

Les jeunes, la chimie et les sciences de la vie

L'industrie pharmaceutique
et les biotechnologies



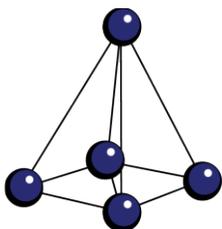
Sciences
adventure 

Dossier pédagogique réalisé dans le cadre du programme de conférences
« *Les jeunes, la chimie et les sciences de la vie* »
coordonné par la cellule
www.sciencesadventure.be

Ce dossier a bénéficié de la relecture avisée de
Martine Draguet-Brughmans et **Stéphanie Garcia**,
conférencières senior et junior actives dans cette thématique.



CONSTRUIRE LE FUTUR DE LA CHIMIE ET DES SCIENCES DE LA VIE
CENTRE DE COMPETENCE



Fonds de Formation
Industrie chimique



Table des matières

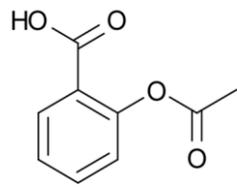
Le médicament	4
La création d'un médicament	5
Le brevet	6
La recherche pré-clinique	7
Le développement clinique	13
La mise sur le marché	14
Quelques métiers	15
La biotechnologie	16
Les vaccins	17
Les anticorps	19
Les anticorps thérapeutiques	20
La thérapie cellulaire	22
L'ingénierie des protéines	23
Les OGM	24
Références	26

Le médicament

Le terme **médicament** désigne « toute substance ou composition possédant des **propriétés curatives ou préventives** à l'égard des maladies humaines ou animales ».

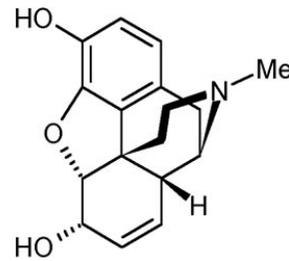
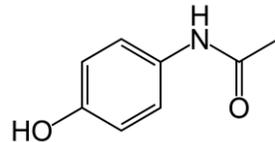
Il est composé d'une **substance active** (ou principe actif), qui possède un effet thérapeutique, et des **excipients** (liants, agents d'enrobage, agents de remplissage, désintégrants, antioxydants, goût artificiel...), destinés à conférer des caractéristiques particulières au produit final.

Quelques médicaments connus :



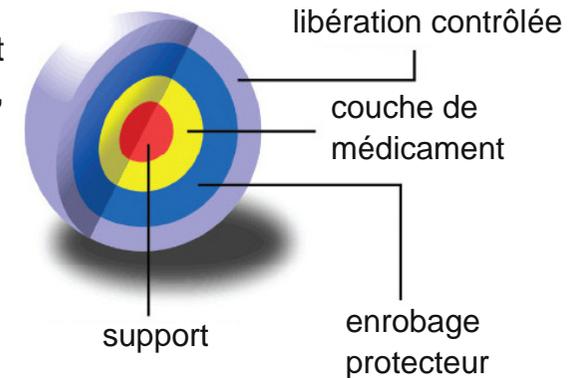
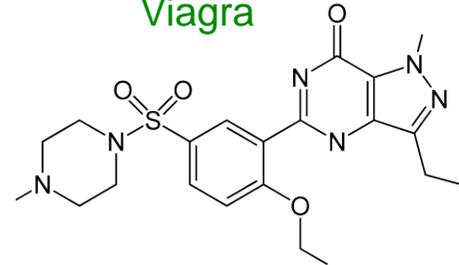
Aspirine

Paracétamol

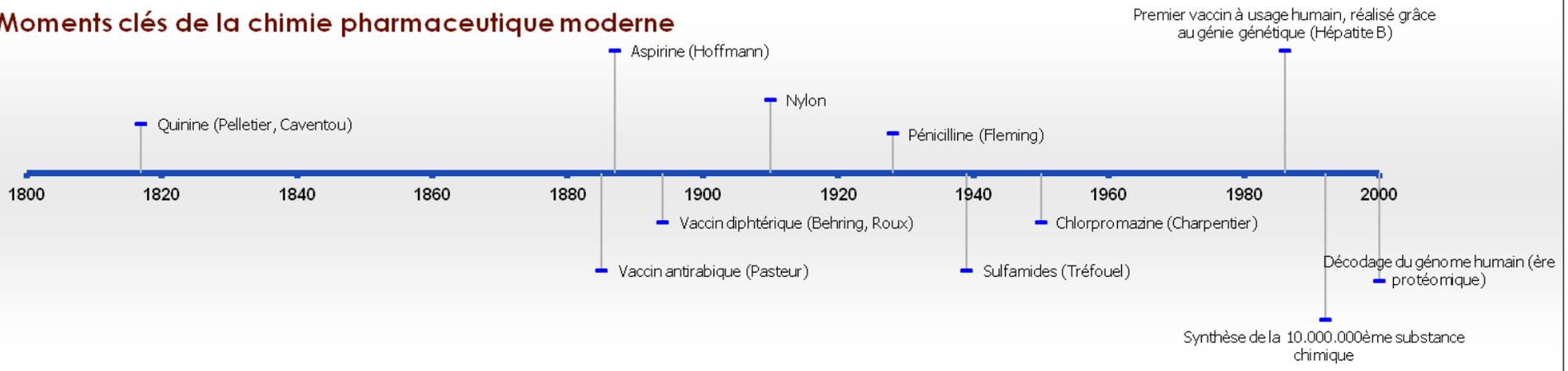


Morphine

Viagra



Moments clés de la chimie pharmaceutique moderne

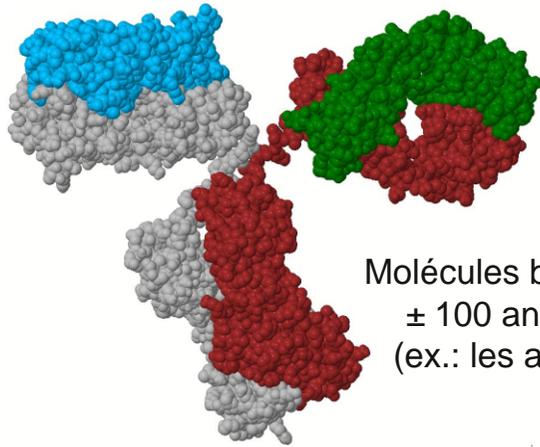


Cocorico !

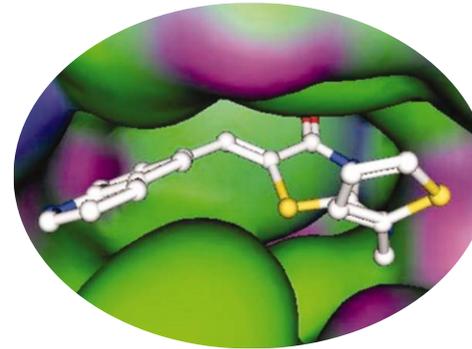
La Belgique a dans ses cartons la réalisation de nombreux médicaments : vaccins (infanrix pour l'hépatite B et rotarix pour la diarrhée), anti-hypertenseurs (kétansérine), anti-histaminiques (lévocétirizine, lévocabastine), anti-diarrhéiques (loperamide), anti-mycotiques (itraconazole), neuroleptiques (galanthamine, fentanyl, rispéridone), anti-épileptiques (lévétiracétam)...

La création d'un médicament

On distingue **deux sortes de substances actives** : les molécules biologiques et les molécules chimiques. Les médicaments développés récemment sont donc soit issus de la **recherche chimique**, soit de l'application des **biotechnologies** (vaccins, anticorps).



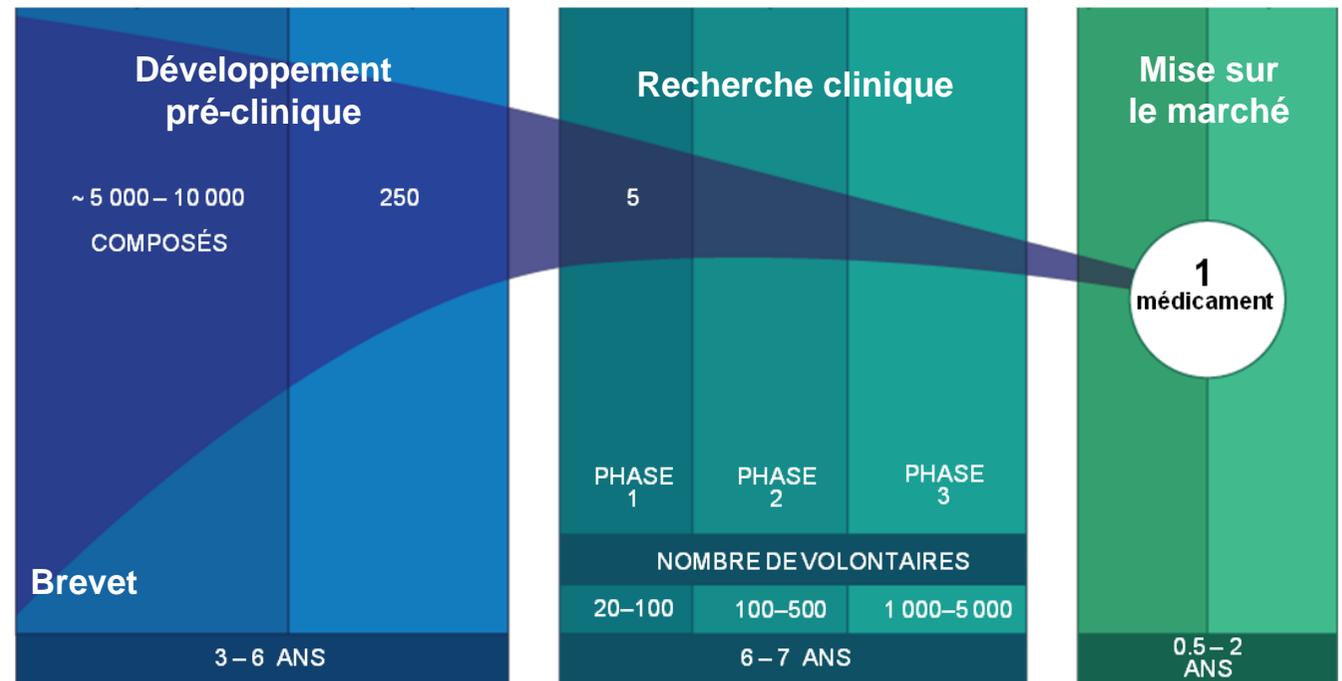
Molécules biologiques
± 100 angströms
(ex.: les anticorps)



Molécules chimiques
± 1 angströms
(ex.: Zyrtec)

Les techniques mises en œuvre sont différentes mais le **processus** et les **étapes de développement**, ainsi que les critères d'approbation d'un nouveau médicament par les autorités sanitaires, restent **comparables**.

De la recherche à sa mise sur le **marché**, la genèse d'un nouveau médicament dure une **quinzaine d'années** (pour un budget d'environ **900 millions d'euros**).



