

# Les biotechnologies contre l'anémie sévère

L'érythropoïétine,  
un médicament  
qui sauve des vies



## L'EPO n'est pas seulement un produit dopant

Les démêlés judiciaires de certains sportifs consommateurs d'EPO ne doivent pas faire oublier la réalité : depuis 1988, date de la première commercialisation d'une EPO produite par génie génétique par la société de biotechnologie américaine Amgen, ce médicament, car il s'agit bien d'un médicament, a sauvé ou amélioré la vie de milliers de malades souffrant d'anémie sévère

## L'EPO stimule la production des globules rouges

Principalement fabriquée par les reins l'EPO est une hormone qui stimule la fabrication des globules rouges par la moelle osseuse. Les globules rouges et plus particulièrement l'hémoglobine, pigment qui donne sa couleur rouge au sang, assurent le transport de l'oxygène des poumons vers les tissus.

## Un déficit en EPO a de graves conséquences

Un déficit en EPO entraîne une anémie par diminution du nombre de globules rouges dans le sang. Cette anémie réduit l'apport d'oxygène aux tissus et gêne donc leur fonctionnement. Il en résulte une série de symptômes qui caractérisent l'anémie : pâleur, fatigue, essoufflement, trouble cardiaque, maux de tête et vertige pouvant aller jusqu'au coma. L'anémie est un symptôme ayant de nombreuses causes. Les anémies pouvant être traitées par l'EPO sont en général secondaire à une insuffisance rénale chronique, un cancer ou à une chimiothérapie ;

L'insuffisance rénale chronique est une atteinte progressive, importante et définitive de la fonction rénale. C'est un processus insidieux, puisque le patient demeure sans symptômes jusqu'à ce que 75% de ses reins soient détruits. L'une des conséquences de la destruction des reins est la diminution de la production de l'EPO qui entraîne l'anémie. La fréquence du diabète et de l'hypertension artérielle – qui sont aujourd'hui les principales causes d'insuffisance rénale chronique - augmentant de manière très importante dans les pays développés, l'insuffisance rénale devrait connaître une croissance similaire.

L'anémie est également fréquente chez les malades atteints de cancer. Elle peut être liée au cancer lui-même (saignements importants ou envahissement de la moelle osseuse) ou à la chimiothérapie. En effet, les chimiothérapies ne sont pas ou peu sélectives, et toutes les cellules (normales et cancéreuses) qui se divisent activement peuvent être détruites par les médicaments anti-cancéreux. C'est le cas des précurseurs des globules rouges. La fatigue, liée à l'anémie consécutive à la chimiothérapie, est ressentie comme l'effet indésirable le plus important par plus d'un patient sur deux.

# Les biotechnologies contre l'anémie sévère

L'érythropoïétine,  
un médicament  
qui sauve des vies

## Le traitement des anémies

Avant la commercialisation de l'EPO, les anémies sévères étaient traitées essentiellement par transfusion sanguine avec toutes les contraintes et les risques que cela comportait (transmission d'infections virales comme le Sida ou les hépatites B et C, problèmes immunitaires). Le développement de l'EPO recombinante, produite par génie génétique, a donc révolutionné le traitement des anémies. Depuis la mise sur le marché de la première molécule en 1988, des améliorations ont été apportées, avec en particulier une EPO à durée de vie prolongée qui permet une injection toutes les 1 à 4 semaines au lieu de 3 fois par semaine précédemment, ce qui améliore le confort des patients.

Les effets secondaires de l'EPO, lorsqu'elle est prescrite médicalement aux patients anémiés, sont relativement faibles et facilement contrôlables, comme l'hypertension artérielle. En revanche, l'injection répétée à haute dose d'EPO chez des sportifs en bonne santé peut avoir des effets dramatiques. En augmentant le nombre de globules rouges, le sang devient plus visqueux. Cet épaissement augmente le risque de formation de caillots sanguins, donc le risque de phlébites, d'infarctus du myocarde et d'attaque cérébrale.

## Aspects économiques

Le marché de l'EPO est considérable. Il est estimé à près d'une dizaine de milliard d'euros par an et est en constante augmentation depuis plusieurs années. Compte tenu de l'augmentation des maladies directement responsables d'insuffisance rénale (en particulier diabète et hypertension artérielle) et des cancers, ce marché devrait continuer à croître très rapidement.



### Les lymphomes, tumeurs dont la fréquence a fortement augmenté ces dernières années

Les lymphomes sont des maladies du sang, caractérisées par la prolifération anarchique des cellules du système lymphoïde. Ce système assure la défense de l'organisme. Il est constitué par les cellules (lymphocytes) des ganglions, de la rate, des amygdales, mais est aussi présent dans tous les organes (en particulier la moelle osseuse). Certaines de ces cellules, les lymphocytes B, sont responsables de la production des anticorps qui assurent la défense immunitaire de l'organisme.

Il existe plusieurs types de lymphomes, la maladie de Hodgkin (du nom du médecin qui l'a décrite pour la première fois en 1832) et les lymphomes non hodgkiniens (terme générique qui sert à désigner toutes les autres tumeurs touchant le système lymphoïde). Ces dernières tumeurs font parties des tumeurs dont la fréquence augmente le plus, le nombre de nouveau cas par an ayant pratiquement doublé en 20 ans. Les causes de cette augmentation ne sont pas connues avec précision, mais des facteurs environnementaux (pollution, pesticides, herbicides) sont suspectés. Les personnes dont les défenses immunitaires sont affaiblies (après un traitement ou pour les personnes atteintes du Sida) ont également un risque plus fort de développer un lymphome.

### Des symptômes discrets

Cette maladie atteint le plus souvent les hommes (ils ont jusqu'à 2 fois plus de risque d'être touchés), avec une nette prédominance entre 50 et 70 ans. Le lymphome est la 7<sup>e</sup> cause de décès par cancer en France.

