelles technologies, dont les nanotechnologies, pour augmenter la solubilité et la biodisponibilité des produits afin de mieux atteindre les cellules cibles tout en limitant la toxicité pour le reste de l'organisme. Des appels à programme spécifiques devraient être lancés pour développer ces études y compris en relançant les recherches sur les molécules actives abandonnées faute de forme galénique adaptée.

3. 2. Étapes de mise au point d'un biomédicament

La valorisation et la mise au point d'un biomédicament sont des processus longs, coûteux et hautement réglementés, impliquant plusieurs étapes critiques, de la recherche fondamentale à la mise sur le marché. Elles mobilisent des expertises scientifiques, industrielles, réglementaires et économiques

Étape 1 : Recherche fondamentale

- Objectif : Identifier une cible biologique (gène, protéine, mécanisme).
- Travail en laboratoire sur les causes moléculaires de la maladie.
- Choix du type de biomédicament (anticorps, protéine recombinante, etc.).

Étape 2 : Conception et production

- Clonage du gène codant la protéine d'intérêt (technique de l'ADN recombinant).
- Transfection dans une cellule hôte (bactérie, levure, cellule CHO).
- Optimisation de l'expression, purification, stabilité et activité de la protéine.

Étape 3 : Études précliniques

- Réalisées in vitro et sur l'animal.
- Objectifs :
 - o Vérifier la toxicité et l'innocuité.
 - o Comprendre la pharmacocinétique et pharmacodynamie.
- Si résultats satisfaisants → dépôt d'un dossier d'autorisation d'essais cliniques.

Étape 4 : Essais cliniques (sur l'humain)

- Phase I : Sécurité (20-100 volontaires sains ou malades).
- Phase II : Efficacité et effets secondaires (100-300 patients).
- Phase III : Confirmation de l'efficacité sur une grande cohorte (>1000 patients), comparaison avec traitements existants.
- Dossier complet soumis aux autorités (EMA, FDA...).

Étape 5 : Autorisation de mise sur le marché (AMM)

- Évaluation scientifique approfondie (qualité, sécurité, efficacité).
- Délivrée par l'EMA (UE) ou la FDA (USA).
- Si accord : autorisation de commercialisation à l'échelle nationale ou européenne.

Étape 6 : Industrialisation et production à grande échelle

- Déploiement de la bioproduction industrielle dans des bioréacteurs.
- Contrôle qualité, traçabilité, conformité BPF (Bonnes Pratiques de Fabrication).

Étape 7 : Suivi post-AMM (pharmacovigilance)

- Surveillance continue des effets indésirables rares.
- Phases IV ou réévaluations périodiques selon les données réelles.

• 3.3. Développement des capacités de bioproduction

- La bioproduction, correspondant à la phase de fabrication de médicaments biologiques innovants, est un domaine en pleine expansion, essentiel pour répondre aux besoins de santé modernes, qui représente un enjeu stratégique majeur.

Les biomédicaments représentent aujourd'hui une part croissante des innovations thérapeutiques, avec environ 50% des essais cliniques en cours. Cependant,

la bioproduction présente des défis uniques en termes de complexité, de coûts et de réglementation. Les procédés souvent longs nécessitent un contrôle rigoureux de nombreux paramètres pour garantir la qualité et la sécurité du produit final. Si les investissements de départ sont souvent conséquents par rapport aux méthodes classiques de production, ils sont néanmoins rentables sur le long terme une fois passés à l'échelle.

- Le développement des capacités de bioproduction est aujourd'hui un enjeu stratégique majeur dans l'industrie pharmaceutique et biotechnologique. Il vise à répondre à la demande croissante de biomédicaments, tout en garantissant qualité, sécurité, et accessibilité.

3. 3.1. Moyens de développement des capacités

a) Construction de nouveaux sites

Implantation de bio-usines à l'échelle nationale ou internationale.

Exemples : usines de Sanofi, Pfizer, Boehringer Ingelheim, ou Lonza.

b) Extension des unités existantes

Agrandissement de bioréacteurs, amélioration des lignes de purification.

Passage de la production pilote à la production commerciale.

c) Digitalisation & automatisation

- Utilisation de l'intelligence artificielle, jumeaux numériques, et analyse prédictive.

- Optimisation des rendements, réduction des risques de contamination.

d) Bioproduction modulaire et flexible

- Usines "plug-and-play" permettant de produire différentes molécules selon les besoins.

- Accélère les changements de production (ex. réponse à une crise sanitaire).

3.3.2. Technologies innovantes coûteuses...

Les biomédicaments reposent sur des technologies de pointe qui permettent de traiter des maladies complexes, parfois incurables, mais leur développement et leur production sont associés à des coûts très élevés. Voici pourquoi ces traitements sont à la fois révolutionnaires et financièrement exigeants.