Le brevet

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
15 April 2004 (15.04.2004)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2004/030668 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 31/4465, C07D 211/58, A61P 25/22, 25/24

(21) International Application Number:
PCT/EP2003/010824

(22) International Filing Date:
30 September 2003 (30.09.2003)

(25) Filing Language:
English

(26) Publication Language:
English

(30) Priority Data:
02022191.7 4 October 2002 (04.10.2002) EP

(71) Applicant (for all designated States except US): UCB,S.A. (BE/BE); 60, allée de la Recherche, B-1070 Brussels (BE).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants (for US only): LAMBERTY, Yves (BE/BE); 10, rue de la Vallée, B-1440 Braine-le-Château (BE); GENICOT, Christophe (BE/BE); 15, rue Fosse des Vaux, B-1490 Court-Saint-Etienne (BE).

(74) Agent: LECHEN, Monique; UCB, S.A. - Intellectual Property Department, Allée de la Recherche 60, B-1070 Brussels (BE).

(80) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SY, TH, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

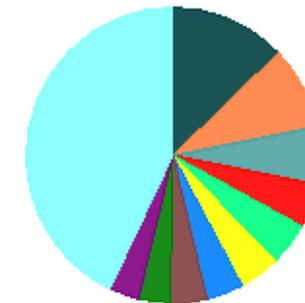
(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SE, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SI, SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— with international search report

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guide to the Code and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Un brevet est un titre juridique qui **protège une invention technique pour une durée limitée**. Il permet à son titulaire d'empêcher des tiers d'exploiter l'invention sur le territoire pour lequel il a été délivré. Les brevets sont toujours publiés, afin que chacun puisse tirer profit des informations qu'ils contiennent. Le but est d'**amortir les frais liés au développement du nouveau médicament en profitant d'une exclusivité temporaire**.

Patent Applications by Top Fields of Technology (1996 - 2010)



Source: WIPO statistics database; last updated: 08/2012

BREVETS PUBLIES DANS LE DOMAINE DE LA CHIMIE (2010)

	Brevets publiés	% du total
Chimie organique	43.142	2,8
Biotechnologie	32.875	2,2
Pharmaceutique	56.203	3,7
Chimie macromoléculaire, polymères	25.014	1,6
Chimie alimentaire	24.424	1,6
Chimie des matériaux de base	37.536	2,5
Matériaux, métallurgie	33.010	2,2
Technologie de surface, coating	29.528	1,9
Micro et nano-technologie	2.466	0,2
Génie chimique	32.238	2,1
Technologie environnementale	23.209	1,5

Dans son rapport de février 2011, le WIPO (*World International Patents Organisation*) a enregistré pour 2010 le dépôt de 162.900 brevets

internationaux. **En Belgique, le domaine pharmaceutique occupe une belle place sur le terrain** : environ 12 % des demandes de brevets sont concernées.

Médicaments génériques

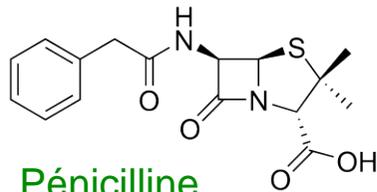
Après **expiration du brevet**, un médicament identique ou équivalent à celui d'une marque peut être produit sous un nouveau nom commercial. La **substance active** est **identique** à celle du produit de marque, les seules différences possibles étant la présentation et les excipients. Leur fabrication répond aux mêmes normes d'exigence que tous les autres médicaments.



La recherche pré-clinique (1)

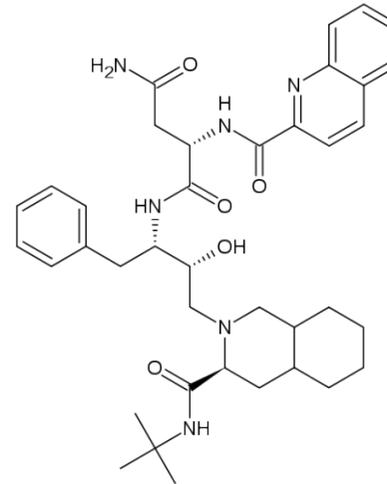
On commence par la **RECHERCHE DE LA CIBLE**, c'est-à-dire un type de **maladie que l'on veut traiter**. Cela peut être une invasion par un corps étranger, un dérèglement de la croissance cellulaire (tumeur) ou un dysfonctionnement d'une protéine.

Pour lutter contre la maladie, la solution la plus fréquente est de **modifier le fonctionnement d'une ou plusieurs protéines** à l'aide d'une petite molécule. Par exemple :



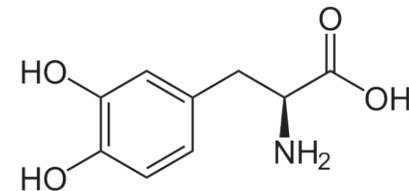
Pénicilline

inhibiteur de transpeptidase, **empêche la construction de la paroi cellulaire bactérienne** (antibiotique)



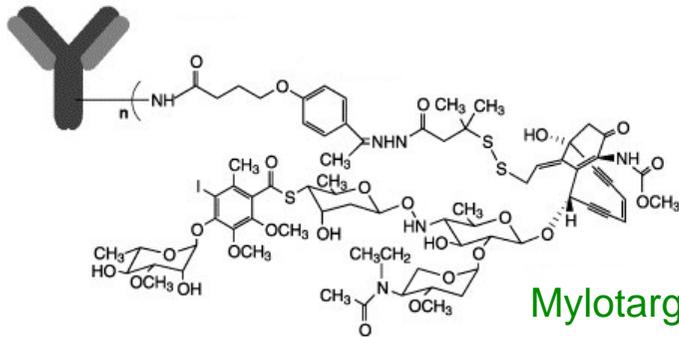
Saquinavir

inhibiteur de protéase, **empêche la réplication virale** (anti-SIDA)



Levodopa

favorise la synthèse de dopamine dans le cerveau du patient atteint de la maladie de Parkinson



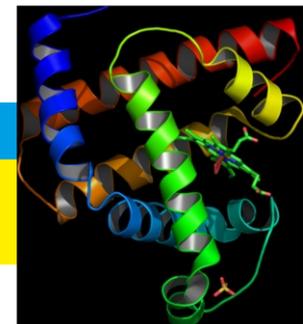
Mylotarg

s'accroche aux cellules cancéreuses et leur délivre une molécule capable de détruire leur ADN (anticancéreux)



Le saviez-vous ?

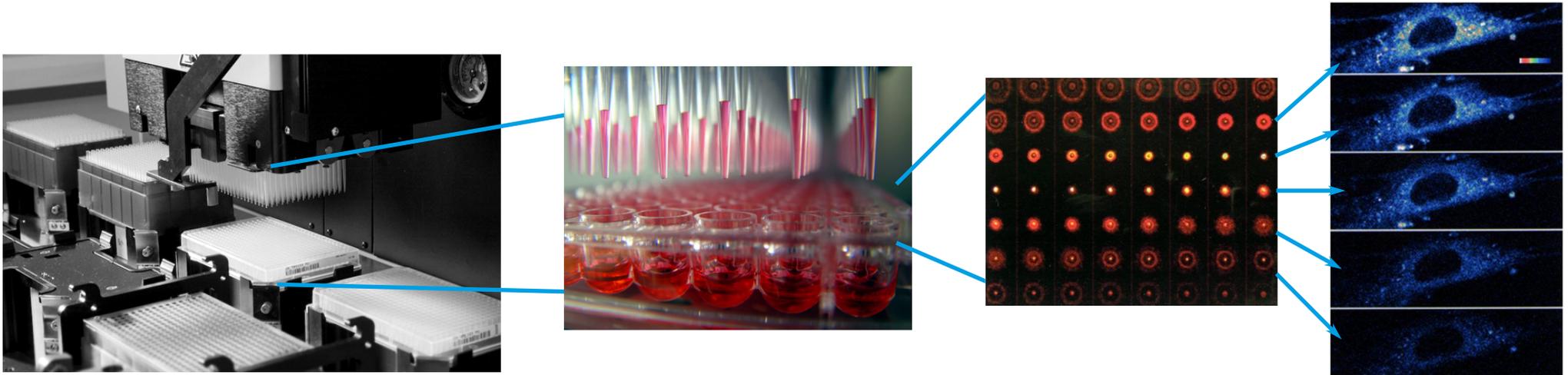
Les **protéines** sont des macro-molécules composées de chaînes d'acides aminés, essentielles au bon fonctionnement des êtres vivants.



La recherche pré-clinique (2)

Il existe différentes méthodes pour partir à la **RECHERCHE DES PRINCIPES ACTIFS** : le **hasard**, l'utilisation de **produits naturels**, la **copie** de produits sur le marché, le **design rationnel** (conception rationnelle de molécules chimiques capables de se fixer à la cible et de former des interactions avec elle) et le **criblage systématique**.

Cette dernière méthode, aussi appelée **criblage à haut débit (HTS)**, consiste en un test biochimique servant à mesurer l'**interaction entre une petite molécule et la cible**. Le but est la recherche de structures moléculaires ayant le profil d'activité souhaité (*têtes de série*). L'utilisation de robots et de logiciels de traitement de données permet de tester et d'analyser une importante quantité de composés chimiques (200 000 à 1 000 000 en quelques heures) sur une ou plusieurs cibles d'intérêt.