Au début de son évolution, la maladie se manifeste généralement sous la forme d'une augmentation de volume indolore d'un ou plusieurs ganglions, pouvant régresser spontanément pour réapparaître plus tard. Parfois la maladie se manifeste aussi par une perte de poids, de la fièvre, des sueurs ou une grande fatigue. Le diagnostic n'est pas toujours facile, et seul un prélèvement de tissus et leur examen au microscope permet de confirmer l'existence d'un lymphome.

### Des traitements adaptés à chaque cas

Le traitement dépend du type de tumeur et peut varier considérablement. Il convient donc d'effectuer au préalable une série d'examens visant à juger du type de tumeur et surtout de son extension. Dans de rares cas, une simple surveillance ou un traitement modéré (chimiothérapie avec un seul médicament ou irradiation) peut suffire pendant plusieurs années. Néanmoins, la plupart des malades devront se soumettre à une chimiothérapie associant plusieurs médicaments dont la composition et l'intensité sont adaptées à chaque situation. Il existe néanmoins de nombreuses rechutes ou des cas réfractaires à toute chimiothérapie.

### Le développement des anticorps monoclonaux

Un anticorps est une molécule produite par le système immunitaire qui reconnaît spécifiquement une autre molécule, l'antigène. Depuis quelques années, on sait produire des anticorps très purs à partir d'une seule cellule (à partir d'un seul clone, d'où le nom de "monoclonal"). Ces anticorps monoclonaux ont donc une spécificité unique pour un seul antigène. L'intérêt des anticorps monoclonaux en médecine, et en particulier dans la lutte contre le cancer, vient du fait que les cellules de certains cancers portent des antigènes spécifiques, mais que les patients ne produisent en général pas d'anticorps efficaces contre ceux-ci. On peut donc fabriquer artificiellement en laboratoire des anticorps qui reconnaîtront ces antigènes spécifiques de la tumeur. Et parmi ceux-ci, certains auront une action nocive sur la cellule qu'ils reconnaîtront, et participeront donc à l'élimination de la tumeur ou à l'arrêt de sa progression.

Dans le cas des lymphomes, un antigène spécifique a été identifié, le CD20. Il est présent à près de 95% dans les lymphomes B. Plusieurs anticorps ont été produits. Certains agissent seuls, comme le rituximab qui induit la mort des cellules qu'il reconnaît, d'autres sont associés à des particules radioactives (l'anticorps se fixe sur les cellules portant l'antigène et la particule radioactive tue ces cellules spécifiquement).

L'utilisation du rituximab, en particulier associés à une chimiothérapie, a permis d'augmenter de façon significative la régression de certains lymphomes.

### Aspects économiques

Le développement d'anticorps monoclonaux est une des perspectives les plus intéressantes de la lutte contre le cancer et de nombreuses sociétés biopharmaceutiques ont des programmes de recherche et développement en cours. Économiquement, l'utilisation de ces anticorps est intéressante, car même s'ils coûtent plus cher à la production qu'un traitement traditionnel, ils ont moins d'effets secondaires et nécessitent moins de jours d'hospitalisation. Les ventes des anticorps anti-CD20 sont très importantes. En 2003, elles s'élevaient à plus de 1,5 milliards d'euros.

## Le diabète, une maladie en forte progression dans les pays développés

Le diabète est une maladie définie par la présence dans le sang d'un excès chronique de sucre (hyperglycémie). Le taux de sucre dans le sang est contrôlé par l'insuline (hormone sécrétée par des cellules spécialisées du pancréas) qui stimule la fabrication du glycogène (forme de réserve du sucre). Une carence absolue en insuline conduit au diabète de type 1, qui ne représente que 15% des cas de diabète. La grande majorité des diabétiques sont en fait de type 2, caractérisé par une résistance à l'insuline ou une diminution de sa sécrétion. Ce type de diabète est fortement favorisé par l'obésité. Il y aurait actuellement 150 millions de diabétiques dans le monde et du fait de l'obésité croissante et de la sédentarisation, ce nombre pourrait doubler dans les 20 prochaines années.

## Des complications graves et irréversibles aux conséquences financières considérables

Bien qu'insidieuse pendant de nombreuses années dans le cas du type 2, le diabète a des conséquences très importantes. Les principales complications sont d'ordre artériel. L'excès de sucre dans le sang endommage progressivement les petits vaisseaux sanguins de nombreux organes (en particulier des yeux et des reins). Les vaisseaux s'obstruent, et lorsque les organes ne sont plus irrigués, ils meurent. Dans les pays occidentaux, le diabète est ainsi la principale cause de cécité et de recours à un rein artificiel ou à la greffe rénale. Les diabétiques ont également une probabilité quatre fois plus importante d'avoir des accidents cardio- ou cérébro-vasculaire.

Les coûts du diabète et de ses complications sont considérables, leurs parts représentent au moins 5 % des dépenses de santé des principaux pays industrialisés. En France, le montant global des dépenses réalisées pour les soins donnés aux patients diabétiques s'élevait de 5,7 milliards d'euros en 2000.

## L'insuline, la thérapie de substitution

Un régime restreint en hydrates de carbone (sucres, féculents, etc.) demeure la base du traitement du diabète. Mais l'insulinothérapie est le traitement indispensable pour les diabétiques de type 1. Ce traitement est également indispensable pour les diabétiques de type 2 lorsque les mesures d'hygiène et de diététique et les antidiabétiques oraux (qui réduisent l'insulino-résistance ou stimulent la sécrétion d'insuline) ne contrôlent pas suffisamment l'hyperglycémie. L'insulinothérapie consiste en des injections répétées d'insuline visant à reproduire de façon aussi proche que possible la sécrétion naturelle de l'insuline, afin de permettre un contrôle strict du taux de sucre dans le sang.

