Université de POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE

(Arrêté du 17 juillet 1987)

présentée et soutenue publiquement

le 09 juillet 2020 à POITIERS

par Madame FARRÉ Marina

née le 29 mars 1990

Regard sur les biomédicaments en milieu officinal

Composition du jury :

Président : Monsieur OLIVIER Jean-Christophe, Professeur des Universités

Membres : Madame FAVOT-LAFORGE Laure, Maître de conférences

Monsieur DELAGE Julien, Pharmacien titulaire d'officine

Directeur de thèse : Madame PAGE Guylène, Professeure des Universités

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de Pharmacie

Année universitaire 2019-2020

PHARMACIE

Professeurs

- CARATO Pascal, Chimie Thérapeutique
- COUET William, Pharmacie Clinique
- DUPUIS Antoine, Pharmacie Clinique
- FAUCONNEAU Bernard, Toxicologie
- GUILLARD Jérôme, Pharmaco chimie
- IMBERT Christine, Parasitologie
- MARCHAND Sandrine, Pharmacocinétique
- OLIVIER Jean Christophe, Galénique
- PAGE Guylène, Biologie Cellulaire
- RABOUAN Sylvie, Chimie Physique, Chimie Analytique
- RAGOT Stéphanie, Santé Publique
- SARROUILHE Denis, Physiologie
- SEGUIN François, Biophysique, Biomathématiques

Maîtres de Conférences

- BARRA Anne, Immunologie-Hématologie
- BARRIER Laurence, Biochimie
- BODET Charles, Bactériologie (HDR)
- BON Delphine, Biophysique
- PAIN Stéphanie, Toxicologie (HDR)
- RIOUX BILAN Agnès, Biochimie
- TEWES Frédéric, Chimie et Pharmaco chimie
- THEVENOT Sarah, Hygiène et Santé publique
- THOREAU Vincent, Biologie Cellulaire
- WAHL Anne, Pharmaco chimie, Produits naturels

AHU

- BINSON Guillaume

PAST - Maître de Conférences Associé

- DELOFFRE Clément, Pharmacien
- ELIOT Guillaume, Pharmacien
- HOUNKANLIN Lydwin, Pharmacien

- BRILLAULT Julien, Pharmacologie
- BUYCK Julien, Microbiologie
- CHARVET Caroline, Physiologie
- CHAUZY Alexia, Pharmacologie, pharmacocinétique
- DEBORDE Marie, Sciences Physico-Chimiques
- DELAGE Jacques, Biomathématiques, Biophysique
- FAVOT Laure, Biologie Cellulaire et Moléculaire
- GIRARDOT Marion, pharmacognosie, botanique, biodiversité végétale
- GREGOIRE Nicolas, Pharmacologie (HDR)
- HUSSAIN Didja, Pharmacie Galénique (HDR)
- INGRAND Sabrina, Toxicologie
- MARIVINGT-MOUNIR Cécile Pharmaco chimie

Professeur 2nd degré

- DEBAIL Didier
- GAY Julie

Poste de Doctorant

- FREYSSIN Aline

REMERCIEMENTS

Au Professeur Guylène PAGE, pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Merci pour votre patience pendant la rédaction de ce travail qui a pris du temps à prendre forme. Je vous suis reconnaissante de l'intérêt que vous avez porté au sujet traité, pour vos conseils et votre disponibilité.

Au président de mon jury, Professeur Jean-Christophe OLIVIER, ainsi qu'au Docteur Laure FAVOT-LAFORGE. Je vous remercie sincèrement d'avoir accepté de juger ce travail.

Au Docteur Julien DELAGE, également membre de mon jury mais avant tout un mentor à qui je dois une grande partie de mon savoir pharmaceutique, de mon éthique professionnelle et de mon épanouissement dans ma pratique officinale. Merci de m'avoir offert une place dans ton équipe lorsque je ne trouvais pas ma place à la Faculté. Merci pour toutes ces années d'apprentissage qui ont façonné et fait grandir le pharmacien et la femme que je suis aujourd'hui. Merci à Patou, Carole et Nadège qui m'ont aussi beaucoup appris : des conseils au comptoir et des bêtises en back-office.
Merci également pour les nombreuses tasses de café que j'ai pu boire à tout heure de la journée.

Aux pharmaciens et à toutes les équipes officinales auprès desquels j'ai eu la chance et le bonheur d'apprendre et de travailler. Je pense tout particulièrement à Monsieur Yann LANGLAIS et l'équipe de la Pharmacie du Marais. Travailler à vos côtés tous les étés reste un beau souvenir. Merci pour votre bienveillance et votre constant soutien.

À l'équipe de la Pharmacie de la Mairie. Je n'aurais pas pu rêver de meilleure équipe que la vôtre pour travailler sous les tropiques. De cette année passée avec vous, je ne garde qu'un immense bonheur malgré les épreuves que nous avons dû traverser. Merci de m'avoir accueillie comme si j'étais une Moulienne de souche.

À toute la tribu de Mare Café, à mes voisins, à mes colocataires. Vivre avec vous tous aura été une belle expérience. Je vous remercie pour vos encouragements lorsque je devais rester travailler à la maison alors qu'il faisait un magnifique temps pour faire une randonnée et/ou prendre un bain de mer.

À Camille pour avoir été une coloc en or, une motivation et une véritable amie. On se retrouvera peut-être un jour à Marie Galante.

À Gladys, Nanou et Sasa pour m'avoir accueillie à bras ouverts avec bienveillance et amour. Merci pour tous ces moments passés en famille.

À Émilie. Nos chemins se sont croisés une première fois en métropole pour se croiser à nouveau en Guadeloupe. Cette fois-ci, on ne se lâche plus. Merci pour tout. Malohan et toi avaient été mes rayons de soleil.

À Malik. « Presque toutes les meilleures choses qui me sont arrivées dans la vie ont été inattendues, imprévues. » – Carl Sandburg.
Merci de m'avoir soutenue, supportée et gentiment bousculée lorsque la procrastination battait son plein.

À Noémie, l'une des plus belles personnes qui j'ai pu rencontrer au cours de ces études de pharmacie. Si je devais repasser le concours pour te rencontrer à nouveau, je le ferais sans hésiter. Merci pour ton amitié qui ne vacille pas malgré les années et la distance, pour ton soutien indéfectible et pour ta bonne humeur typique du bocage deux-sévrien.