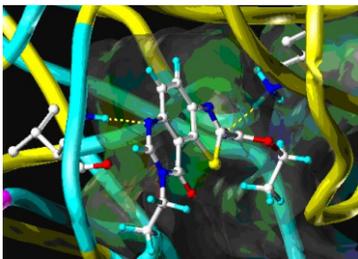
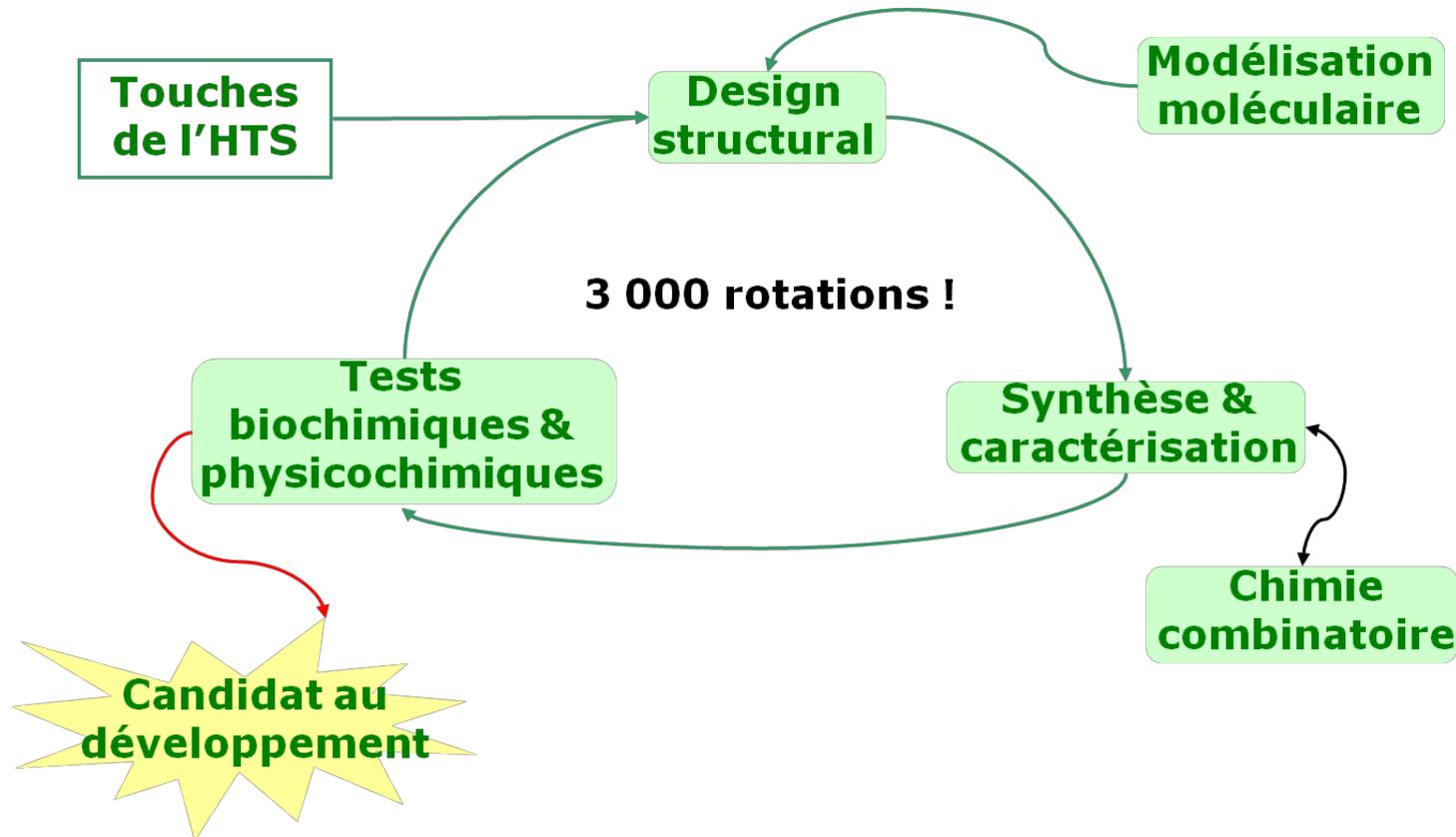
Principes actifs d'origine naturelle

On trouve dans la nature de nombreux principes actifs tels que la *pénicilline* (toxine provenant de **champignons** microscopiques et utilisée dans le traitement d'*infections bactériennes*) ou le *taxol* et la *camptothécine* (molécules produites par des **arbres** et utiles pour le traitement de **cancers**). Aujourd'hui, les chimistes reproduisent et adaptent en laboratoire les molécules découvertes dans la nature...



La recherche pré-clinique (3)

Les têtes de série (résultats de l'HTS) sont autant de points de départ à l'étape suivante : la **CHIMIE MÉDICINALE**. Elle consiste en des **modifications successives de la molécule de départ pour améliorer ses propriétés** (dont son affinité pour la cible), tout en s'appuyant sur le design et la synthèse de nouvelles molécules et l'utilisation de nouvelles réactions chimiques.

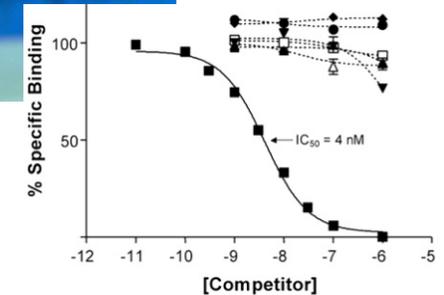
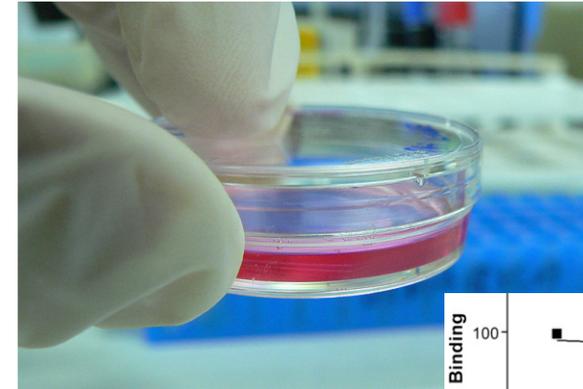
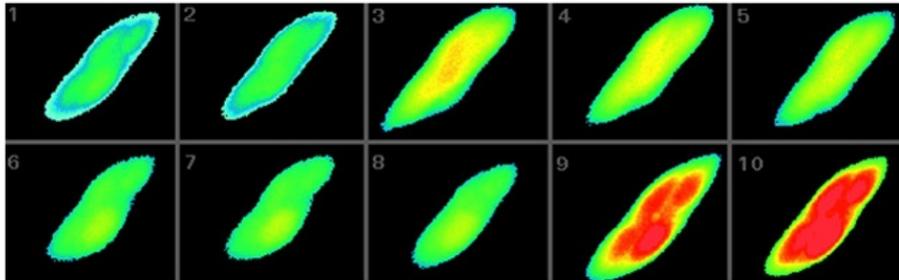


Modélisation moléculaire ?

Outil précieux, la modélisation moléculaire utilise les moyens informatiques tant pour le design moléculaire que pour l'étude des interactions potentielles entre un médicament et sa cible biologique.

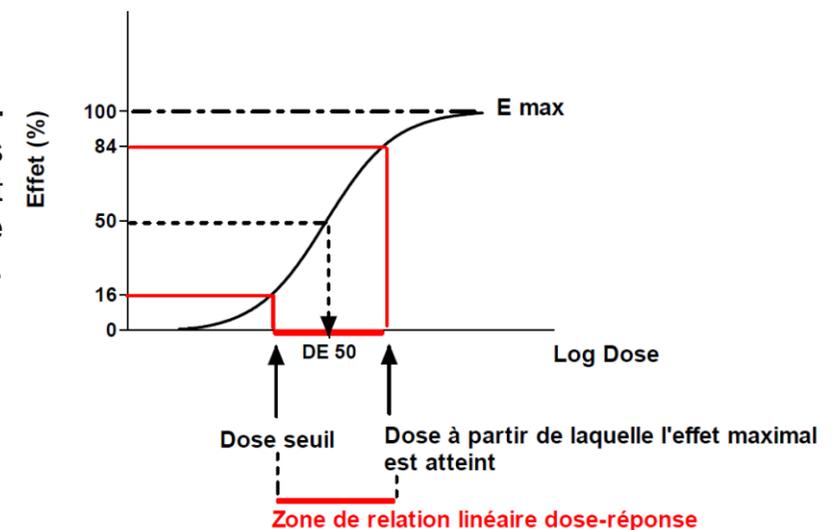
La recherche pré-clinique (4)

On procède ensuite à la **PHARMACOLOGIE IN VITRO**, pour tester par voie biochimique l'affinité de la molécule candidat-médicament avec la cible. Pour établir avec précision l'efficacité de la molécule et son mode d'action, ces tests sont effectués *in vitro*, **sur des cultures cellulaires**.



L'interaction de la substance active avec son site d'action va entraîner, par des mécanismes de signalisation intracellulaire, un effet pharmacologique quantifiable, tant au niveau de la cellule que d'un organe isolé ou de l'organisme entier (ex : contraction d'artère isolée, augmentation de la pression artérielle...). Il peut être mesuré via la **PHARMACOLOGIE IN VIVO**, **sur un modèle animal de la maladie à traiter**.

Une approche expérimentale courante est la **recherche de la relation dose-réponse d'une molécule**, où l'effet pharmacologique est mesuré pour des doses croissantes de la substance à étudier. La courbe dose-réponse permet de déterminer deux paramètres importants : la **dose seuil** (à partir de laquelle un effet apparaît) et la **dose à partir de laquelle l'effet maximal est atteint**. Ces deux limites encadrent les doses efficaces.



La recherche pré-clinique (5)

A partir de la substance active, on va maintenant s'atteler au **DÉVELOPPEMENT GALÉNIQUE**, l'art de formuler les médicaments, qui comprend :

la « **formulation** » du médicament final, c'est-à-dire l'association molécule active-excipients. Les excipients participent pleinement au mode d'action du médicament : sans excipient, pas de médicament ! Leur insertion dans les médicaments répond donc la plupart du temps à des considérations médicamenteuses proprement dites.



Le rôle des excipients est de :

- **stabiliser** la substance active (les liants, les diluants, les conservateurs) ;
- la **solubiliser** (par ex. substance hydrophobe dans une huile ou une émulsion) ;
- permettre une **dissolution correcte et ciblée** (dans un verre, l'estomac ou le tube digestif) ;
- modifier les **caractéristiques gustatives**, par exemple pour faciliter un usage pédiatrique ;
- permettre le **ciblage** ;
- etc.

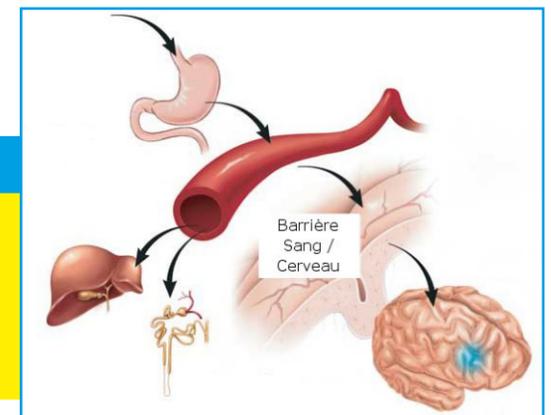
la définition **d'une forme galénique** (moyen d'administration de la substance active au patient) adaptée à la maladie (conditions de prise du médicament, vitesse nécessaire de passage dans le sang et les tissus et d'élimination par le corps...).



Les formes galéniques sont nombreuses : comprimé, gélule, sirop, capsule, suppositoire, ampoule, gouttes, pommade, gel, crème, injection, spray, patch...

Pharmacocinétique

Pour étudier le **devenir de la substance active d'un médicament dans l'organisme**, on fait appel à la pharmacocinétique. Les informations apportées aident à choisir les voies d'administration et la forme galénique du médicament, ainsi que d'adapter les posologies pour son utilisation future.



La recherche pré-clinique (6)

Il s'agit alors de déterminer la meilleure voie de synthèse du candidat médicament au cours du **DÉVELOPPEMENT CHIMIQUE**. Cela consiste à mettre au point les techniques qui permettent de passer de la synthèse de quelques milligrammes d'un produit à la production de centaines de tonnes. En d'autres termes : **passer du laboratoire au pilote, puis à l'échelle industrielle.**



g



Kg



T

Lors de cette étape fondamentale, il faut veiller à maintenir ses propriétés physico-cliniques, tout en garantissant une **pureté**, un **rendement** et un **coût de traitement** optimaux.