Depuis les années 1920 jusqu'au début des années 80, l'insuline utilisée était d'origine animale (porc ou bœuf). Outre des difficultés de production et de purification, ces insulines animales comportent un risque d'immunogénicité (réaction du système immunitaire visant à inactiver un corps étranger) due à la minime différence de structure entre insulines animales et humaines. La première insuline humaine produite par

génie

L'insuline,  
première application  
historique  
de la biotechnologie

génétique, mise au point par la société de biotechnologie américaine Genentech, a été commercialisée dès 1982. Ce fut historiquement la première application en médecine des biotechnologies

## Une régulation très fine de la concentration en insuline est indispensable

La régulation de la sécrétion de l'insuline est directement liée au taux de sucre dans le sang. Elle est ainsi sécrétée en grande quantité après les repas en réponse à l'hyperglycémie (pic d'insuline), mais également de façon permanente en quantité moins importante (sécrétion basale). Les injections d'insuline doivent permettre de reproduire le mieux possible ces concentrations variables. Des insulines ou analogues d'insuline (insulines dont la structure a été modifiée par génie génétique) à effet rapide ont ainsi été mis au point pour reproduire le pic d'insuline d'après repas. De même, des insulines ou analogues d'insuline à absorption lente ont été développés afin d'obtenir une concentration basale constante, en particulier en fin de nuit, lorsque l'effet de l'injection d'insuline du soir tend à disparaître.

## De nombreuses innovations pour le confort des malades

Ces dernières années, le traitement des diabétiques a également bénéficié de nombreuses innovations en ce qui concerne les moyens d'injection et d'administration. Ainsi des stylos injectables et injecteurs sans aiguilles, moins douloureux, ont été développés. Les diabétiques doivent s'injecter de l'insuline parfois plusieurs fois par jour. Toute amélioration du confort de traitement est considérée comme un véritable soulagement par les malades. De même, afin d'éviter les nombreuses complications dues à l'hyperglycémie ou à l'hypoglycémie, les diabétiques devraient contrôler leur concentration de sucre dans le sang de façon régulière. Certains diabétiques ont donc à leur disposition de petits appareils permettant de mesurer leur taux de sucre à partir d'une petite goutte de sang.

De nombreuses sociétés biopharmaceutiques travaillent encore à l'amélioration des formes d'insulines ou des modes d'administration (inhalateurs par exemple, ce qui éviterait les injections répétées).

## Un marché de taille en constante évolution

De nombreuses études d'évaluation du rapport coût/efficacité justifient les coûts additionnels des nouvelles thérapies comprenant des analogues d'insulines. Ces analogues ont pris une part importante du marché de l'insuline (estimé à 4,2 milliards d'euros en 2002) en Amérique du Nord et en Europe (respectivement 51 % et 27 %). Cette part va certainement augmenter avec le lancement de nouvelles molécules dans les prochaines années.



### L'hémophilie, une grave maladie génétique

Le facteur VIII (FVIII) est le facteur de la coagulation dont le déficit entraîne l'hémophilie A, l'une des plus importantes maladies génétiques. Ce déficit empêche le sang de coaguler, et provoque des hémorragies. L'hémophilie A, représentant 80% des cas d'hémophilie, est due à une mutation génétique conduisant à la production d'un facteur VIII non fonctionnel ou en trop faible quantité. Suivant le type de mutation, on observe une activité de coagulation résiduelle qui permet de classer les différentes hémophilies suivant leur degré de sévérité (moins de 1% d'activité pour une forme sévère jusqu'entre 5 et 30% d'activité pour une forme mineure).

Cette maladie ne touche que les garçons car la transmission est récessive et liée au sexe. L'incidence est d'environ 5 à 6 pour 100 000 naissances d'enfants par an.

### Les concentrés plasmatiques, un grand progrès qui devient un drame sanitaire

Des années 1960 (début de l'ère moderne du traitement de l'hémophilie) au début des années 1990, les patients étaient traités par des concentrés plasmatiques de FVIII. Mais ces concentrés ont été à l'origine de la contamination de nombreux patients par le virus du VIH (50% des hémophiles ont été contaminés entre 1980 et 1985) et par les virus des hépatites B et C (80% des hémophiles ont été contaminés par le virus de l'hépatite C avant 1987). La généralisation des fractions chauffées s'est faite en 1987, mettant fin à ces épidémies.

### Biotechnologie, un traitement sans risque viral et infectieux

Les premiers FVIII recombinants (rFVIII), produits artificiellement sans recours au sang humain, ont été commercialisés au début des années 1990, et il existe depuis peu des rFVIII dont les processus de production et de formulation n'utilisent aucune protéine animale ou humaine supprimant ainsi le risque de contamination par des agents pathogènes.

Les FVIII d'origine plasmatique n'ont toutefois pas été abandonnés car ils ont bénéficié de différentes technologies (tests de dépistage, immunopurification grâce aux anticorps monoclonaux, nanofiltration) afin de limiter au maximum le risque de transmission de maladies (SIDA, hépatites C et B, maladie de Creutzfeld-Jacob, ou autres maladies non encore identifiées à ce jour). Ces FVIII d'origine plasmatique sont toujours utilisés ont également l'avantage d'un risque moindre d'apparition d'anticorps inhibiteurs anti-FVIII au cours du traitement.

## Les inhibiteurs anti-FVIII, le principal écueil du traitement

Ces inhibiteurs qui empêchent l'activité du FVIII synthétique sont actuellement la limitation la plus importante du traitement de l'hémophilie A. Suivant le profil des patients, on utilisera soit un rFVIII, soit un FVIII plasmatique pour essayer de limiter la survenue d'inhibiteurs.

Pour les hémophiles « sévères », souvent sujets à la production d'inhibiteurs, des procédures de « contournement » ont été mises au point, par l'utilisation de molécules capables de court-circuiter cet effet néfaste du FVIII, en particulier le Facteur VII recombinant. Les plus réfractaires bénéficient même de traitements immunosuppresseurs, comme ceux utilisés lors de greffes d'organes.

Les recherches d'amélioration du traitement par rFVIII porte essentiellement sur la diminution du risque d'apparition d'inhibiteur, mais également sur les coûts de production. Des études de thérapie génique sont également en cours car une très faible augmentation de la concentration en FVIII (1 à 2%) permet d'améliorer très sensiblement la qualité de vie des hémophiles atteints de la forme la plus sévère.