À ma marraine, ma reine, et sa famille. Votre amour et votre soutien m'ont donné la confiance qui me manquait parfois pour avancer. Merci de me supporter depuis mes premiers mois de vie. *Ny Hazo no Mijoro Ny Asesiky Fakany.*

À Véro, mon roc, ma sœur née d'une autre mère et mon refuge. Je sais que tu n'aimes pas que je te dise merci mais je le fais quand même. Pour la personne que tu es et pour la personne que je suis devenue à tes côtés.

À Baptiste, mon petit frère. Je n'ai pas eu la chance de te voir naître mais j'ai eu le bonheur de pouvoir grandir avec toi. Merci à toi et à ta magnifique famille qui s'agrandit pour votre amour et votre soutien.

À mes parents, Nadine et Bernard, qui me prouvent chaque jour depuis 30 ans que les liens du sang ne signifient rien lorsque l'on crée une vraie famille. Merci de m'avoir choisie et de m'avoir fait naître une seconde fois.
Pour l'éducation que vous m'avez donnée, les valeurs que vous m'avez inculquées et pour tous les sacrifices que vous avez faits. Votre amour et votre soutien inconditionnels me portent chaque jour. Un paragraphe ne rend pas justice à l'amour et à la gratitude que je vous porte.

Florebo quocumque ferar.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS **1**

LISTE DES ABBRÉVIATIONS **10**

LISTE DES FIGURES **13**

LISTE DES TABLEAUX **15**

TABLE DES MATIÈRES **7**

INTRODUCTION **16**

PARTIE I : GÉNÉRALITÉS **17**

I- DÉFINITIONS 17

I.1. Le médicament 17

I.2. Le biomédicament 17

I.3. Le biosimilaire 19

I.3.1. Notion de médicament générique 19

I.3.2. Le biosimilaire 19

II- PRODUCTION DES BIOMÉDICAMENTS 20

II.1. Historique 20

II.2. Principe de production d'un biomédicament 21

II.2.1. Synthèse de l'ADN recombinant 22

II.2.1.1. Gène d'intérêt et enzymes de restriction 23

II.2.1.2. Le plasmide 24

II.2.1.4. Étape de ligation (ligature) 26

II.2.2. Production du biomédicament ou biosimilaire 27

II.2.2.1. Bactéries 28

II.2.2.2. Levures 30

II.2.2.3. Microalgues 31

II.2.2.4. Champignons filamenteux 33

II.2.2.5. Cellules d'insectes 34

II.2.2.6. Hybridomes 36

II.2.2.7. Culture cellulaire de mammifères 37

II.2.2.8. Animaux transgéniques 41

II.2.2.9. Culture de cellules végétales et plantes transgéniques.....43
III- BIOMÉDICAMENTS : CLASSIFICATION ET AIRES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES 46
III.1. Classification des biomédicaments 46
III.1.1. Classification Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) 46
III.1.2. Classification pharmacologique 48
III.2. Aires thérapeutiques majeures ciblées 49
IV- PLACE DES BIOSIMILAIRES AU NIVEAU EUROPÉEN.....50
IV.1. Développement et mise sur le marché des biosimilaires 50
IV.2. Marché des biosimilaires et enjeux économiques 52
PARTIE II : REGARD SUR LES BIOMEDICAMENTS EN MILIEU OFFICINAL....55
I- RÈGLEMENTATION 55
I.1. Prescription d'un biomédicament.....55
I.1.1. Notion de médicament à prescription restreinte 55
I.1.2. Modalités de prescription 56
I.1.2.1. Le prescripteur : 56
I.1.2.2. La prescription : 57
I.2. Délivrance des biomédicaments et gestion en officine.....58
I.2.1. Délivrance 58
I.2.2. Gestion en officine.....59
I.3. Interchangeabilité et substitution des médicaments biologiques 59
I.3.1. L'interchangeabilité 59
I.3.2. La substitution 60
II- RÉSULTATS D'UNE ENQUÊTE MENÉE SUR LES BIOMÉDICAMENTS AUPRÈS DES PHARMACIENS OFFICINAUX 61
II.1. Objectifs.....61
II.2. Méthodologie 61
II.3. Présentation du questionnaire 62
II.4. Analyse des résultats 63
II.4.1. Présentation des résultats 63
II.4.2. Biais de l'enquête 68
II.5. Discussion.....68
III- CONCLUSION 69

BIBLIOGRAPHIE **72**

WEBOGRAPHIE **76**

LISTE DES ABBRÉVIATIONS

AcMNPV : *Autographa californica* Multiple Nuclear Polyhedrosis Virus

ADN : Acide Désoxyribonucléique

AG : Appareil de Golgi

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

AMP : Adénosine Monophosphate

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

ARN : Acide Ribonucléique (RNA)

ARS : Agences Régionales de Santé

ATC : Anatomical Therapeutic Chemical Classification System

ATP : Adénosine triphosphate

ATU : Autorisation Temporaire d'Utilisation

BACs : Bacterial Artificial Chromosomes

BEVS : Baculovirus Expression Vector System

CHMP : Committee for Medicinal Products for Human Use

CHO : Chinese Hamster Ovary cells

CIM : Classification Internationale des Maladies

CSP : Code de la Santé Publique

CSS : Code de la Sécurité Sociale

DCI : Dénomination Commune Internationale

DPC : Développement Professionnel Continu

DGS : Direction Générale de la Santé

EMA *:* European Medicines Agency

ETP : Education Thérapeutique du Patient

FDA : Food and Drug Administration

FIT : Fiche d'Indication Thérapeutique

HAS : Haute Autorité de Santé

HBV : Hepatitis B virus

HEK : Human Embryonic Kidney

HPV : Human Papillomavirus

LEEM : Les Entreprises du Médicament

MDS : Médicaments Dérivés du Sang

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

OGM : Organisme Génétiquement Modifié

OMéDIT : Observatoires des Médicaments, Dispositifs médicaux et Innovations Thérapeutiques

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PIH : Prescription Initiale Hospitalière