Les « Master chef » de l'industrie pharma ?

L'art de **passer de l'échelle du laboratoire à l'échelle industrielle** (*scaling up*) peut être illustré à partir d'un exemple tiré de la cuisine : une recette de ravioli frais, sauce aux cèpes. Cette recette, bien connue pour 4 personnes, doit être réalisée pour 400 invités (soit une extrapolation d'un facteur 100) tout en conservant ses qualités gustatives ! Pour résoudre les problèmes d'extrapolation, une étape intermédiaire est destinée à étudier en détail certaines parties du procédé industriel : c'est l'**échelle pilote**.

Recette pour 4 personnes	Problèmes d'extrapolation
<ul style="list-style-type: none"> Faire bouillir 5 litres d'eau additionnée de 10 g de sel Ajouter à l'eau bouillante (100°C) les ravioli frais La cuisson est terminée lorsque les ravioli surnagent (~3 min) Récupérer les ravioli dans une passoire Mélanger délicatement à la sauce Servir promptement bien chaud 	<ul style="list-style-type: none"> Une casserole de 500 litres... ou 100 casseroles de 5 litres? Le moyen de chauffage ? 80 kg de ravioli ! Manipulation? Temps d'introduction ? Quid si le temps d'introduction est voisin du temps de cuisson? Age interne des ravioli? Fin de cuisson ? Essorage et mélange ... non destructifs ? Les ravioli cuits sont fragiles ! Distribution, conditionnement ...

Le développement clinique

Sa finalité est de **tester les molécules sur l'homme**, en suivant une progression qui a pour objectif d'évaluer la molécule dans des situations aussi proches que possible des conditions d'utilisation en thérapeutique. Il se divise en **4 phases** :



PHASE I

Essais sur **volontaires sains** (~20) pour juger de la **sécurité d'emploi** du médicament (dose maximale tolérée, effets secondaires) et de son **mode d'administration**.



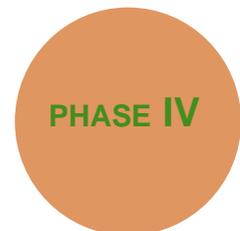
PHASE II

Essais sur des **petits groupes de malades** (20 - 100) pour analyser l'activité du futur médicament en termes d'effets dose-réponse, c'est-à-dire à rechercher la dose qui offre le **meilleur rapport entre efficacité et tolérance**.



PHASE III

Essais sur un **grand nombre de patients** (200 - 3000) qui permettent de confirmer l'**efficacité du médicament**, par comparaison avec un placebo et avec le meilleur traitement disponible (double aveugle), et d'analyser ses **effets secondaires**.



PHASE IV

Suivi **à long terme** effectués **après la mise sur le marché**, réalisés dans des conditions proches de la médecine de ville.



Des **tests non-cliniques** très détaillés sont effectués avant les essais cliniques et sont poursuivis en parallèle :

- tests toxicologiques sur deux espèces animales différentes pendant 18 mois
- tests mutagéniques / carcinogéniques
- tests sur animaux d'âges différents (spécialement jeunes)
- ...

La mise sur le marché

Avant de pouvoir commercialiser un médicament, le laboratoire pharmaceutique doit **compiler un dossier et le soumettre aux autorités réglementaires** : l'Agence européenne des médicaments (EMA) ou la FDA aux États-Unis (pour *Food and Drug Administration*). En 1950, la taille de ce **dossier d'autorisation de mise sur le marché** (AMM) était de 200 pages; aujourd'hui, elle est montée à près de 150 000 pages...

Un dossier doit être soumis dans chaque pays, sauf en UE où l'on peut en soumettre un seul pour l'ensemble de pays-membres. Partout dans le monde, les autorités sanitaires exigent que le demandeur démontre :

la qualité

la sécurité d'emploi

l'efficacité

Après l'approbation du médicament, la **production industrielle chimique** (synthèse du principe actif) **et galénique** (fabrication du produit fini) peut commencer ! Elle s'accompagne de contrôles de qualité, en cours de production et sur le produit fini.

Suite à la commercialisation, on effectue également des **études de stabilité sur des lots commerciaux** et **études cliniques complémentaires** (nouvelles tranches d'âge et nouvelles indications thérapeutiques). Un suivi à long terme est enfin mis en place. Tout au long du processus, des **interactions régulières avec les autorités** sont entretenues.

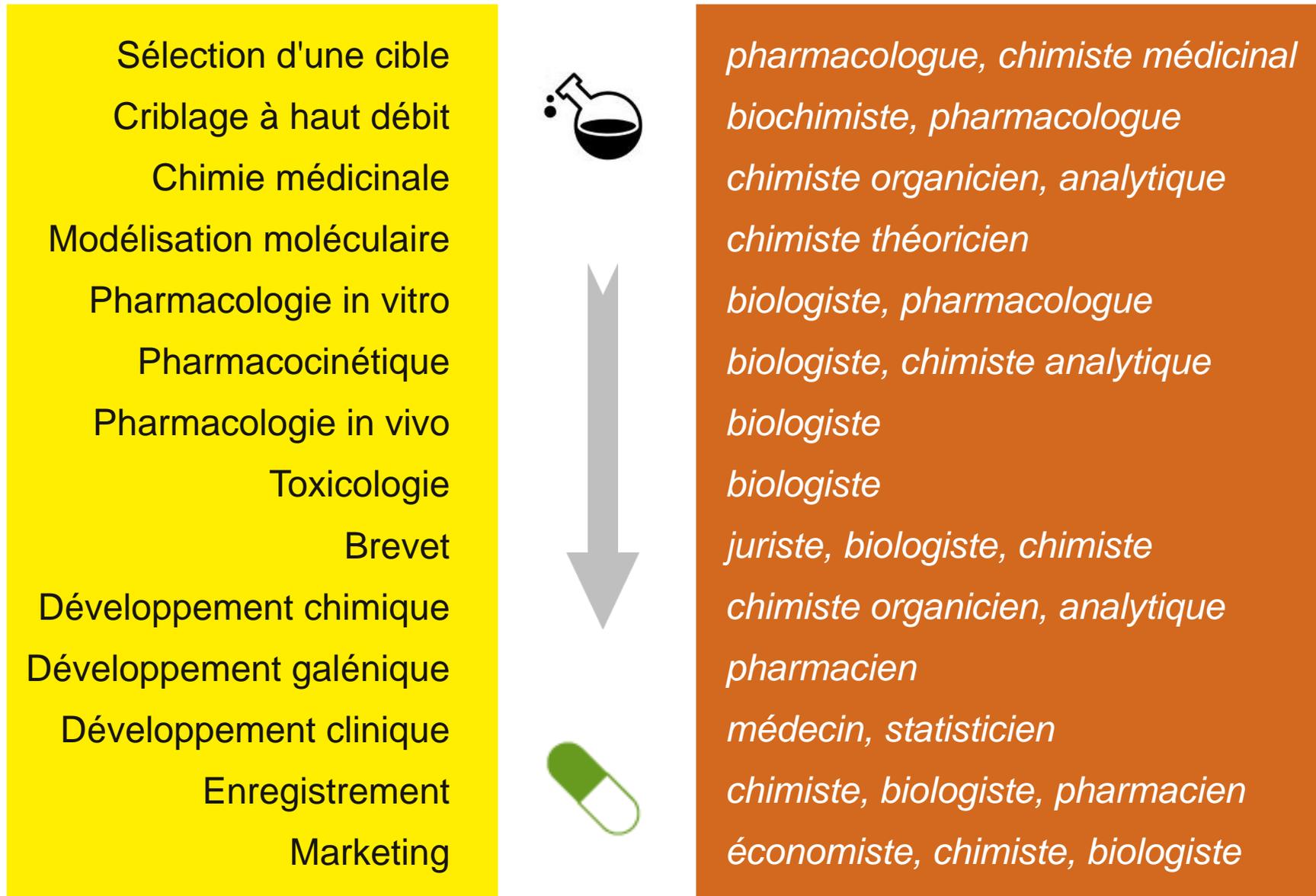
Des exigences en constante évolution

Les exigences évoluent en fonction de l'évolution des connaissances, le plus souvent suite à des accidents liés à l'utilisation des médicaments. Prenons quelques exemples : des intoxications de bébés par le talc ont mené à un **contrôle plus sévère des impuretés**, des décès dus à l'inactivité d'un antibiotique (chloramphenicol) ont conduit à un **contrôle renforcé du principe actif**, les malformations liées au *Softenon* (thalidomide) ont entraîné un **renforcement des tests toxicologiques** et une **séparation des énantiomères***, la mort de patients sous *Vioxx* a nécessité le **renforcement des études de pharmacovigilance** lors de la commercialisation...

* **énantiomères** = molécules 'images' l'une de l'autre dans un miroir, mais non-superposables. Chimiquement, deux énantiomères ont des réactivités identiques, mais au niveau biologique, les deux énantiomères d'une molécule peuvent avoir des effets physiologiques différents, voire antagonistes.

Quelques métiers...

Aux **nombreuses étapes** de la création d'un médicament, on peut associer **divers profils professionnels** :



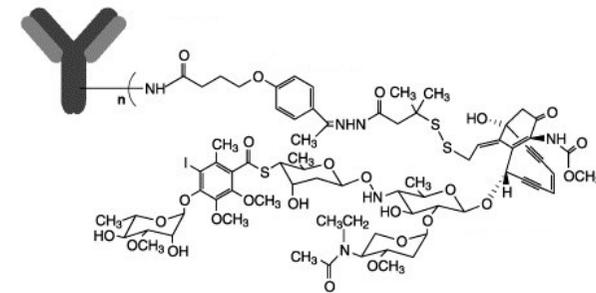
La biotechnologie

« *Application des principes scientifiques et de l'ingénierie à la transformation des matériaux par des agents biologiques pour produire des biens et services* »

La biotechnologie est utile dans de **nombreux domaines** (nous abordons dans ce dossier uniquement les thèmes soulignés) :

LA SANTÉ

ex.: les vaccins, les anticorps thérapeutiques,
la thérapie génique, la thérapie cellulaire...



L'INDUSTRIE

ex.: les biocatalyseurs (comme les levures), l'ingénierie des protéines, le traitement des eaux usées...



L'AGRICULTURE

ex.: les organismes génétiquement modifiés



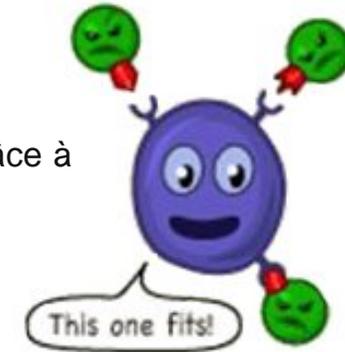
Des procédés vieux de plus de 1000 ans !