## Des traitements onéreux mais efficaces et sûrs

Le coût d'un traitement préventif est très élevé. Il est de l'ordre de 100 000 € par an. En cas de traitement curatif (après un épisode hémorragique), le coût du traitement est compris entre 10 000 et 20 000€ par an (en prenant l'hypothèse de 20 à 30 épisodes hémorragiques par an). Cependant, les traitements préventifs permettent des économies à long terme (moins d'interventions chirurgicales et de journées d'hospitalisation dont le coût est très élevé). Seuls les pays à économie forte peuvent se permettre de traiter régulièrement les hémophiles sévères. Dans les pays à économie faible, le traitement moderne de l'hémophilie est difficilement applicable et dans les pays pauvres, les hémophiles meurent souvent avant d'avoir été diagnostiqués.

# Les biotechnologies contre la déficience en hormone de croissance

Les hormones de croissance  
recombinantes



## L'hormone de croissance

Les hormones sont des substances chimiques produites et libérées dans la circulation sanguine par les glandes (par exemple la thyroïde). Elles stimulent pratiquement toutes les fonctions de l'organisme, comme la croissance, le développement, la reproduction et même le comportement et l'humeur.

L'hormone de croissance est fabriquée par l'hypophyse, glande de la taille d'un petit pois située à la base du cerveau. Elle circule dans tout l'organisme et exerce diverses fonctions dont la principale est le développement de la structure osseuse et de la masse musculaire chez les enfants et les adultes.

## Le déficit en hormone de croissance

Plusieurs scénarii peuvent conduire à un déficit en hormone de croissance ; il peut être acquis, conséquence d'une lésion (kyste, tumeur, traumatisme, irradiation) ou congénital, suite à des mutations ou à un problème lors du développement fœtal. Les conséquences, tant chez l'adulte que chez l'enfant, sont très importantes.

Les enfants qui en sont atteints présentent un taux de croissance anormalement lent et une masse musculaire particulièrement réduite ; avec 1 naissance sur 10 000, ce déficit en hormone de croissance n'est pas exceptionnel chez l'enfant.

Le déficit en hormone de croissance peut avoir différents effets chez l'adulte : accumulation de graisses, augmentation du taux de cholestérol entraînant une augmentation du risque d'accidents cardiovasculaires, diminution de la densité osseuse, atteinte de la fonction sexuelle.

## Les premiers traitements substitutifs

Les premiers traitements substitutifs remontent à la fin des années 1950 aux Etats-Unis. L'hormone de croissance est alors obtenue par extraction à partir d'hypophyse humaine provenant de cadavres. L'objectif est de rétablir une courbe de croissance proche de la normale chez les enfants et de corriger les symptômes et les risques liés au déficit chez l'adulte.

Le principal problème de ces premiers traitements, outre la difficulté à se procurer la matière première (entre 1983 et 1988 la moitié des hypophyses utilisées en France sont importées de Bulgarie), est la contamination par des agents pathogènes. Au cours des années 1980 plusieurs patients traités par ces hormones de croissance sont décédés de la maladie de Creutzfeld-Jacob après avoir été contaminés par des prions contenus dans les extraits d'hypophyses. Une première parade fut d'inactiver chimiquement les prions.

# Les biotechnologies contre la déficience en hormone de croissance

Les hormones de croissance  
recombinantes

## Un nouveau traitement sans risque infectieux

À la fin des années 1980 les premières hormones de croissance de synthèse, produites " artificiellement " par génie génétique et reproduisant fidèlement l'hormone humaine sont obtenues, permettant l'arrêt définitif des extractions d'hormone de croissance à partir d'hypophyse.

Le traitement qui vise à rétablir une courbe de croissance presque normale chez les enfants déficients nécessite une injection 6 jours sur 7. L'hormone de croissance ayant une action sur le métabolisme glucidique, un contrôle très strict de la glycémie doit être effectué, surtout lorsque des doses importantes sont administrées.

Des hormones de croissance à libération prolongée (permettant de n'injecter l'hormone qu'une à deux fois par mois) ou administrables sous forme d'aérosol (donc évitant le recours aux injections) sont en développement

## Aspects économiques

Le coût du traitement du retard de croissance chez l'enfant est relativement élevé, environ 14 000€ pour un enfant de 20kg. Mais grâce au traitement, ces enfants atteindront une taille satisfaisante. Les ventes d'hormones de croissance sont importantes, plus de 1,5 milliards de dollars, et se répartissent entre de nombreuses industries bio-pharmaceutiques. La croissance est de l'ordre de 3% par an.



### IFN alpha, développement d'une nouvelle arme thérapeutique grâce à la biotechnologie

L'interféron alpha (IFN alpha) est une molécule découverte à la fin des années 1950 ayant de fortes activités antivirale, immunomodulatrice (stimulation du système immunitaire) et cytostatique (blocage de la multiplication des cellules). Cette molécule s'est révélée avoir une action thérapeutique sur un certain nombre de maladies jusqu'alors sans traitement efficace, comme certaines formes de tumeurs et de leucémie et surtout les hépatites B et C.

Le premier IFN alpha recombinant produit par génie génétique en quantité et en pureté suffisantes a été commercialisé en 1986. Les principales innovations apportées depuis sont des formulations à libération prolongée (par une méthode appelée pégylation) permettant de limiter le nombre d'injection et d'améliorer l'efficacité du traitement.

### Des progrès pour le traitement de certains cancers

Les leucémies sensibles à l'IFN alpha sont la leucémie à tricholeucocytes, forme très rare de leucémie chronique pour laquelle l'IFN alpha apporte une régression de la maladie dans 70 à 90% des cas, et la leucémie myéloïde chronique, une forme un peu plus fréquente de leucémie. Pour cette dernière, l'apport de l'IFN alpha est moins spectaculaire, mais permet néanmoins d'obtenir une rémission complète dans environ 10% des cas.