PST : Produits de Santé Thermosensibles

PTMs : Post-Translational Modifications ou Modifications Post-Traductionnelles

PUI : Pharmacie à Usage Interne

RE : Réticulum Endoplasmique

TNF : Tumor Necrosis Factor ou facteur de nécrose tumorale

UE : Union Européenne

WHO : World Health Organization

YACs : Yeast Artificial Chromosomes

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Exemples de protéines recombinantes autorisées dans l'UE 19
Figure 2 : Technologie de l'ADN recombinant ; exemple de l'utilisation de *E. coli* dans la biosynthèse d'insuline humaine 21
Figure 3 : Technologie de l'ADN recombinant. 22
Figure 4 : Exemples d'enzymes de restrictions et leurs sites de coupure respectifs 23
Figure 5: Présence de plusieurs plasmides à l'état naturel chez certaines bactéries 24
Figure 6 : Diagramme simplifié d'un vecteur plasmidique 25
Figure 7 : Ligation entre fragments de restriction aux extrémités cohésives complémentaires 26
Figure 8 : Expression de protéines recombinantes dans diverses plateformes cellulaires 27
Figure 9 : Biologie de synthèse dans l'amélioration du rendement et de la qualité des biomédicaments produits chez Pichia pastoris 31
Figure 10 : Schéma illustré d'une microalgue Chlamydomonas reinhardtii 32
Figure 11 : Cycle viral et domaines d'application des baculovirus 34
Figure 12 : Principe du système d'expression de vecteur de baculovirus 36
Figure 13 : Technique d'obtention d'hybridomes pour la synthèse d'anticorps monoclonaux 37
Figure 14 : Utilisation d'adénovirus comme vecteur dans la synthèse de protéines thérapeutiques 38
Figure 15 : Technique de la micro-injection 39
Figure 16 : Technique de l'électroporation 39
Figure 17 : Production d'un biomédicament chez un animal transgénique. Exemple de l'ATryn® 42
Figure 18 : Utilisation d'A. tumefaciens dans le transfert d'ADN recombinant chez les plantes 43
Figure 19 : Vue d'ensemble de la production de biomédicaments par les plantes et de la culture de biomasse 45
Figure 20 : Classification pharmacologique des 173 biomédicaments commercialisés en France au 31 mai 2014 48
Figure 21 : Biosimilaires en cours de développement selon les aires thérapeutiques en décembre 2018 49

Figure 22 : Comparaison des données requises pour l'approbation d'un médicament biosimilaire [20]. 51
Figure 23 : Processus comparatif dans le développement d'un biosimilaire 51
Figure 24 : Économies potentielles grâce aux biosimilaires aux Etats-Unis, en Allemagne, en France, au Royaume-Uni, en Italie et en Espagne 52
Figure 25 : Répartition géographique des pharmaciens ayant répondu au questionnaire 63
Figure 26 : Réponses-types obtenues à la question 4. 64
Figure 27 : Classes pharmacologiques majeures des biomédicaments délivrés par les pharmaciens interrogés. 65
Figure 28 : Aires thérapeutiques ciblées par les biomédicaments ou biosimilaires délivrés en officine. 66
Figure 29 : Besoins exprimés par les pharmaciens d'officine concernant la délivrance des biomédicaments. 66
Figure 30 : Méthodes et outils de formation de choix pour les participants de l'enquête. 67

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : Différences entre médicaments génériques et médicaments biosimilaires 20
Tableau 2 : Exemples de biomédicaments produits par E. coli autorisés dans l'UE 29
Tableau 3 : Exemples de biomédicaments produits par S. cerevisiae autorisés dans l'UE 30
Tableau 4 : Molécules thérapeutiques obtenues chez certains champignons filamenteux 33
Tableau 5 : Exemples de biomédicaments produits par des cellules de mammifère autorisés dans l'UE 40
Tableau 6 : Biomédicaments obtenus à partir de lignées cellulaires humaines et autorisés par l'EMA.....40
Tableau 7 : Études publiées sur les systèmes de production de protéines d'intérêt 44
Tableau 8 : Comparaison de diverses caractéristiques entre les plateformes cellulaires 46
Tableau 9 : Classification ATC de niveau 1 47
Tableau 10 : Classes pharmacologiques et exemples de biomédicaments 48
Tableau 11 : Liste de référence des groupes biologiques similaires ayant une AMM européenne 53
Tableau 12 : Modalités de prescription et de dispensation des médicaments à prescription restreinte 56
Tableau 13 : Extrait d'une ordonnance Cerfa 12708*02 à 4 volets 58

INTRODUCTION

Les médicaments biologiques ou biomédicaments sont des médicaments obtenus par des procédés biotechnologiques et produits par le vivant : des organismes ou leurs composants cellulaires. Ces macromolécules sont complexes et se distinguent des médicaments issus de la synthèse chimique, qui restent les médicaments les plus représentés dans la pharmacopée actuelle.

Les premières autorisations de mise sur le marché ont été délivrées au début des années 1980 et depuis une quarantaine d'années, le domaine des biotechnologies ne cesse de développer de nouvelles thérapeutiques. Aujourd'hui, les biomédicaments sont les acteurs majeurs dans la prévention et le traitement de pathologies sévères telles que les cancers et les déficits immunitaires, des maladies neurodégénératives comme la sclérose en plaque.

Dans un premier temps, nous ferons un rappel de plusieurs définitions pour mieux aborder les notions qui seront traitées par la suite puis nous décrirons en détail les méthodes de production des biomédicaments. Avec le nombre grandissant de molécules mises sur le marché, il était indispensable de traiter aussi, même succinctement, des médicaments biosimilaires.

Dans la seconde partie de ce travail, nous jetterons un regard sur la gestion des biomédicaments en milieu officinal. Un aspect réglementaire sera développé : prescription et délivrance de ces produits mais aussi la question de l'interchangeabilité.

Enfin, à l'aide d'une enquête menée auprès des pharmaciens d'officine, nous ferons état des connaissances générales de la profession sur ces biomédicaments et biosimilaires et leurs attentes en termes de formation pour l'accompagnement de leurs patients traités par ces biomédicaments ou biosimilaires.

PARTIE I : GÉNÉRALITÉS

I-DÉFINITIONS

I.1. Le médicament

Provenant du latin *medicamentum*, le médicament est communément défini comme étant une « substance ou préparation administrée en vue d'établir un diagnostic médical, de traiter ou de prévenir une maladie, ou de restaurer, corriger, modifier des fonctions organiques » (Jeuge-Maynart & Larousse (Firm), 2019).

N'étant pas un produit de consommation comme les autres, le médicament est soumis à une réglementation stricte. Une définition commune européenne du médicament permet de limiter le cadre légal entourant le médicament.

L'article L5111-1 du Code de la Santé Publique (CSP) définit le médicament comme étant une « substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (France et al., 2020).

I.2. Le biomédicament

Selon la directive 2003/63/CE de la Commission, du 25 juin 2003, modifiant la directive 2001/83/CE, un biomédicament ou médicament biologique est défini comme étant :
« un produit dont la substance active est une substance biologique. Une substance biologique est une substance qui est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physico-chimico-biologiques, ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (Journal officiel de l'Union européenne, L 159, 27 juin 2003, s. d.).