Sans connaître ni comprendre les principes de la fermentation ou de la génétique, l'Homme utilise depuis longtemps certains procédés biotechnologiques pour la fabrication de la bière, du pain, du fromage et du vin, pour la sélection lors de l'élevage des animaux et la culture des plantes, etc.

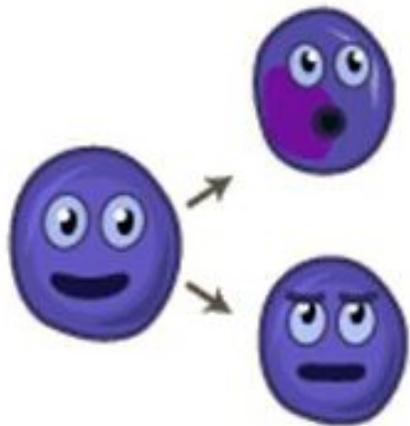
Les vaccins (1)

La vaccination consiste à **introduire dans l'organisme un agent pathogène** (bactérie, virus ou molécule) **rendu inoffensif** (tué ou inactivé). Dépourvu de sa capacité à rendre malade, il porte quand même des **antigènes** qui permettent aux défenses naturelles de l'organisme de le repérer.

Lors de cette première rencontre, l'antigène se fixe sur des cellules capables de le reconnaître grâce à un récepteur spécifique : les **lymphocytes**.

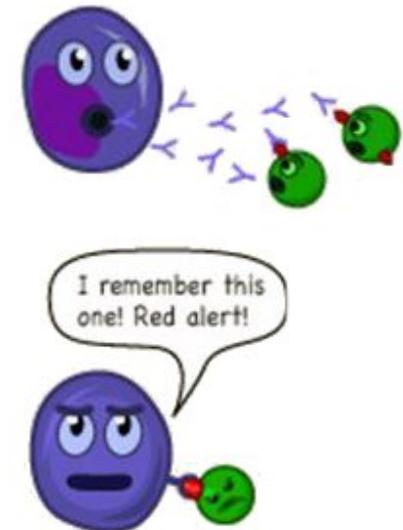


Ainsi stimulés, ces lymphocytes prolifèrent pour se différencier soit en **cellules effectrices**, soit en **cellules à mémoire**. C'est la **réponse primaire**.

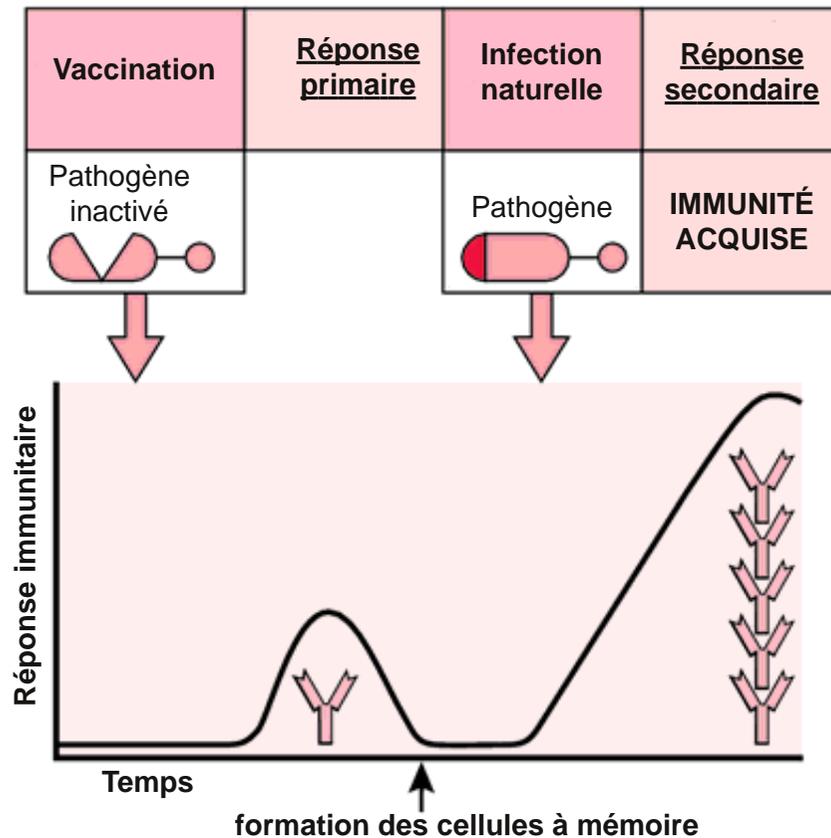


cellules effectrices : capables de produire des **anticorps** aidant à détruire les éléments étrangers

cellules à mémoire : qui serviront à une reconnaissance ultérieure



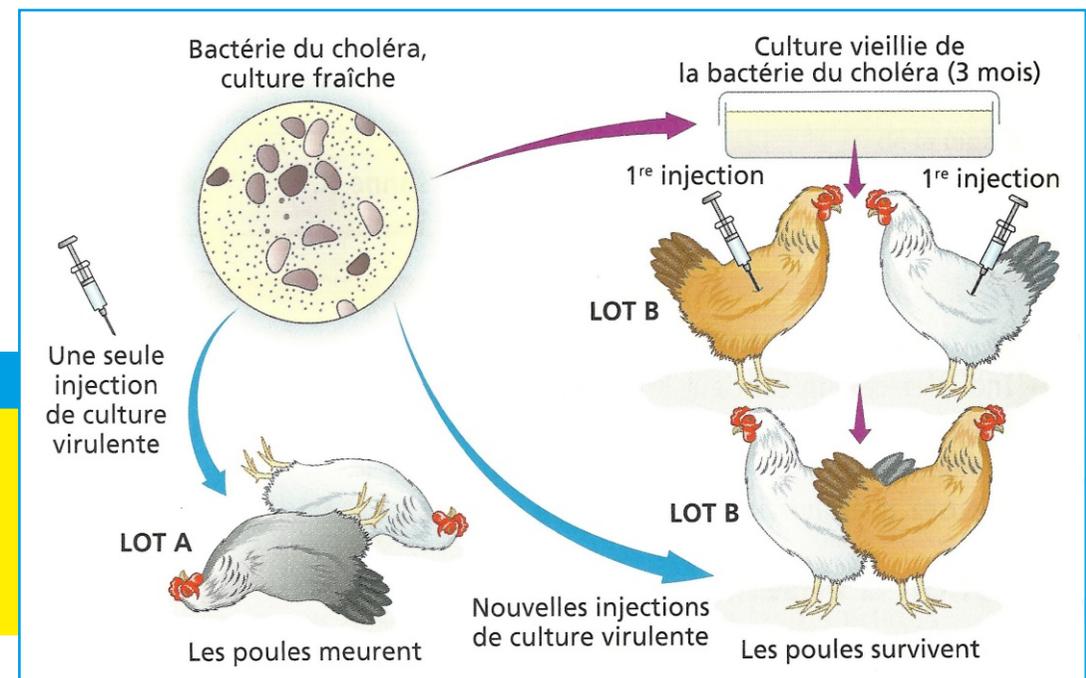
Les vaccins (2)



La **réponse immunitaire secondaire**, rapide et massive, a lieu en cas de **réintroduction d'un pathogène identique dans l'organisme**, lorsque les cellules à mémoire rencontrent le même antigène. L'organisme est maintenant capable de se défendre de façon autonome, protégeant ainsi la personne vaccinée de la maladie.

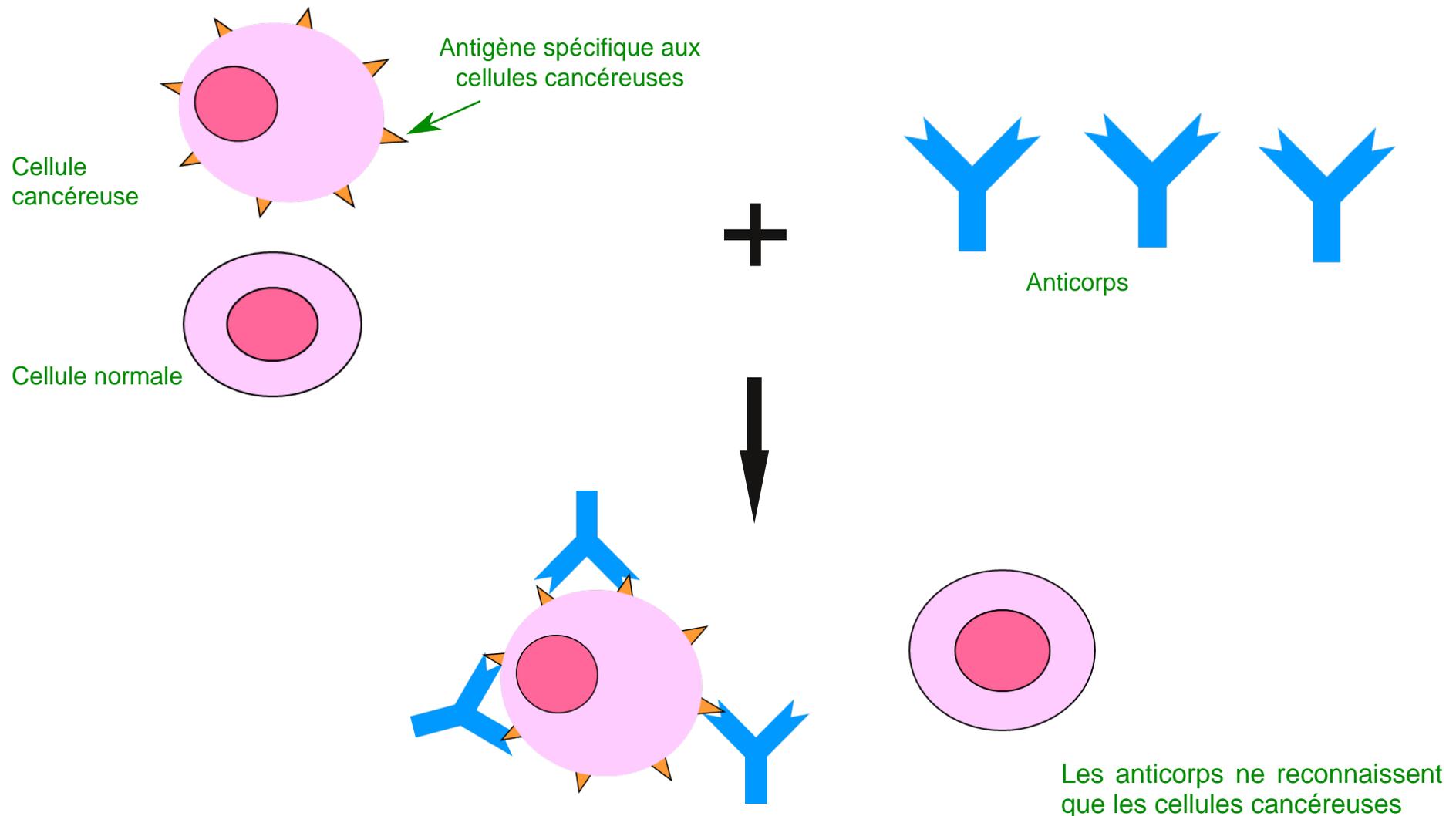
Pasteur et la vaccination des poules...