L'IFN alpha est également prescrit chez certains patients atteints du sarcome de Kaposi, cancer dont la fréquence est augmentée chez les sujets infectés par le VIH. Le taux de réponse sera d'autant plus important que le taux de lymphocytes T4 (cellules jouant un rôle dans la défense immunitaire et cibles privilégié du virus du sida) du malade sera élevé.

### IFN alpha, seul traitement actuel contre l'hépatite C

Près de 350 millions de personnes sont porteurs du virus de l'hépatite C, soit environ 3% de la population mondiale. L'Afrique et l'Europe de l'Est sont les parties du globe les plus touchées, mais on dénombre plus de 5 millions de porteurs en Europe de l'Ouest ou aux Etats-Unis. La maladie se transmet essentiellement par voie sanguine, la transmission sexuelle est très rare. La phase silencieuse de l'hépatite C (avant l'apparition de symptômes cliniques) peut varier de 5 à 40 ans. On estime ainsi que plus de 50% des porteurs chroniques du VHC n'ont pas été dépistés.

Il n'existe pas de chiffre disponible sur la mortalité liée à l'hépatite C, mais on estime que cette maladie est responsable de 40% des cirrhoses graves, de 60% des cancers du foie et entraîne des milliers de morts chaque année. Il n'existe pas de vaccin contre l'hépatite C. Le seul traitement actuellement disponible pour cette maladie est l'IFN alpha en association avec un autre médicament anti-viral, la ribavirine. Cette bithérapie est efficace chez 1 malade sur 2.

Le traitement de l'hépatite C représente à lui seul au moins 80% des ventes d'IFN alpha.

# Les biotechnologies contre les hépatites

L'interféron alpha, premier  
traitement efficace contre  
les hépatites B et C

## L'hépatite B entraîne 1 à 2 millions de morts par an

Environ 400 millions de personnes sont porteurs du virus de l'hépatite B, et cette maladie serait la cause directe de 1 à 2 millions de morts par an. La Chine, l'Asie du Sud-Est et l'Afrique sont les zones les plus touchées, 10% de la population étant porteur chronique du virus. La maladie se transmet essentiellement par voie sanguine ou sexuelle et certains modes de contamination sont encore inconnus à l'heure actuelle.

Après l'infection, une partie des malades resteront porteurs chronique du virus (ils garderont le virus toute leur vie, et risquent donc de le transmettre), les autres évolueront spontanément vers la guérison (parfois, le virus ne disparaît pas totalement, mais il reste inactif). Le taux de passage à la chronicité dépend de l'âge auquel le malade a été infecté. Il est de 100% en cas d'infection néonatale et descend jusqu'à 10% lorsque la maladie a été contractée adulte. Pour les porteurs chroniques, le risque de cirrhose est élevé. Elle peut se compliquer en cancer du foie dont le pronostic est généralement très pessimiste.

L'IFN alpha est l'une des 3 options thérapeutiques qui existent aujourd'hui pour traiter les hépatites B. Les deux autres sont des médicaments antiviraux mis au point à la fin des années 1990. Les taux de réponse de ces 3 médicaments est d'environ 20%.

## Un marché en forte croissance

Le marché des hépatites B et C est si attractif (plus de 3 milliards de dollars en 2003) et les besoins médicaux non satisfaits si importants que des nombreuses sociétés biopharmaceutiques recherchent et développent de nouveaux traitements pour ces maladies. Il peut s'agir de produits destinés à renforcer l'action de l'IFN alpha de nouvelles molécules antivirales, d'anticorps monoclonaux ou de vaccins thérapeutiques.



### La sclérose en plaques, deuxième source de handicap neurologique chez les jeunes

La sclérose en plaques est une maladie inflammatoire qui se caractérise par la destruction progressive de l'enveloppe protectrice (appelée myéline) des nerfs du cerveau et de la moelle épinière. Les origines de la maladie sont mystérieuses. Il existe des facteurs environnementaux, même s'ils ne sont pas identifiés, car la fréquence de la maladie décroît des pôles vers l'équateur. Il existe également des facteurs génétiques, puisque 5 à 10% des malades sont issus de familles comptant déjà des patients. Des anomalies du système immunitaire ont été observées chez les patients. Il semble que la cause des lésions soit une réaction auto-immune développée contre la myéline reconnue à tort comme étrangère par le système immunitaire. Une cause virale a également été évoquée, et pourrait être déclencheur chez des individus prédisposés. Cette maladie évolue par poussée entrecoupée de rémission et son évolution est imprévisible.

Les symptômes sont assez variés : déficit moteur ou sensitif, trouble de la vision et de l'équilibre, trouble vésical,... Cette maladie touche principalement les femmes et les adultes jeunes. Elle représente la deuxième cause de handicap neurologique chez les jeunes après les accidents de la route. Environ 2,5 millions de personnes sont atteintes dans le monde.

### Interféron bêta, premier traitement de la sclérose en plaques

Les interférons sont des molécules découvertes à la fin des années 1950 ayant de fortes activités antivirales et immunomodulatrices (stimulation du système immunitaire). L'utilisation thérapeutique de ces molécules n'est devenue possible qu'avec la mise au point des technologies de biologie moléculaire appliquées à la production de médicaments.

Le développement depuis les années 1990 d'un Interféron beta (IFN bêta) recombinant a permis un réel progrès dans le traitement de la maladie et l'amélioration de la qualité de vie des personnes atteintes. C'est le premier médicament qui a permis d'obtenir un réel effet sur le processus évolutif de la maladie, bien qu'il n'existe, à ce jour, aucun traitement curatif définitif pour la sclérose en plaques.

Un autre médicament, la Copaxone®, mis au point à la fin des années 1990, offre une alternative thérapeutique dans les formes résistant à l'IFN bêta ou pour les patients qui le tolèrent mal. De nouveaux traitements, en particulier des anticorps monoclonaux, sont également en cours d'étude, avec des résultats prometteurs.