En droit français, le médicament biologique est défini à l'article L.5121-1-14 du CSP.
Ainsi, on entend par médicament biologique :

« tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une

combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle » (France et al., 2020).

De manière générale, les biomédicaments ont la spécificité d'être produits à partir d'organismes vivants ou de leurs composants cellulaires. On les distingue donc des médicaments dont le principe actif est issu de la synthèse chimique ; les plus représentés dans la pharmacopée actuelle.

Les biomédicaments sont caractérisés par des approches cellulaires et/ou des approches technologiques issues du génie génétique, notamment :

- la technologie de l'ADN recombinant consistant à introduire un gène étranger et à le faire exprimer dans un micro-organisme, dans des cellules animales, végétales ou dans un organisme supérieur,
- l'expression contrôlée de gènes qui codent des protéines biologiquement actives dans des procaryotes ou eucaryotes,
- les méthodes à base d'hybridomes pour la production d'anticorps monoclonaux (Bernard, 2014).

Les aires d'application des biomédicaments sont multiples et variées.

On peut ainsi répartir les biomédicaments selon différentes classes :

- les vaccins produits à partir d'agents infectieux inactivés ou atténués, à partir de toxines inactivées ou encore les vaccins dits recombinants ;
- les protéines thérapeutiques telles que les facteurs de croissance, les hormones, les cytokines, les protéines de fusion, les facteurs plasmatiques et les enzymes ;
- les anticorps monoclonaux provenant de cellules clonées et spécifiques d'un seul antigène (Figure 1).

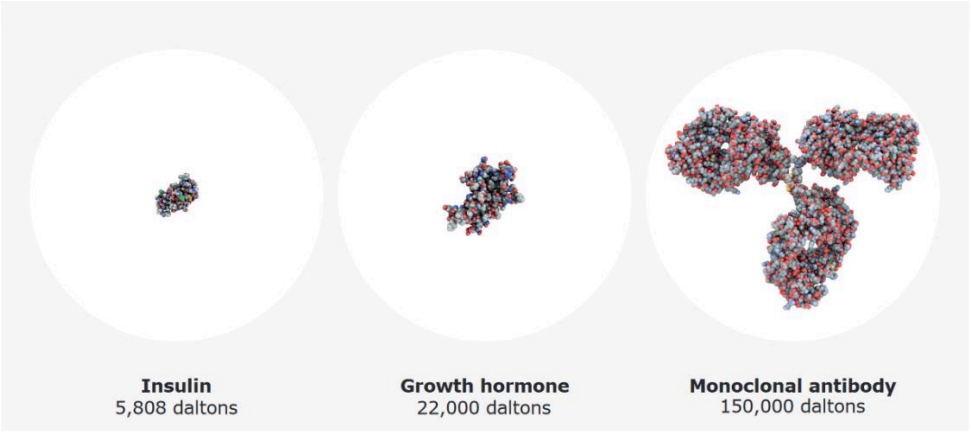

Figure 1 : Exemples de protéines recombinantes autorisées dans l'UE [1].

I.3. Le biosimilaire

On appelle biosimilaire tout médicament similaire à un médicament biologique de référence dont l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) européenne a été délivrée il y a plus de 8 ans et dont le brevet est tombé dans le domaine public.

Dans ces conditions, pourquoi le terme de « biosimilaire » a-t-il été retenu et non celui de « biogénérique » ?

I.3.1. Notion de médicament générique

On entend par « spécialité générique d'une spécialité de référence, celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées » (France et al., 2020).

I.3.2. Le biosimilaire

Le médicament biologique similaire est défini dans les Directives européennes 2001/83/CE (Partie II point 4 de l'Annexe 1) amendées par les Directives 2003/63/CE et 2004/27/CE le 31 mars 2004.

Transposé en droit français, on entend par biosimilaire « tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions [...] pour être regardé comme une spécialité générique en raison de différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou aux procédés de fabrication et nécessitant que soient

produites des données précliniques et cliniques supplémentaires dans des conditions déterminées par voie réglementaire » (France et al., 2020).

Du fait de la variabilité intrinsèque des organismes vivants et étant donné le processus unique de production de chaque laboratoire, il est impossible de synthétiser une copie parfaite d'une molécule biologique. Il serait donc incorrect de parler de générique, copie « identique » d'un médicament de référence, dans le cas des biomédicaments (Tableau 1).

Tableau 1 : Différences entre médicaments génériques et médicaments biosimilaires [2].

	Médicament générique	Médicament biosimilaire
Procédé de fabrication	Synthèse chimique	Synthèse biologique
Concept	Bioéquivalence	Similarité en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité
Taille et poids moléculaire	Petite taille, poids faible (*exemple* : aspirine 21 atomes, 180 Da)	Grande taille, poids élevé (*exemple* : anticorps monoclonal ≈25 000 atomes, 150 000 Da)
Complexité	Structure simple et bien définie	Structure de haute complexité, hétérogène
Durée de développement	Courte (≈ 1-3 ans)	Longue (≈ 5-6 ans)
Coût de développement	1 à 3 millions d'euros	100 à 300 millions d'euros
Dossier de demande d'AMM	Dossier bibliographique et étude de bioéquivalence	Dossier pré-clinique comportant des études de pharmacodynamie et de toxicologie Dossier clinique comportant des essais cliniques de phase I et de phase III

II-PRODUCTION DES BIOMÉDICAMENTS

II.1. Historique

Au début des années 1920, les travaux de recherche de Banting et Best permettent d'isoler une hormone pancréatique, l'insuline.

Extraite et purifiée à partir de pancréas de porc ou de bœuf, l'insuline est administrée à un patient diabétique pour la première fois en 1922 [3].

Il faut attendre les années 50 et 60, période charnière dans le domaine de la génétique, pour que le gène de l'insuline soit entièrement séquencé.
En 1978, le Dr Herbert Boyer et le laboratoire Genentech construisent une version synthétique du gène de l'insuline humaine et le transfert dans la bactérie *Escherichia coli*, permettant à cette dernière de produire la protéine d'intérêt.