En 1879, Pasteur étudie une maladie mortelle des poules due à une bactérie, le choléra. Au cours de ses expériences, il comprend qu'en atténuant la virulence de cette bactérie il peut l'utiliser comme vaccin sur des poules saines.



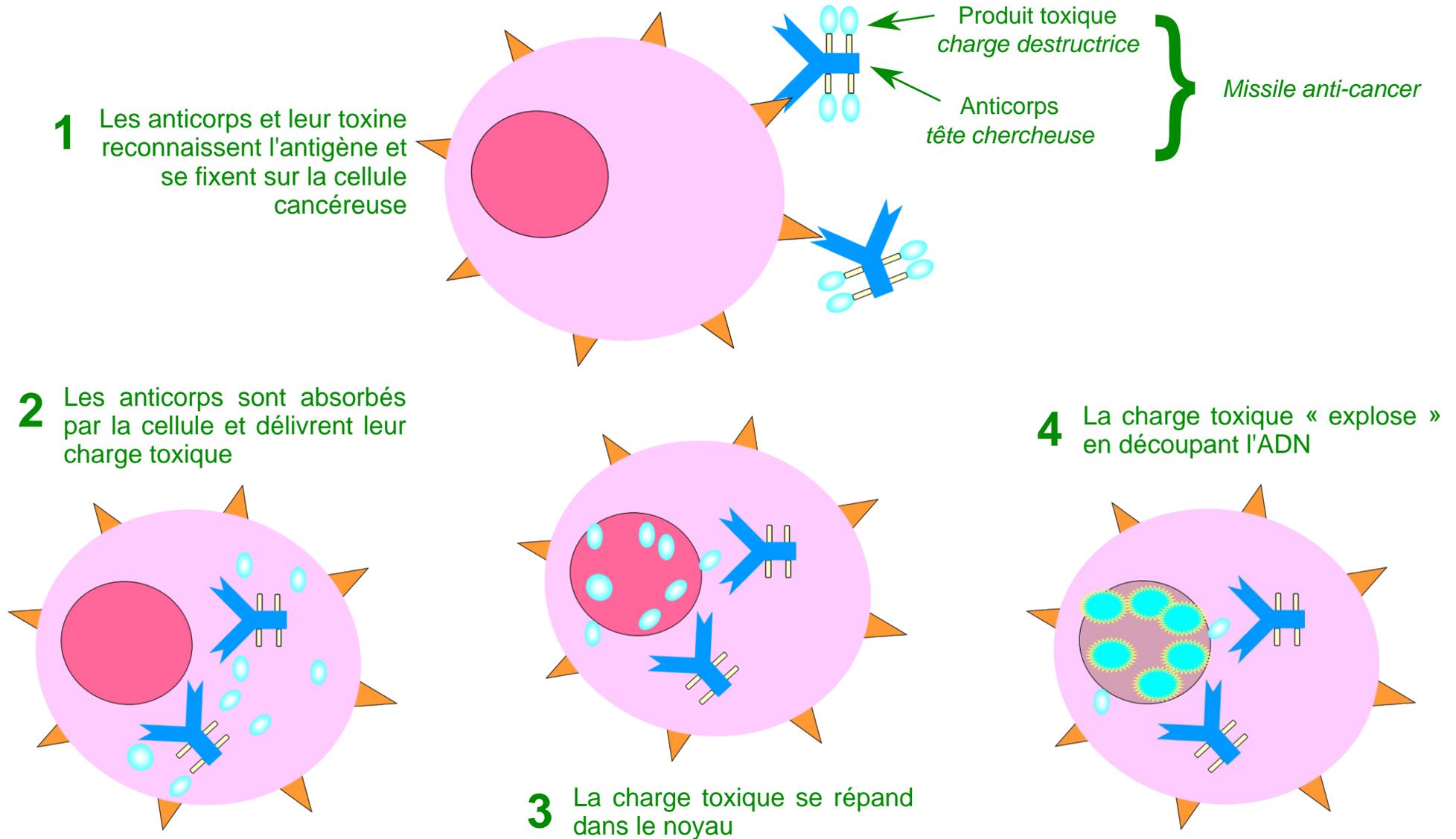
Les anticorps

Un anticorps est une protéine complexe utilisée par le système immunitaire pour détecter et neutraliser les agents pathogènes de manière spécifique. On peut mettre à profit sa **capacité à reconnaître et à se fixer de manière spécifique sur un antigène** dans la lutte contre le cancer, en utilisant des anticorps comme « têtes chercheuses » destinées à viser les cellules cancéreuses.



Les anticorps thérapeutiques (1)

Contrairement à la chimiothérapie qui bombarde la tumeur, les anticorps agissent comme des « missiles biologiques ». Ils visent la tumeur et **attaquent uniquement les cellules malades à l'aide d'une substance médicamenteuse ou de toxines**, les privant de leurs possibilités de croissance.

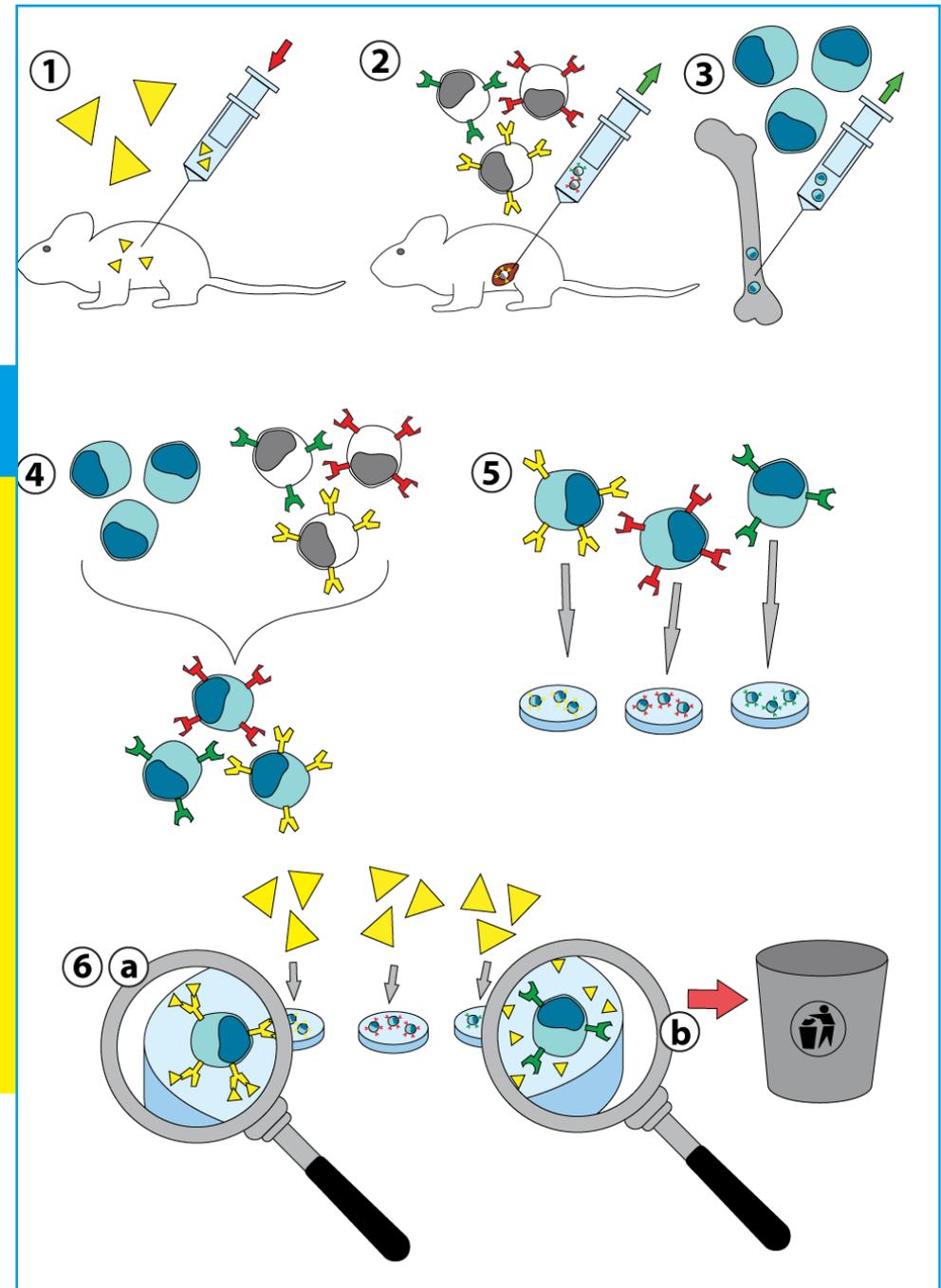


Aujourd'hui, plus de 40 anticorps thérapeutiques sont commercialisés !

Les anticorps thérapeutiques (2)