# Les biotechnologies contre la sclérose en plaques

L'Interféron béta,  
un réel bénéfice  
pour le patient

## Un marché en forte croissance

Le coût du traitement par IFN  $\beta$  est d'environ 15 000€ par an en France. L'ensemble des études coût/efficacité effectuées confirme l'efficacité des IFN  $\beta$  mais elles diffèrent sur l'importance et la durée du bénéfice. Le marché de l' IFN  $\beta$  est actuellement de l'ordre de 2,5 milliards de dollars par an avec une croissance annuelle d'environ 20%.



## L'efficacité des médicaments inscrite dans nos gènes

Pourquoi lorsque vous prenez un anti-inflammatoire, il ne vous fait aucun effet et/ou endommage votre l'estomac, alors que votre voisin prend avec succès le même médicament depuis des années ? Pourquoi tel autre médicament guérira une personne du cancer alors qu'il provoquera chez un autre malade une réaction particulièrement nocive?

La pharmacogénomique tente de répondre à toutes ces questions. Cette discipline est définie comme l'étude de "la variabilité génétique de la réponse aux médicaments". En effet, on pense depuis quelques années que la façon dont chaque individu répond aux médicaments, tant en terme d'efficacité que effets indésirables éventuels, est en partie inscrite dans les gènes

## Des tests biologiques pour sélectionner les patients

Quatre vingt dix neuf virgule neuf pour cent du patrimoine génétique est commun entre les individus, mais les 0,1 % qui nous sont uniques suffisent à expliquer les différences telles que la taille, la couleur des yeux ou les réactions différentes de notre corps à un même médicament. Pour un certain nombre de cas, il existe maintenant des tests biologiques qui permettent de sélectionner les patients auxquels il faut prescrire un médicament ou au contraire ceux pour lesquels il faut s'abstenir, ou exercer une surveillance particulière.

## Des médicaments actifs sur une population prédéfinie

Certains médicaments, en particulier des anticancéreux, ne sont actifs que sur une population bien précise. Ces médicaments sont souvent le fruit d'innovations biotechnologiques et ont pour avantage d'être très sélectifs, c'est-à-dire qu'ils ne s'attaquent qu'aux cellules cancéreuses. C'est le cas de l'Herceptin<sup>®</sup>, médicament prescrit dans le cancer du sein. L'Herceptin<sup>®</sup> ne détruit que les cellules cancéreuses portant une marque particulière, la présence en très grand nombre d'une molécule appelée HER2. Or seules 20 à 30% des femmes ayant un cancer du sein possèdent cette molécule HER2 en très grand nombre. Il est donc indispensable, avant de prescrire l'Herceptin<sup>®</sup>, de tester les patientes afin de savoir s'il sera efficace

Nous ne sommes pas  
tous égaux devant  
les médicaments

## Éliminer au maximum les réactions indésirables

Dans d'autre cas, les tests servent à sélectionner les patients chez qui le médicament sera soit inefficace soit toxique.

Ainsi, les processus de circulation dans le corps et d'élimination de certains médicaments sont parfaitement connus. Grâce aux progrès de la génomique et au séquençage du génome humain, il est possible de savoir, avant l'administration du médicament, si un patient aura une mauvaise élimination de ce médicament. Il peut en résulter par exemple une trop forte concentration du médicament dans le sang et des effets toxiques. Le test préalable permet donc soit de prescrire un autre médicament soit d'ajuster au mieux les doses.

On peut également, en particulier dans le cas des antiviraux prescrits pour le SIDA, prévoir les phénomènes de résistance. Un test, dit de "génotypage", permet de détecter les mutations du virus à l'origine de la résistance à certains antiviraux. Là encore, cette connaissance préalable permettra de prescrire un antiviral adapté.

## Le bon médicament à la bonne personne

A l'heure actuelle très peu de tests de ce type sont commercialisés, et leur utilisation en pratique hospitalière ou au cabinet du médecin est encore limitée. La pharmacogénomique est une discipline encore toute nouvelle, et a besoin d'être consolidée et validée tant au niveau des test biologiques eux-mêmes, que de l'analyse de l'information. Cette discipline est néanmoins extrêmement prometteuse et devrait permettre à l'avenir de donner à coup (presque) sûr le bon médicament à la bonne personne. Les agences réglementaires, aussi bien nord américaines qu'européennes, ne s'y sont pas trompées et commencent à intégrer la pharmacogénomique dans leurs recommandations.



### Première cause de mortalité dans les pays développés

Les maladies cardiovasculaires sont la principale cause de mortalité dans les pays développés. En France, 180 000 décès par an leurs sont imputables, soit près d'un tiers de la mortalité du pays. Ces maladies sont liées à la formation d'un caillot sanguin (également appelé thrombus) qui entraîne l'occlusion d'un vaisseau (artère ou veine) et est suivi de la détérioration ou de la mort du tissu irrigué.

L'infarctus du myocarde représente la première des pathologies cardiovasculaires. Cette maladie correspond à la mort d'une zone plus ou moins étendue du muscle cardiaque à la suite d'une privation totale et prolongée de sang.

Les accidents vasculaires cérébraux (également appelés attaques cérébrales) représentent la première cause d'invalidité lourde et la deuxième cause de démence après la maladie d'Alzheimer. À l'origine de cette pathologie, on trouve une perturbation de l'irrigation sanguine du cerveau. Près de 85% des attaques cérébrales ont pour origine l'obstruction d'un vaisseau sanguin par un caillot. Les 25% restant sont d'origine hémorragique (rupture d'anévrisme par exemple).