A. Bio-production des protéines :

1. Levures et bactéries :

La première production était celle d'insuline en 1980. Limite : les bactéries sont incapable de produire les protéines ayant une structure complexe comme : les anticorps ou bien les facteurs de coagulation , ainsi la récupération de produit nécessite la lyse de la bactérie de qui influe le rendement et la purification de produit .

2. Levures et champignons filamenteux :

Facile à manipuler et donne accès à une large gamme de protéines mais il produisent simultanément certains sucres indésirables ce qui rend la protéines immunogène . Exemple : on peut utiliser cette particularité pour produire les vaccins : le vaccin de l'hépatite B est produit par *Saccharomyces cerevisiae*.

3. Les cellules des mammifères :

50 % d'anticorps monoclonaux sont produits par ces cellules. Exemple : cellule de Hamster (CHO) sont utilisées pour la production de vaccin, cellule de rein de singe ou de rétine, humaine

Avantages	Limites
<ul style="list-style-type: none"> - Récupération facile de produit - Protéines subissent des modifications post traductionnelles 	Faible capacité de production

4. Œufs embryonnaires :

Production de vaccin antigrippale de fait par l'incubation de l'œuf de poule embryonnaire avec le virus d'influenza. Limite : processus très complexe et difficile à être industrialiser.

5. Cellules d'insectes :

Les cellules d'insectes sont capables d'effectuer des opérations post traductionnelles notamment la glycosylation proches de celles effectuées par les cellules mammifères. Limite : présence de système protéolytique qui limite la productivité de la protéine cible.

6. Cellules aviaires :

Les cellules souches de canard peuvent produire des protéines humaines.

7.2.7. Les microalgues :

Les espèces de microalgues productrices de protéines ne les sécrètent pas dans le milieu, elles sécrètent les polysaccharides ce qui rend le processus de purification des produits finale difficile.

8. Plantes transgéniques :

Avantages	Limites
<ul style="list-style-type: none"> - Cout bas - Grande flexibilité pour suivre la demande de marché - Plus sécurisée par rapport aux risques infectieux 	<ul style="list-style-type: none"> - Difficulté de récupérer les protéines stockées dans les graines et les feuilles - Purification difficile - Problème d'éthique

9. Animaux transgéniques :

Le choix de l'espèce animale dépend de la durée de cycle reproductif. Exemple : 36 mois pour obtenir le 1er lait à partir d'une vache transgénique contre un an pour une lapine.

Avantages	Limites
Grande quantité de protéines recherchées dans le lait, le sang, le plasma ou le séminal	Séparation difficile de protéines animales

B. Technologies innovantes utilisées

Technologie	Description	Avantages	Inconvénients
ADN recombinant	Production de protéines thérapeutiques par des cellules génétiquement modifiées (bactéries, levures, cellules CHO)	Haute spécificité, personnalisation	Long développement, coût élevé
Bioproduction en bioréacteurs	Culture de cellules vivantes à grande échelle	Contrôle qualité strict, production massive	Infrastructure coûteuse, conditions stériles
Thérapies géniques & cellulaires	Modification directe de l'ADN ou utilisation de cellules modifiées (ex : CAR-T cells)	Médecine personnalisée, traitements curatifs	Très coûteux, logistique complexe, production individualisée
Nanotechnologies	Utilisation de nanoparticules pour cibler, protéger ou libérer les biomolécules	Amélioration de la biodisponibilité, ciblage précis	Procédés encore expérimentaux, validation longue
Bio-impression 3D & organoïdes	Fabrication de tissus biologiques pour tests ou traitements	Réduction des tests animaux, recherche avancée	Encore en développement, coût technologique
Automatisation & intelligence artificielle (IA)	Optimisation des procédés, contrôle qualité en temps réel	Gains de productivité, réduction d'erreurs	Investissement initial très élevé

3.3.3. Défis majeurs de la bioproduction

La bioproduction pharmaceutique, essentielle pour fabriquer les biomédicaments (anticorps, vaccins, thérapies géniques...), fait face à plusieurs défis stratégiques et technologiques :

1. Complexité biologique :

Les procédés impliquent des cellules vivantes → instabilité, variabilité entre lots, contrôles rigoureux.

2. Conformité réglementaire :

Nécessité de respecter des normes strictes (BPF, traçabilité) et d'assurer une qualité constante du produit.

3. Capacités industrielles limitées :

Manque d'infrastructures adaptées ; nécessité de construire ou moderniser des sites avec des investissements lourds.

4. Pénurie de personnel qualifié :

Besoin croissant en techniciens, bio-ingénieurs et pharmaciens formés aux spécificités de la bioproduction.

5. Coûts élevés :

Coût de développement, de fabrication et de mise en conformité très important, avec un retour sur investissement parfois incertain.