Production d'anticorps thérapeutiques par la technique de l'hybridome

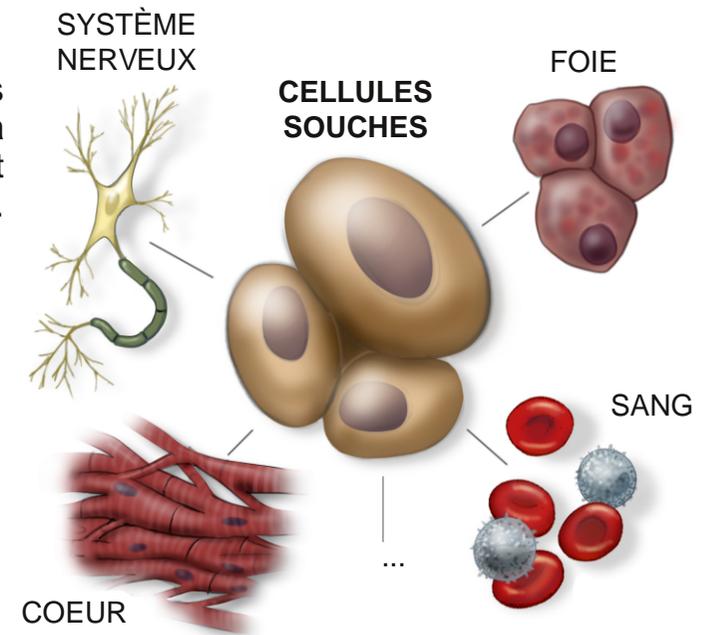
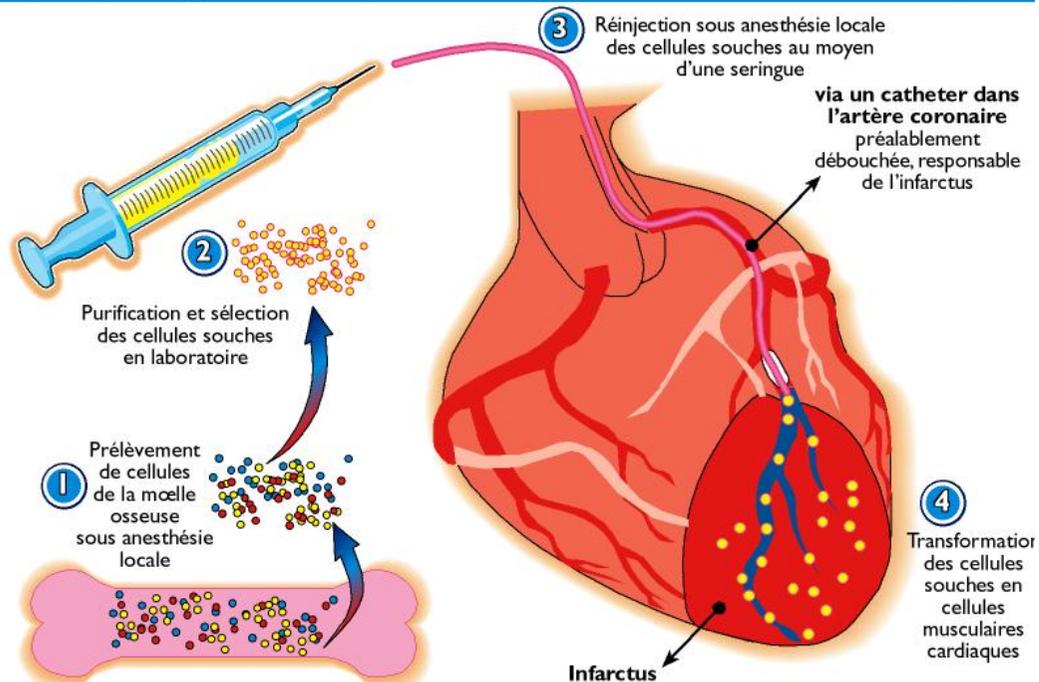
- (1) Infection des animaux par un antigène d'intérêt
- (2) Prélèvement de cellules de la rate, qui produisent des anticorps mais ne peuvent pas se multiplier
- (3) Prélèvement de cellules du myélome, qui peuvent se multiplier mais ne produisent pas d'anticorps
- (4) Fusion avec des cellules du myélome
- (5) et (6) Culture et sélection des cellules fusionnées productrices d'anticorps spécifiques



La thérapie cellulaire

Tous les êtres vivants multicellulaires possèdent des cellules un peu particulières programmées pour se multiplier indéfiniment et qui peuvent **donner naissance à tous les organes et tissus** de l'organisme : les **cellules souches**. Elles jouent également un rôle très important dans le **maintien de leur intégrité** au cours de la vie.

Le principe de la première transplantation de cellules souches dans le muscle cardiaque



Implantées dans le corps d'un patient, elles pourraient **remplacer des cellules déficientes ou disparues** : c'est sur ce principe que repose la **thérapie cellulaire**. Mais ça nécessite de trouver une source de cellules à greffer et de réussir à les multiplier (par une mise en culture) pour obtenir un stock de cellules suffisant. De l'insuffisance cardiaque aux maladies neuromusculaires en passant par les cancers ou les affections du système nerveux, les applications sont nombreuses.



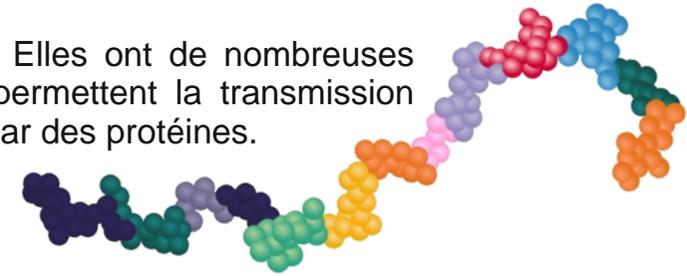
La Belgique, « Silicon Valley » de la thérapie cellulaire ?

À la pointe des sciences de la vie et très compétitive comme terre d'investissement en biotech, la Belgique a clairement une **longueur d'avance dans le domaine des thérapies cellulaires**. Le tout premier produit de thérapie cellulaire approuvé en Europe provient d'une société belge et ceux en développement dans nos sociétés sont proportionnellement à un stade plus avancé que dans beaucoup d'autres pays. Pour consolider le secteur, 5 PME se sont d'ailleurs associées au sein d'une plateforme (Co-ACT) : *Beta-Cell*, *Bone Therapeutics*, *Cardio3 BioSciences*, *Promethera Biosciences* et *TiGenix*.

L'ingénierie des protéines

Les **protéines** sont de grosses molécules constituées de séquences d'**acides aminés**. Elles ont de nombreuses fonctions dans l'organisme : elles structurent les cellules, assurent leur métabolisme, permettent la transmission d'informations... En résumé, l'immense **majorité des fonctions cellulaires** sont assurées par des protéines.

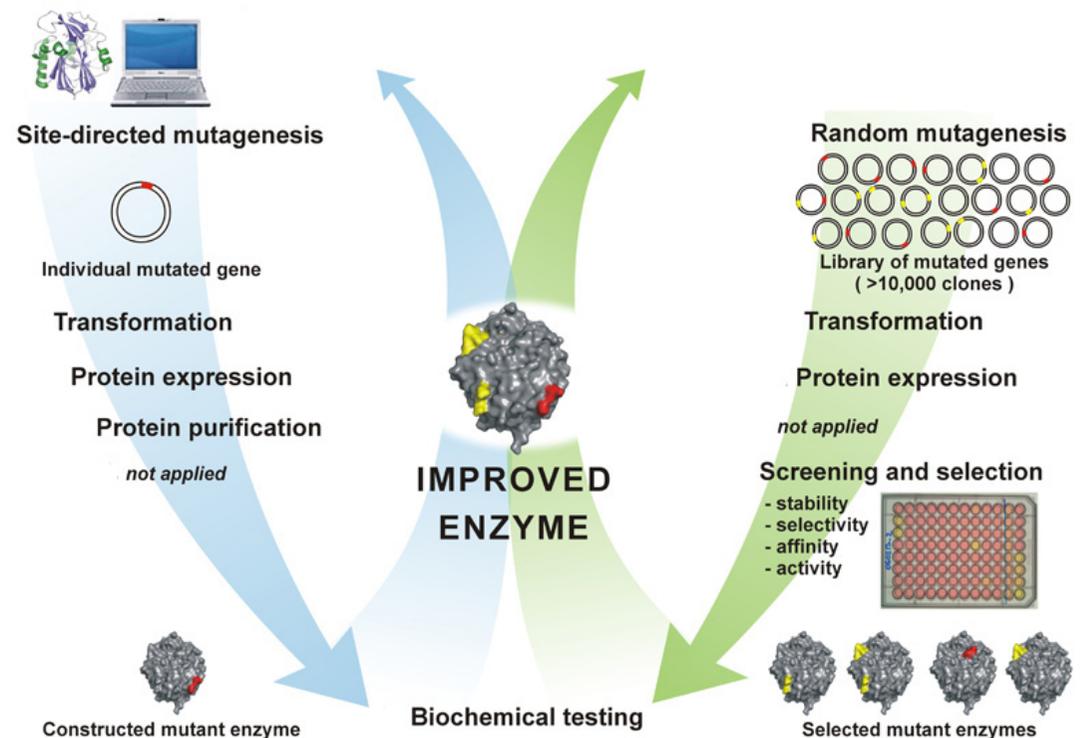
Fonction	Exemple	Rôle
Élément structural	Collagène	Force de tension
Transporteur	Hémoglobine	Transport de l'oxygène
Hormone	Insuline	Contrôle concentration Glucose sanguin
Récepteur	Acétylcholine	Induction de la contraction musculaire
Défense contre les infections	Anticorps	Liaison à un agent infectueux pour le détruire
Enzymes	Trypsine	Dégradation protéines ingérées dans l'intestin
Mouvement	Myosine	Contractilité des muscles



L'ingénierie des protéines vise à mieux comprendre les **relations entre leurs structures tridimensionnelles et leurs fonctions**. Grâce à cette compréhension, on peut envisager de **modifier la structure d'une protéine pour lui conférer une propriété nouvelle ou améliorée**.

Plusieurs familles de technologies ont été développées : la **mutagenèse aléatoire** permet de générer un grand nombre de mutants sans aucun contrôle sur la nature ni la position des mutations introduites (on doit ensuite faire une sélection parmi les mutants). La **mutagenèse dirigée**, au contraire, permet de construire un petit nombre de mutants, en maîtrisant totalement ces paramètres. On peut également tirer avantage de chacune de ces deux approches en les combinant.

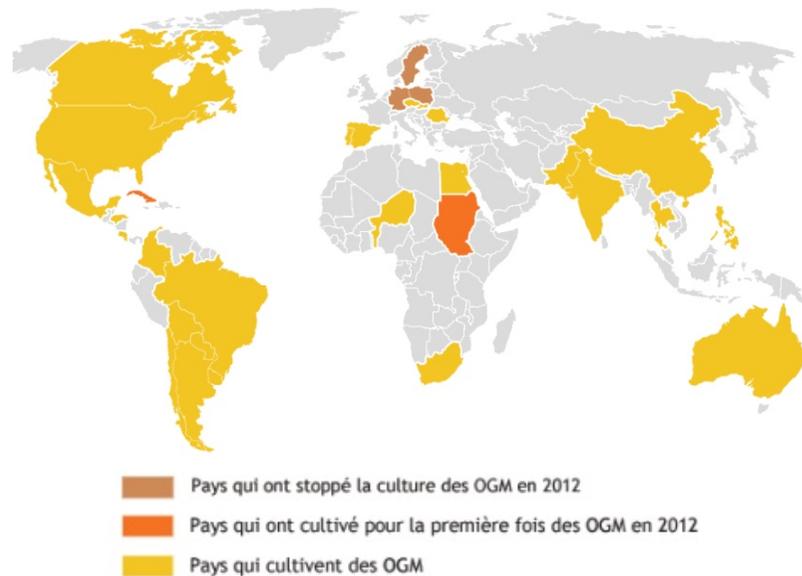
On retrouve deux grands domaines d'application : celui des **enzymes industrielles** (optimiser la catalyse des réactions chimiques) et celui des **protéines thérapeutiques** (concevoir de nouveaux médicaments).