La phlébite et l'embolie pulmonaire résultent de la formation d'un caillot dans une veine profonde. Ces maladies sont particulièrement fréquentes mais souvent non détectées. On estime le nombre de patients atteints à environ 600 000 en France, dont au moins 20 000 meurent chaque année d'embolie pulmonaire

### Traitements anticoagulants et thrombolytiques

Un caillot est une masse semi-solide formée par des filaments de fibrine (protéine élastique responsable de la coagulation), capable de bloquer la circulation sanguine. Le traitement et la prévention de la formation du caillot ont donc longtemps reposé sur des produits anticoagulants comme l'Aspirine, les antivitamines K et l'héparine. Ces produits ne permettent néanmoins qu'une réduction de la taille du caillot, alors qu'une dissolution complète et rapide permettrait d'améliorer les symptômes et éventuellement sauver la vie du patient si le traitement est administré rapidement. C'est dans cette optique que des médicaments appelés "Thrombolytiques" (littéralement permettant la "lyse du thrombus", c'est-à-dire la destruction du caillot) ont été développés. Ces nouveaux médicaments sont souvent associés aux anticoagulants qui sont complémentaires en particulier pour la prévention de la récurrence.

### Réduction sensible de la mortalité

Un caillot sanguin est "digéré" naturellement par la plasmine, une enzyme présente dans la circulation sous forme de plasminogène inactif. Une molécule sécrétée par les cellules des vaisseaux agit comme un activateur de ce plasminogène et permet sa transformation en plasmine : ce processus entraîne ainsi la dissolution progressive du caillot.

# Les biotechnologies contre les accidents cardio-vasculaires

Les thrombolytiques  
détruisent les caillots  
sanguins

Les médicaments thrombolytiques sont fabriqués aujourd'hui par génie génétique. Il s'agit d'une molécule "activatrice de plasminogène" qui a été modifiée pour en améliorer les effets bénéfiques. Il existe également une molécule d'origine bactérienne, la Streptokinase, qui remplit la même fonction de dissolution du caillot.

L'utilisation de ces molécules a permis de diminuer sensiblement la mortalité de ces pathologies. Le principal inconvénient de ces médicaments est le risque hémorragique grave qu'ils entraînent. En effet, la plasmine dissout le caillot, mais a également un effet inhibiteur de la coagulation dans la circulation sanguine. Suivant les maladies et le traitement administré, le risque hémorragique oscille entre 0,5% et 3%. Ces hémorragies sont fatales dans 1 cas sur 2.

De très nombreuses sociétés de biotechnologies travaillent à l'amélioration de ces molécules et à la découverte de nouveaux traitements. Les recherches portent particulièrement sur la réduction du risque hémorragique et la possibilité d'intervenir après un délai plus long.

## Aspects économiques

L'efficacité des traitements thrombolytiques par rapport aux traitements uniquement aux anticoagulants est telle que des études coût/efficacité ne se justifient pas. En revanche, la situation est moins tranchée en ce qui concerne le rapport coût/efficacité des différents médicaments thrombolytiques. La Streptokinase qui a une efficacité légèrement inférieure à celle des autres molécules et un risque significatif d'entraîner la formation d'anticorps (cette molécule étant d'origine bactérienne, elle est reconnue comme "étrangère" par le système immunitaire), reste recommandée pour le traitement des pathologies cardiovasculaires, principalement en Angleterre en raison de son coût 6 à 7 fois inférieur à celui des autres molécules. En revanche, d'autres pays, comme les Etats-Unis et la France, recommandent les activateurs du plasminogène.



# Les biotechnologies contre les maladies inflammatoires

Une révolution pour  
des maladies invalidantes



## Des causes non identifiées

Les maladies inflammatoires sont des maladies de cause inconnue et faisant en général intervenir un dérèglement du système immunitaire appelé auto-immunité :

- le système immunitaire est normalement chargé de reconnaître et de détruire tout ce qui est étranger à l'individu.
- il y a auto-immunité lorsque que le système immunitaire d'une personne se retourne contre son propre corps (le soi) par la production d'auto-anticorps.

Ce phénomène entraîne une inflammation néfaste qui lèse les organes visés. Les caractéristiques cliniques de l'inflammation sont : rougeur, tuméfaction, chaleur et douleur.

## Des maladies douloureuses et invalidantes

Il existe différentes maladies inflammatoires en fonction du type de tissu qui est atteint. La polyarthrite rhumatoïde est l'une des plus fréquentes. De 0,3 à 1% de la population mondiale est concernée. Cette maladie entraîne une déformation des articulations, préférentiellement des poignets, des mains, des pieds et des genoux. La douleur est constante et dans les 10 ans qui suivent son apparition, au moins 50% des patients deviennent dans l'incapacité d'occuper un emploi à plein temps.

Parmi les autres maladies inflammatoires, on peut citer :

- la maladie de Crohn (maladie des intestins pouvant entraîner des complications comme des abcès, des fistules, des perforations ou des occlusions),
- la spondylarthrite ankylosante au cours de laquelle la colonne vertébrale s'enraidit progressivement, pouvant, à l'extrême, se souder en un seul bloc ;

le psoriasis qui peut se compliquer de rhumatisme psoriasique.

## Les traitements classiques

Les symptômes des maladies inflammatoires sont traités par des anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). Mais leurs effets secondaires, notamment gastro-intestinaux, peuvent limiter leur utilisation à long terme. De plus, ils n'ont aucun effet sur l'évolution de la maladie.

Certaines des maladies inflammatoires, comme la polyarthrite rhumatoïde, peuvent être traitées par des médicaments appelés immunomodulateurs car ayant une action de régulation du système immunitaire. Mais l'action de ces médicaments n'a que peu d'action structurale visant à ralentir ou arrêter la destruction articulaire ou les lésions intestinales.

# Les biotechnologies contre les maladies inflammatoires

Une révolution pour  
des maladies invalidantes

L'avancée majeure des connaissances concernant l'implication du TNF alpha dans le processus inflammatoire, la destruction des articulations (polyarthrite rhumatoïde) ou les lésions intestinales (maladie de Crohn) a permis de développer de nouvelles approches thérapeutiques.

Le TNF alpha (Tumor Necrosis Factor) est une molécule pro-inflammatoire. Elle est fabriquée par différentes cellules du corps et déclenche une cascade d'événements cellulaires aboutissant à l'inflammation. Les chercheurs ont donc fait l'hypothèse qu'empêcher le TNF alpha d'agir en excès éviterait le processus inflammatoire.