6. Dépendance aux chaînes d'approvisionnement :

Risque de rupture de matières premières critiques et besoin de relocaliser certaines étapes.

7. Transition numérique :

Intégration encore lente de l'automatisation, de l'intelligence artificielle et des outils numériques dans les procédés.

3.4 Recherche de nouvelles formulations galéniques des biomédicaments:

La formulation galénique consiste à transformer une substance active en un médicament administrable, stable, efficace et bien toléré par le patient. Dans le cas des biomédicaments (protéines, anticorps, ARN, cellules...), cette étape est cruciale et particulièrement complexe.

1. Objectifs des nouvelles formulations galéniques

Améliorer la stabilité des molécules biologiques (très sensibles à la chaleur, aux enzymes, au pH...).

Faciliter l'administration (éviter les injections fréquentes, permettre l'auto-administration).

Augmenter la biodisponibilité (quantité de principe actif réellement absorbée).

Réduire les effets secondaires et améliorer le confort du patient.

Prolonger l'effet thérapeutique (formes à libération prolongée).

2. Exemples de nouvelles stratégies galéniques pour biomédicaments

Type de formulation	Description	Avantages
Nanoparticules	Encapsulation des biomolécules dans des systèmes nanométriques	Protection, ciblage des tissus, libération contrôlée
Hydrogels injectables	Polymères injectés qui se gélifient in situ	Libération prolongée, administration locale
Patchs transdermiques	Pour biomolécules de petite taille ou modifiées	Évite les aiguilles, administration continue
Formes orales protégées	Gélules spéciales résistant aux sucs digestifs	Défi technique majeur mais très recherché
Stylo injecteur ou auto-injecteurs	Pour les anticorps ou insulines	Utilisation à domicile, améliore l'observance
Formulations à libération prolongée	Ex. : implants ou liposomes	Réduction de la fréquence d'injection

3.5. Gestion des essais cliniques

Les essais cliniques sont des étapes clés dans le développement des biomédicaments. Leur gestion est complexe, exigeante sur les plans scientifique, réglementaire, logistique et éthique. La gestion réussie d'un projet d'essai clinique repose sur une collaboration interfonctionnelle transparente entre différentes équipes, notamment les opérations cliniques, les affaires réglementaires, l'assurance qualité, la gestion des données, la surveillance de la sécurité et la biostatistique.

- Qui gère les essais cliniques ?
- Chercheur principal (CP)
- Également appelé chercheur principal, ce chercheur supervise tous les aspects d'une étude de recherche clinique. Il élabore le concept de l'étude, rédige une description détaillée de son déroulement et soumet le tout à l'approbation du comité d'examen institutionnel (IRB) du site.

1. Les différentes Phases des essais cliniques

Phase	Objectif	Nombre de patients	Durée approximative
Phase I	Sécurité, tolérance, pharmacocinétique	20–100 volontaires sains ou malades	Quelques mois
Phase II	Efficacité préliminaire, dose optimale	100–300 patients	1–2 ans
Phase III	Confirmation efficacité et tolérance	1 000–5 000 patients	2–4 ans
Phase IV	Suivi après commercialisation	Plusieurs milliers	Indéterminée

3.6. Compréhension des mécanismes d'action des biomédicaments

Introduction

La compréhension des mécanismes d'action des biomédicaments est essentielle pour saisir comment ces traitements agissent dans l'organisme, surtout dans le contexte des maladies chroniques comme les maladies auto-immunes, le cancer ou certaines pathologies inflammatoires. Voici un aperçu général et structuré :

❑ Mécanismes d'action principaux

1. Anticorps monoclonaux

Ciblent spécifiquement une protéine (antigène) sur une cellule ou une molécule.

Exemples de mécanismes :

- Neutralisation d'un médiateur de l'inflammation (ex. : anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde).
- Induction de la destruction d'une cellule cible (via le complément ou les cellules immunitaires).
- Blocage de récepteurs (ex. : inhiber la prolifération cellulaire dans le cancer).

2. Cytokines recombinantes

- o Modulent la réponse immunitaire.
- o Ex : l'interféron bêta dans la sclérose en plaques réduit l'inflammation.

3. Protéines de fusion

- Assemblage de plusieurs domaines protéiques.

Ex : Etanercept (fusion d'un récepteur TNF avec une portion d'anticorps) capte le TNF et empêche son action inflammatoire.

4. Thérapies géniques ou cellulaires

- Modification génétique des cellules du patient (ex : CAR-T cells) pour qu'elles ciblent spécifiquement certaines cellules (souvent cancéreuses).