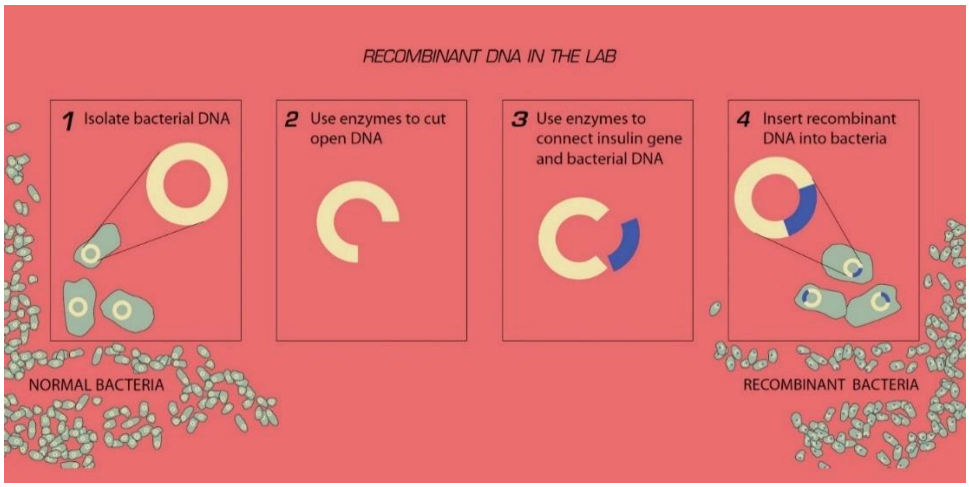

Figure 2 : Technologie de l'ADN recombinant ; exemple de l'utilisation de *E. coli* dans la biosynthèse d'insuline humaine [4].

En 1982, la Food and Drug Administration (FDA) autorise la mise sur le marché des protéines recombinantes aux États-Unis. Le laboratoire Eli Lilly développe et commercialise alors les premières insulines recombinantes humaines sous le nom de Humulin® R (insuline rapide) et Humulin® N (insuline NPH, d'action intermédiaire) (Quianzon & Cheikh, 2012).
Les biotechnologies prennent leur essor et les innovations se succèdent.
Il est désormais possible de produire des molécules à très haut niveau de pureté. On évite ainsi les risques de contamination des molécules obtenues par des agents transmissibles−risques rencontrés lors de l'extraction de molécules à partir de produits d'origine biologique.
Aujourd'hui, les biomédicaments représentent des solutions thérapeutiques innovantes pour des maladies graves jusqu'alors dépourvues de traitement.

II.2. Principe de production d'un biomédicament

Au cœur du processus de fabrication d'un biomédicament ou protéine thérapeutique se trouve la technologie de l'ADN recombinant. Cette approche consiste à intégrer un gène d'intérêt dans

un vecteur, avant de transférer cette construction génique dans un micro-organisme (bactéries, levures...), dans une cellule végétale ou d'insecte ou encore dans un organisme (plantes, mammifères...). L'expression du gène-médicament dans la cellule ou organisme hôte permet alors la synthèse de la protéine dite recombinante —protéine qu'il faudra extraire et purifier par la suite.

Avant d'être utilisée comme vaccin, par exemple, de nombreux contrôles sont réalisés sur cette protéine pour en assurer la qualité et la sécurité au cours de son développement, de sa mise en forme galénique et après l'obtention de son AMM.

II.2.1.Synthèse de l'ADN recombinant

Le principe d'obtention d'une molécule d'ADN recombinant repose sur deux étapes : une première étape où l'on isole le gène d'intérêt d'une espèce et une seconde étape où l'on incorpore ce gène dans une molécule d'ADN issue d'une autre espèce appelée vecteur. On obtient alors ce que l'on appelle une molécule chimère : l'ADN recombinant (r-DNA) (Figure 3).

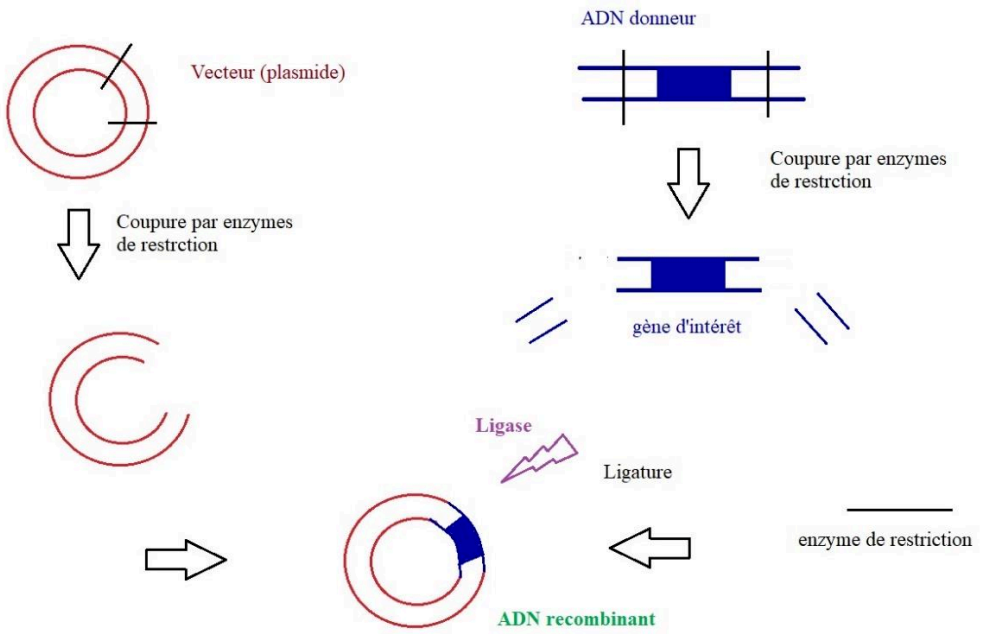

Figure 3 : Technologie de l'ADN recombinant.

II.2.1.1. Gène d'intérêt et enzymes de restriction

Avec les connaissances et avancées technologiques actuelles, identifier et séquencer une région spécifique du génome humain est devenue aisée.

La découverte des enzymes de restriction a permis d'isoler un gène d'intérêt au sein d'une longue chaîne d'ADN. Ces endonucléases issues de bactéries sont capables de cliver la double hélice d'ADN au niveau de sites bien définis appelés sites de restriction. Ces enzymes sont de véritables ciseaux moléculaires et chacune d'entre elles reconnait un enchaînement particulier de quatre à huit nucléotides. Ces séquences nucléotidiques sont le plus souvent palindromiques, c'est-à-dire identiques sur les deux brins d'ADN et de sens antiparallèle. On obtient alors des fragments d'ADN de taille bien connue que l'on peut ensuite isoler au sein d'une multitude d'autres fragments. Selon l'enzyme de restriction utilisée, les extrémités de ces fragments peuvent être « franches », c'est-à-dire d'égale longueur ou bien « cohésives » si l'un des deux brins d'ADN est plus long que l'autre. Plus précisément, les nucléotides des deux brins d'une extrémité franche sont couplés en paires de bases. Pour les extrémités cohésives, les nucléotides terminaux sont « libres » (Figure 4).