À ce jour, 3 médicaments s'appuyant sur ce concept ont été commercialisés (2 anticorps monoclonaux et une protéine recombinante) et de nombreux autres produits sont en cours de développement. Ils agissent par fixation sur le TNF alpha et inhibent son activité par simple encombrement. Ces nouvelles biothérapies ont montré des résultats spectaculaires. Chez certains patients, les manifestations articulaires disparaissent dans les 48 heures suivant le début du traitement, permettant même une reprise de l'activité professionnelle.

## Aspects économiques

Le coût des biothérapies pour le traitement des maladies inflammatoires est très élevé. Il est 4 à 5 fois plus élevé que celui d'un traitement classique : ainsi l'utilisation d'un anti-TNF alpha dans la polyarthrite rhumatoïde coûte 16 à 20 000 euros (à comparer à 3 à 4 000 euros pour un traitement classique).

La réduction d'autres coûts directs, représentant actuellement 25% à 50% des coûts totaux de ces maladies (hospitalisations, remplacements prothétiques, médicaments, examens radiographiques et biologiques) et des coûts indirects (arrêts maladie en début de maladie, handicaps résultants de l'évolution de la maladie par la suite), conséquence de l'efficacité de ces nouveaux traitements, devrait compenser leur coût élevé.

Les ventes mondiales d'anti TNF sont en croissance forte et ont dépassé les 4 milliards de \$ en 2003.



Vaccin hépatite B,  
prévention pour  
une épidémie mondiale

## L'hépatite B entraîne 1 à 2 millions de morts par an

Environ 400 millions de personnes sont porteuses du virus de l'hépatite B, et cette maladie serait la cause directe de 1 à 2 millions de morts par an. La Chine, l'Asie du Sud-Est et l'Afrique sont les zones les plus touchées, 10% de la population étant porteur chronique du virus. La maladie se transmet essentiellement par voie sanguine ou sexuelle et certains modes de contamination sont encore inconnus à l'heure actuelle. Les traitements qui existent depuis quelques années ne sont efficaces que dans 20% des cas. La prévention et la vaccination sont ainsi aujourd'hui les meilleures alternatives pour cette maladie.

## Une infection le plus souvent silencieuse

Après une période d'incubation de 2 à 6 mois (période silencieuse, sans manifestation de signe clinique), la phase aiguë de la maladie est asymptomatique dans 90 % des cas. Pour les 10% restant, les signes peuvent être anorexie, douleur au foie, nausées et jaunisse (ictère). Cette phase peut durer plus d'un mois. Elle peut exceptionnellement se compliquer en hépatite fulminante, mortelle dans 90% des cas.

## Les porteurs chroniques, un réservoir à virus

Une partie des patients resteront porteurs chronique du virus (ils garderont le virus toute leur vie, et risquent donc de le transmettre), les autres évolueront spontanément vers la guérison (parfois, le virus ne disparaît pas totalement, mais reste inactif). Le taux de passage à la chronicité dépend de l'âge auquel le malade a été infecté. Il est de 100% en cas d'infection néonatale et descend jusqu'à 10% lorsque la maladie a été contractée adulte. Pour les porteurs chroniques, le risque de cirrhose est élevé. Elle peut se compliquer en cancer du foie dont le pronostic est généralement très pessimiste.

## Une production de vaccin à grande échelle pour une épidémie mondiale

Le principe du vaccin est de préparer le système immunitaire à répondre à une infection en le mettant par avance en présence d'une bactérie ou d'un virus affaibli ou inactivé (ou de fractions de ces agents pathogènes) afin que son "arsenal de défense" soit déjà prêt au moment de l'infection.

Des vaccins contre l'hépatite B préparés à partir du plasma (partie liquide du sang qui reste après séparation des cellules sanguines) de porteurs de virus et contenant des fractions du virus ont été disponibles dès le début des années 1980. En raison de leur méthode de production l'approvisionnement de ces vaccins dit "plasmatisés" était limité. Le caractère mondial de l'épidémie nécessitant une production de vaccins à grande échelle, des vaccins issus de technique de génie génétique ont été commercialisés à partir du milieu des années 1980. Ces biotechnologies permettent en effet d'augmenter considérablement la capacité de production tout en diminuant les coûts. Ces vaccins contiennent des fractions du virus produit "artificiellement" sans recours à du matériel humain et peuvent ainsi être produit plus facilement et plus rapidement.

Vaccin hépatite B,  
prévention pour  
une épidémie mondiale

## Un vaccin efficace sur le long terme

Les vaccins développés actuellement sont efficaces sur 85 à 90% des sujets vaccinés. La durée de protection est de 5 ans minimum. La vaccination est bien tolérée dans l'ensemble en dehors de petites réactions au point d'injection chez certaines personnes.

Une controverse concernant un lien éventuel entre la vaccination contre l'hépatite B et l'apparition de maladies neurologiques, comme la sclérose en plaques, existe en France depuis une dizaine d'année. Sur les nombreuses études cliniques et épidémiologiques publiées sur le sujet, une seule (la dernière en date) semble indiquer un risque faible de survenue de sclérose en plaques chez l'adulte après vaccination. Néanmoins, dans l'état actuel des connaissances et compte tenu de la gravité de l'épidémie, il semble que le rapport bénéfice-risque soit en faveur de la vaccination contre l'hépatite B. L'Organisation Mondiale de la Santé continue de recommander la vaccination contre l'hépatite B chez le nourrisson. En effet, la capacité du vaccin à réduire la fréquence des porteurs chroniques et à diminuer le risque de transmission de la maladie a été largement démontrée, en particulier dans les pays à forte endémie.

## Aspects économiques

Les vaccins contre l'hépatite B sont vendus par deux grands groupes pharmaceutiques (GlaxoSmithKline et Merck) ainsi que par des sociétés produisant localement le vaccin pour les pays où sa commercialisation n'est pas protégée par des brevets (Inde, Amérique Latine, Corée du Sud). Les ventes mondiales ont approché le milliard de dollars pour l'année 2003.