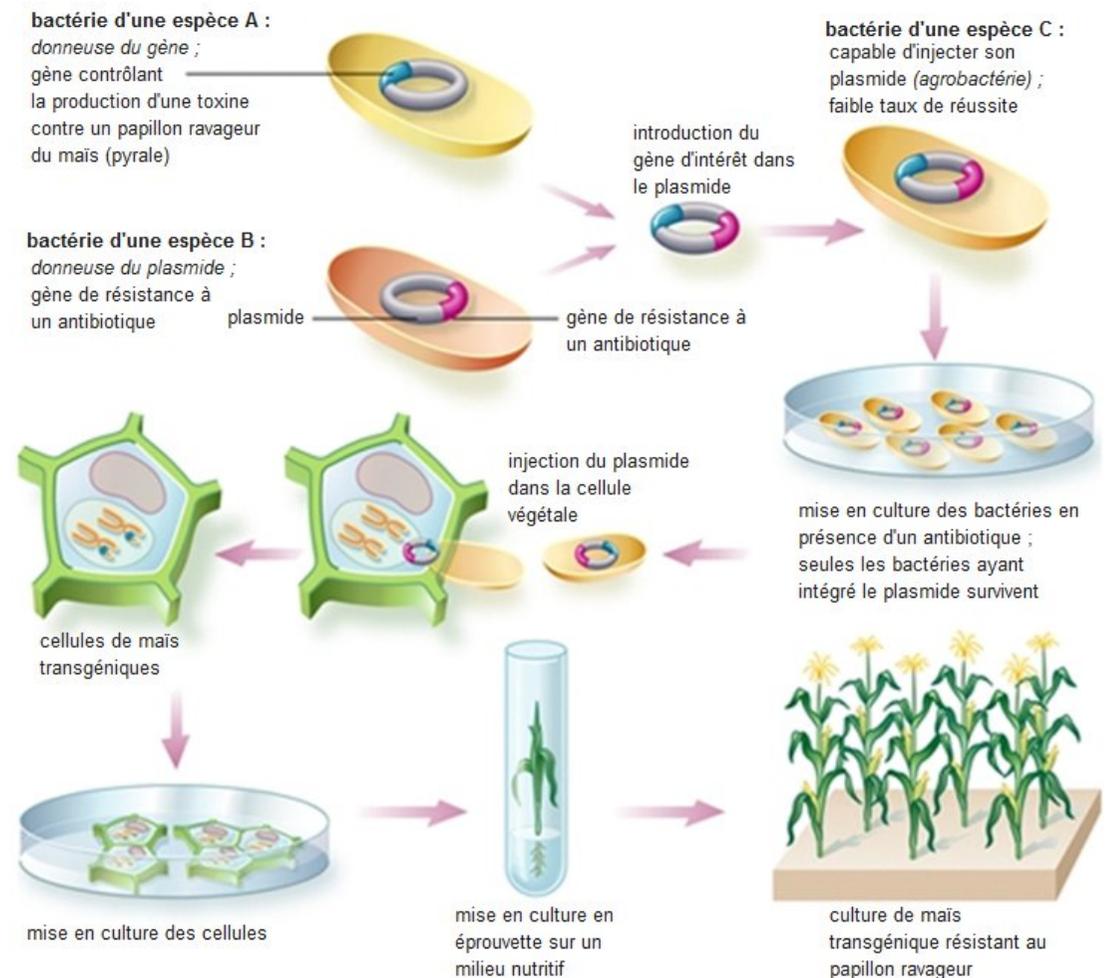
Les OGM (1)

Un organisme génétiquement modifié (OGM) est un organisme vivant (micro-organisme, végétal ou animal) dont le génome a été modifié artificiellement. Cela inclut **toutes les voies possibles de modification de l'information génétique**, allant de la méthode des croisements aux outils du génie génétique. Créer des OGM est possible car le langage génétique est universel !

En **introduisant un gène d'un « donneur » dans un « receveur »** qui pourra le décoder, on peut ainsi fabriquer la protéine qui lui correspond. La **production de plantes ayant de nouvelles propriétés agricoles** fait sans doute partie des exemples d'OGM les plus connus.

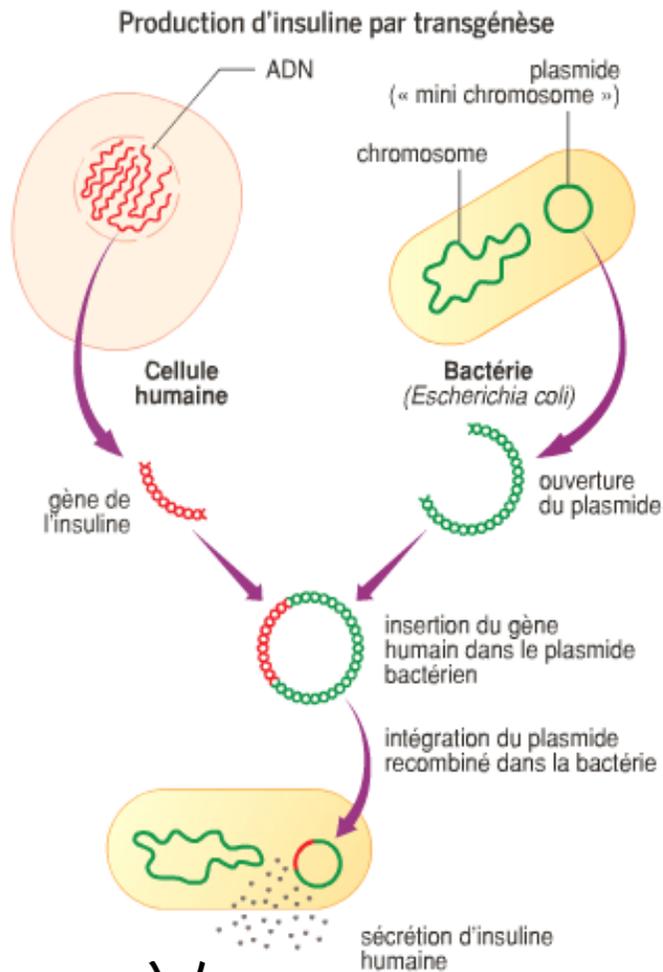


Par exemple, le soja, le maïs et le coton peuvent devenir résistants à des herbicides, tandis qu'on peut **permettre au maïs et au coton de produire une protéine insecticide**.

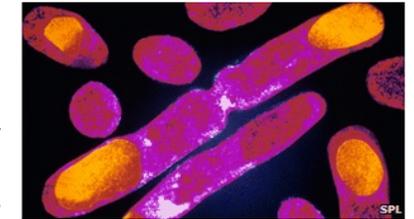


Les OGM (2)

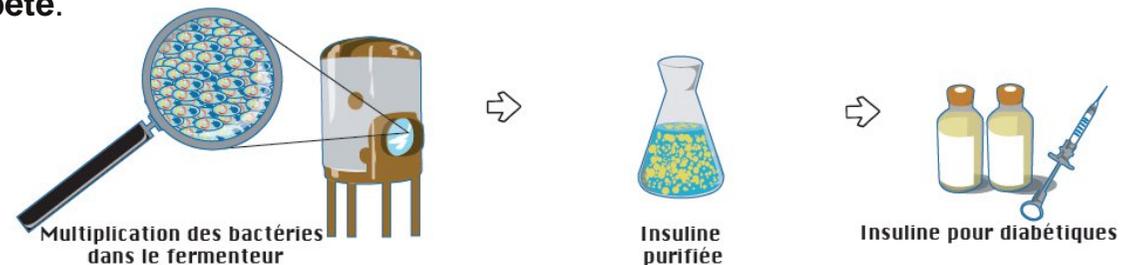
Mais d'autres applications existent, notamment dans le domaine pharmaceutique. Le **génie génétique** permet, par exemple, de **modifier une bactérie de manière à ce qu'elle produise un médicament**.



Ainsi, ***Escherichia coli***, une bactérie qui compose 80 % de notre flore intestinale, est utilisée depuis les années 80 pour **produire de l'insuline humaine**. Pour synthétiser l'insuline, on doit isoler l'ADN de quelques cellules humaines et séparer le gène de l'insuline qui sera plus tard introduit dans *E. coli*. On prélève alors sur la bactérie un petit anneau de matériel génétique, appelé plasmide, que l'on sectionne à un endroit précis. Le plasmide bactérien et le gène de l'insuline sont alors « recollés » et le nouveau plasmide est réintroduit dans la bactérie où il se multiplie.



Pour la production de grandes quantités, cela se fait dans de grands fermenteurs. Après plusieurs étapes de purification où les autres protéines présentes dans la bactérie sont éliminées, l'insuline peut être **utilisée dans le traitement du diabète**.



Le saviez-vous ?

Le premier animal de compagnie modifié génétiquement est un poisson. On a créé le **GloFish®** (qui vient de « Glow » *briller* et « Fish » *poisson*) en insérant un gène de protéine fluorescente dans le génome d'un poisson-zèbre.



Références

Biblio- et webographie

- DELATTRE C. et al, « Les acteurs métiers de l'industrie pharmaceutique », Université de Nice - Sophia Antipolis, 2006
- DRAGUET M., GARCIA S., et al., « L'industrie pharmaceutique et les biotechnologies », conférence JCSV, Sciences adventure, 2013
- HABTI N., « Biotechnologie des anticorps », Les technologies de laboratoire n°2, 2007
- HALLOIN V., « Génie des réacteurs monophasiques », ULB, 2005-2006
- LOICHOT C., GRIMA M., « Mécanismes d'action des médicaments », Faculté de médecine de Strasbourg, 2005-2006
- QUENTRIC S., MUZART C., « Les anticorps thérapeutiques », Université de Nice - Sophia Antipolis, 2004-2005
- VAN OVERSTRAETEN M., « La thérapie cellulaire est-elle l'avenir de la Wallonie », Tendances/Cash 10-12-2009
- « Un laboratoire à la pointe de la recherche et du développement », brochure, GlaxoSmithKline, 2013
- <http://www.wikipedia.org>

Crédit photos

Couverture : NHF ; **p. 4 (hd)** : adapté de Diffucaps ; **p. 5 (hg)** : Chemgaroo - **(b)** : innovation.org ; **p. 8 (g)** : hybrigenis - **(m)** : Aurelia Bioscience ; **p. 9 (bg)** : Université de Nantes ; **p. 10 (hd)** : Flickr ; **p. 12 (m)** : SNC Lavalin - **(d)** : WKI ; **p. 18 (g)** : adapté de Roitt et al 2001 - **(d)** : Magnard 2008 ; **p. 21** : Martin Brandli ; **p. 22 (g)** : La Libre Belgique - **(d)** : adapté de Mayo Foundation for Medical Education & Research ; **p. 23 (g)** : adapté de Medi Formation - **(d)** : adapté de Gate to Biotech ; **p. 24 (d)** : Larousse ; **p. 25 (g)** : adapté de Bordas - **(d)** : adapté de Gen Suisse.

Les autres images sont soit sous licence GNU FDL, soit libres de droits.

« *Les jeunes, la chimie et les sciences de la vie* » est une action de sensibilisation des jeunes aux sciences par le biais de conférences spécialement conçues pour les élèves des trois dernières années du secondaire.

Ces conférences sont présentées en binôme formé d'un conférencier « junior » — jeune diplômé qui témoigne de son expérience de chercheur ou d'enseignant, de sa passion et de ses études — et d'un conférencier « senior » — cadre actif ou (pré)retraité qui témoigne de son métier, de son expérience en industrie et de sa carrière professionnelle.