Un grand nombre d'enzymes de restriction ont été purifiées et sont aujourd'hui commercialisées. Elles sont nommées en fonction de la souche bactérienne dont elles sont extraites. Ainsi, *Eco*RI provient d'*Escherichia coli*, *Bam*HI de *Bacillus amyloliquefaciens* H, Kpnl est issue de *Klebsiella pneumoniae* et *Sau*3A de *Staphylococcus aureus*.

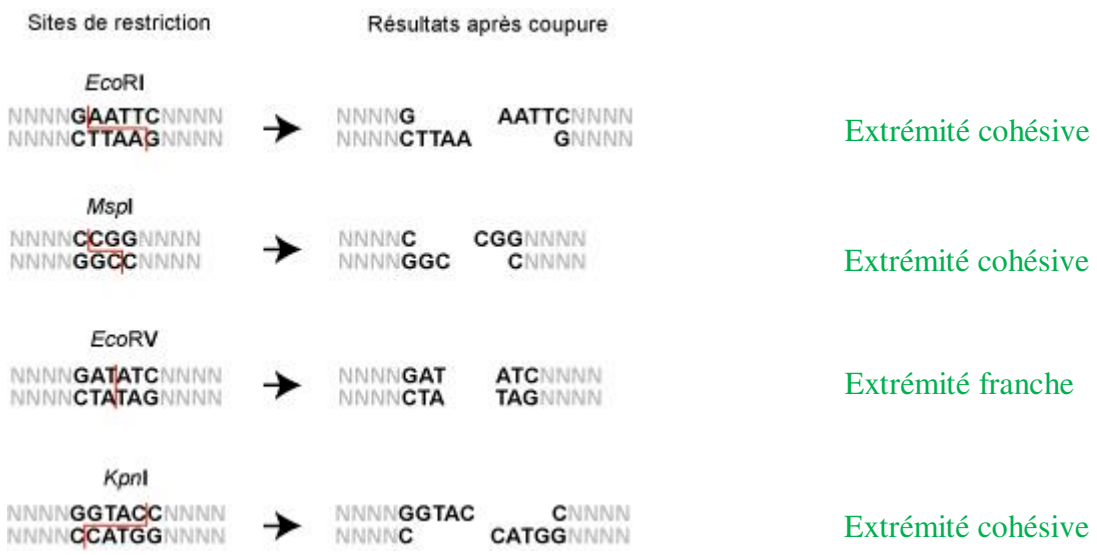

Figure 4 : Exemples d'enzymes de restrictions et leurs sites de coupure respectifs [5].

Ce sont les fragments de restriction possédant des extrémités cohésives qui sont le plus souvent utilisés dans cette technique de l'ADN recombinant. En faisant intervenir les mêmes enzymes de restriction sur l'ADN donneur et le vecteur, on obtient des séquences complémentaires susceptibles de se lier spontanément entre elles.

II.2.1.2. Le plasmide

Pour pouvoir assurer la synthèse de la protéine thérapeutique, identifier et isoler le gène d'intérêt ne suffit pas. Le processus nécessite la présence d'un support pour pouvoir ensuite transférer le gène dans une cellule ou un organisme hôte : il s'agit du vecteur.

Le vecteur le plus couramment utilisé dans l'obtention d'un ADN recombinant est le plasmide bactérien, notamment retrouvé chez *Escherichia coli*. Il s'agit d'une molécule circulaire d'ADN bicaténaire, indépendant du génome chromosomique de la bactérie. Présent dans le cytoplasme, cet ADN possède son propre matériel de réplication. À l'état naturel, la taille des plasmides peut varier de quelques milliers de paires de bases (pb) à plus de 100 kilobases (kb).

La présence de plasmides dans une bactérie représente un avantage majeur pour sa survie et pour la propagation de l'espèce (Figure 5). En effet, l'ADN plasmidique est porteur de gènes de résistance à certains antibiotiques et peut être transféré d'une cellule bactérienne à une autre.

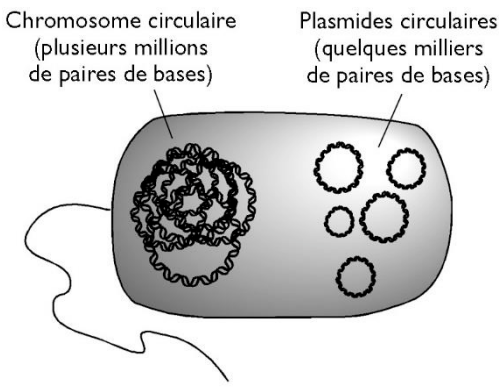

Figure 5: Présence de plusieurs plasmides à l'état naturel chez certaines bactéries (Brodeur et al., 2007).

Pour en faciliter la manipulation *in vitro*, la taille des plasmides est réduite entre 1,2 et 3 kb en laboratoire. La configuration circulaire et bicaténaire du plasmide est cependant conservée *in fine*. Sont également conservées des régions indispensables comme le site d'origine de

réplication *ori*C, un gène de résistance à un antibiotique (marqueur de sélection) et une région dans laquelle sera inséré l'ADN exogène (Figure 6).

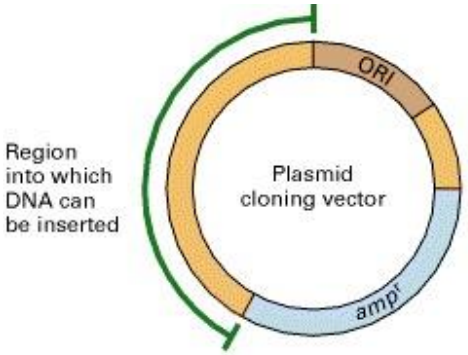

Figure 6 : Diagramme simplifié d'un vecteur plasmidique (Lodish, 2016).

Légende : ORI : origine de réplication ; amp^r : gène de résistance à l'ampicilline ; en vert : région d'insertion du gène d'intérêt.