☐ Exemples concrets

Biomédicament	Cible	Mécanisme d'action	Pathologie
Infliximab	TNF- α	Neutralisation du TNF (inflammation)	Maladie de Crohn, PR
Trastuzumab	HER2	Blocage du récepteur HER2	Cancer du sein HER2+
Adalimumab	TNF- α	Anticorps monoclonal anti-TNF	PR, psoriasis, Crohn
Nivolumab	PD-1	Inhibition de points de contrôle immunitaire (réactivation des lymphocytes T)	Cancers (mélanome, poumon...)

3.7. Aspect réglementaire et éthique

L'aspect réglementaire et éthique des biomédicaments est essentiel, car ces traitements innovants (comme les anticorps monoclonaux, les thérapies géniques ou cellulaires) touchent directement à des domaines sensibles : santé humaine, manipulation du vivant, accès équitable aux soins, etc.

A- Aspect réglementaire

1. Autorisation de mise sur le marché (AMM)

- o En Europe, c'est l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui évalue les biomédicaments.
- o En France, l'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament) intervient pour le suivi national.
- o Ces traitements doivent passer par des essais cliniques rigoureux (phases I à III) pour prouver leur efficacité et leur sécurité.

2. Traçabilité et fabrication

- o Les biomédicaments sont produits à partir de cellules vivantes : leur fabrication est complexe, sensible, et doit respecter des normes strictes de qualité (BPF).
- o La traçabilité est obligatoire, notamment pour les médicaments dérivés du sang ou les thérapies cellulaires.

3. Pharmacovigilance

- o Suivi après commercialisation pour détecter tout effet indésirable.
- o Obligation de déclarer et analyser les incidents.

2. Accès et remboursement

- o Déterminé par la HAS en France (évaluation du service médical rendu).
- o Peut poser problème pour les biomédicaments très coûteux.

B- Aspect éthique

1. Consentement éclairé

- o Les patients doivent être informés clairement, notamment dans le cadre des essais cliniques.

2.Équité d'accès

- o Les biomédicaments sont souvent coûteux, ce qui peut créer des inégalités entre patients selon les pays, ou selon leur statut socio-économique.

3.Manipulation du vivant

- o Thérapies géniques ou cellulaires : question de modification des cellules humaines, parfois germinales (controversées).
- o Enjeux autour de la dignité humaine, du respect du corps, et des limites de la science.

4.Utilisation responsable des données

- o Dans les essais cliniques, les données génétiques ou biologiques sont sensibles : respect du RGPD et de la confidentialité est crucial.

Chapitre 04

Les biomolécules actives utilisées en santé et bien être

Introduction:

Les biomolécules naturelles (protéines, polysaccharides, lipides, peptides, etc.) sont largement exploitées dans les domaines de la médecine, du diagnostic et des cosmétiques, en raison de leur activité biologique ciblée et de leur compatibilité avec l'organisme humain.

4.1. Exemples de médicaments à base de molécules naturelles

1.Morphine

- Extraite du pavot somnifère (*Papaver somniferum*).

Utilisée comme antalgique puissant dans la prise en charge de douleurs intenses.

2.Aspirine

- Dérivée de l'acide salicylique, présent dans le saule blanc (*Salix alba*).

Action anti-inflammatoire, antipyrétique et antalgique.

3.Taxol (paclitaxel)

- Issu de l'écorce de l'if (*Taxus brevifolia*).

Médicament anticancéreux utilisé en chimiothérapie (cancers du sein, des ovaires...).

4. Insuline humaine recombinante

- Produite par génie génétique, mais basée sur une molécule naturelle humaine.

Traitement indispensable pour les diabétiques.

4.2. Exemples d'outils de diagnostic à base de molécules naturelles

a. Anticorps monoclonaux

- Utilisés dans les tests de diagnostic rapide (ex. : tests de grossesse, tests COVID-19).
- Reposent sur la reconnaissance spécifique entre un anticorps et un antigène.

b. Enzymes de diagnostic

- Exemple : glucose oxydase, extraite de champignons, utilisée dans les glucomètres pour doser le glucose dans le sang.

c. Protéines fluorescentes naturelles

- Comme la GFP (Green Fluorescent Protein), issue de méduses.
- Employée en imagerie biologique et en recherche médicale.

4.3. Exemples de produits cosmétiques à base de molécules naturelles

1. Aloe vera

- o Riche en polysaccharides hydratants.
- o Utilisée dans des crèmes apaisantes, hydratantes ou après-soleil.

2. Acide hyaluronique

- o Présent naturellement dans la peau et le cartilage.
- o Utilisé en cosmétique pour ses propriétés hydratantes et repulpantes.

3. Vitamine C (acide ascorbique)

- o Dérivée de sources végétales (agrumes).
- o Antioxydant puissant dans les soins anti-âge.

4. Huiles essentielles

- o Issues de plantes (lavande, tea tree, eucalyptus...).
- o Intégrées dans des soins pour leurs propriétés antibactériennes, relaxantes, ou tonifiantes.