Les plasmides possèdent de multiples sites-cibles pour différentes enzymes de restriction. Idéalement, le clivage du plasmide au niveau d'un seul site de restriction suffirait pour l'ouvrir et y insérer le gène d'intérêt.

Pour ce type de vecteur, le fragment d'ADN donneur à insérer peut avoir une taille allant jusqu'à 15 kb.

II.2.1.3. Autres vecteurs

La taille des fragments d'ADN que l'on peut cloner par utilisation de vecteurs plasmidiques a longtemps été un facteur limitant. Plus la taille de l'insert est grande, plus il est difficile d'assurer la stabilité et la ligation entre l'ADN donneur et le vecteur.

Les chercheurs se sont donc tournés vers d'autres vecteurs capables de lier des segments d'ADN plus longs.

- YACs : Yeast Artificial Chromosomes ou chromosomes artificiels de levures

Il s'agit d'une molécule d'ADN génétiquement modifiée et capable de supporter un insert de grande taille, jusqu'à 400 kb.

- BACs : Bacterial Artificial Chromosomes ou chromosomes bactériens artificiels

Dérivés du plasmide F d'*E. coli*, ces vecteurs chromosomiques peuvent intégrer des fragments d'ADN de 100 à 300 kb.

- PACs : P1-derived Artificial Chromosomes

Produits depuis l'ADN du bactériophage P1, ils peuvent se lier, comme les BACs à des fragments d'ADN de 100 à 300 kb.

- Bactériophage lambda (λ) : les vecteurs dérivés de ces phages peuvent supporter des fragments d'ADN exogène de 20 kb.
- Cosmides : il s'agit de vecteurs hybrides. La séquence *cos* d'un phage lambda a été insérées dans un plasmide bactérien ; d'où l'appellation de cos-mides. Ces chromosomes artificiels peuvent intégrés des fragments d'ADN de 35 à 45 kb.

II.2.1.4. Étape de ligation (ligature)

Le couplage de deux molécules d'ADN par complémentarité de leurs extrémités se fait spontanément *in vitro* à température ambiante. La liaison qui en résulte n'est cependant pas stable. Une étape de ligation est nécessaire pour la formation de la molécule de rDNA. C'est l'ADN ligase qui va permettre de lier de façon covalente les deux brins d'ADN. En présence d'ATP, cette enzyme va catalyser la formation de ponts phosphodiesters 5'→3' entre les fragments de restriction et le vecteur (Figure 7).

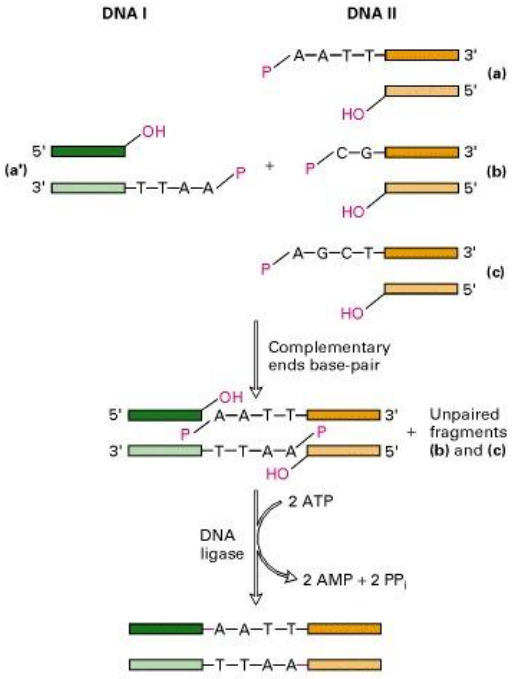

Figure 7 : Ligation entre fragments de restriction aux extrémités cohésives complémentaires (Lodish, 2016).

Légende : L'ADN I donne le fragment (a') par action de l'enzyme de restriction *Eco*RI. Les fragments (a), (b) et (c) ont été obtenus à partir de l'ADN II après utilisation des enzymes de restrictions *Eco*RI, *Taq*I et *Hind*III respectivement. Seuls les fragments (a') et (a) vont se coupler spontanément et de manière transitoire par complémentarité de leurs extrémités cohésives. L'ADN ligase va ensuite former des liaisons covalentes : elle va créer des ponts phosphodiesters entre les groupes 3'-hydroxyl et 5'-phosphate (en rouge). La formation d'une liaison covalente par la ligase consomme une molécule d'ATP. La molécule de r-DNA obtenue doit ensuite être transférée dans une cellule ou organisme hôte afin d'y être transcrite puis traduite.

II.2.2. Production du biomédicament ou biosimilaire

De nos jours, un large panel de plateformes cellulaires est à disposition des scientifiques pour la production de protéines recombinantes à visée thérapeutique. On peut, en effet, produire des médicaments biologiques et leurs éventuels biosimilaires dans des cellules procaryotes mais aussi eucaryotes. On parle de véritables cellules-usines.

De la cellule bactérienne en passant par les levures, les cellules d'insectes ou les microalgues mais aussi des organismes génétiquement modifiés comme des mammifères ou encore des plantes... Les options sont multiples et chacune d'elles présente ses avantages et ses limites.

Du choix de la plateforme cellulaire dépendent la fonctionnalité de la protéine recombinante mais aussi le rendement de sa synthèse ou encore son coût (Figure 8).

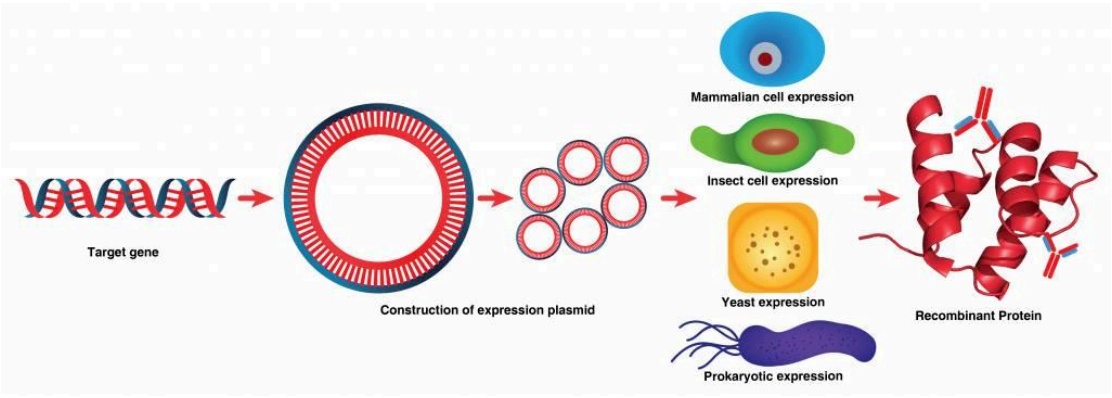

Figure 8 : Expression de protéines recombinantes dans diverses plateformes cellulaires [6].

II.2.2.1. Bactéries

Utilisées depuis de nombreuses années, les plateformes bactériennes représentent une alternative simple et peu coûteuse dans la production de protéines recombinantes.

Historiquement, le premier biomédicament a été produit dans des cellules d'*E. coli* : il s'agit de l'insuline humaine dans le traitement du diabète (Humuline®). En janvier 2009, parmi les 151 biomédicaments ayant reçus une AMM de l'EMA et de la FDA, 45 (29,8%) étaient produits par *E. coli* (Ferrer-Miralles et al., 2009a) (Tableau 2).

Les caractéristiques biochimiques et génétiques bien connues d'*E. coli* font de cette bactérie un outil de production privilégié parmi les autres plateformes bactériennes telles que *Pseudomonas* ou *Streptomyces* (Owczarek et al., 2019a).

Bien que facile à exploiter en milieu de culture et possédant une capacité de rendement élevée, *E. coli* est loin d'offrir des conditions optimales pour l'obtention de protéines-médicaments de qualité. Ne possédant pas de véritable noyau, ni d'organites intracytoplasmiques comme l'appareil de Golgi (AG) ou le réticulum endoplasmique (RE), de nombreuses bactéries ne peuvent assurer les modifications post-traductionnelles (PTMs) indispensables à l'activité biologique des protéines et à leur immunogénicité, entre autres. Ces PTMs incluent, notamment, le repliement des protéines *via* la formation de ponts disulfure, la glycosylation ou encore la phosphorylation.

Il est cependant possible de pallier partiellement ce problème en ajoutant chimiquement des PTMs synthétiques. C'est le principe sur lequel repose la pégylation, par exemple. On « branche » des chaînes de polyéthylène-glycol (PEG) sur les protéines recombinantes. Il s'agit d'un polymère non-immunogène, très largement utilisé comme excipient dans le domaine pharmaceutique mais aussi en cosmétologie et dans l'industrie alimentaire. Cette modification améliore leurs propriétés pharmacologiques : une plus grande activité, une amélioration de la stabilité, moins d'effets secondaires et une diminution de l'immunogénicité (Jozala et al., 2016a).

Ces techniques d'amélioration des biomédicaments ont introduit la notion de médicaments bio-supérieurs (« biobetters » ou « biosuperiors »). Bien qu'appartenant à la même classe qu'un médicament de référence, les macromolécules thérapeutiques obtenues sont plus performantes que ces derniers. Cette génération plus récente de biomédicaments fait l'objet d'un axe de recherche à part entière et le coût de développement de ces biothérapies est plus élevé que pour un médicament de référence.

Tableau 2 : Exemples de biomédicaments produits par E. coli autorisés dans l'UE (Ferrer-Miralles et al., 2009b).

Nom de commercialisation	Nature de la protéine recombinante	Indication selon l'OMS (CIM)*	Première AMM européenne
Forsteo®	Teriparatide	Maladies endocriniennes, de la nutrition et du métabolisme	2003
Kineret®	Anakinra	Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif	2002
Lantus®	Insuline glargine	Maladies endocriniennes, de la nutrition et du métabolisme	2000
Lucentis®	Ranibizumab	Maladies de l'œil	2007
Neulasta®	Pegfilgrastim	Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire	2002
Pegasys®	Peginterferon alfa-2a	Maladies infectieuses	2002
Somavert®	Pegvisomant	Maladies endocriniennes, de la nutrition et du métabolisme	2002

*CIM : Classification Internationale des Maladies

Avoir recours aux cellules bactériennes comme *E. coli* dans la synthèse de biomédicaments présente d'autres inconvénients. On notera le risque potentiel de contamination de la protéine recombinante par des endotoxines. Ceci implique une étape de purification poussée pour pouvoir exploiter le produit final et entraîne donc un surcoût de production.

Bien que les bactéries soient des organismes à la machinerie cellulaire imparfaite, elles demeurent des plateformes de premier choix dans la production de médicaments biologiques. Les chercheurs se tournent notamment vers d'autres souches que celles d'*E. coli*. Le genre *Bacillus*, déjà exploité pour la synthèse de certaines enzymes naturelles, d'antibiotiques ou encore d'insecticides a démontré un fort potentiel pour la production de protéines recombinantes à usage pharmaceutique depuis quelques années (Lakowitz et al., 2018).
Il s'agit de bactéries de forme bacilles, aéro-anaérobie facultatives et Gram-positif. De ces caractéristiques découlent des avantages. Tout comme *E. coli*, ces bacilles ne nécessitent qu'un court temps de mise en culture et possèdent un rendement de synthèse protéique élevé. Ils se démarquent cependant des autres bactéries par leur non-pathogénicité : d'une part, ils ne sécrètent pas d'endotoxines donc on s'affranchit du risque de contamination des protéines produites. D'autre part, le genre Bacillus est capable de sécréter les protéines recombinantes dans le milieu extracellulaire. L'étape de purification post-traductionnelle est donc « allégée » et moins coûteuse. On peut déjà produire avec succès des fragments d'anticorps, des interférons

et interleukines humains, des facteurs de croissances humains ou encore des précurseurs à l'insuline.

II.2.2.2. Levures

Dans leur recherche de cellules-hôtes plus performantes que le modèle bactérien, les laboratoires se sont intéressés aux levures. À l'instar des bactéries, ce sont des organismes unicellulaires mais plus évolués : il s'agit d'organismes eucaryotes. Ce qui en fait des organismes avec une commodité de manipulation mais aussi des organismes suffisamment « équipés » pour assurer la synthèse de protéines recombinantes plus abouties. Les levures sont capables de réaliser des PTMs et de sécréter les protéines recombinantes dans le milieu extracellulaire facilitant ainsi la purification post-traductionnelle.

Saccharomyces cerevisiae (levure de boulanger) est la levure la plus utilisée dans la production de médicaments biologiques. En janvier 2009, on comptait 28 biomédicaments commercialisés obtenus à partir de cette levure, soit 18,5% de l'ensemble des AMM délivrées (Tableau 3). Tout comme *E. coli*, son fonctionnement cellulaire a été bien étudié et sa culture en bioréacteur est bien maîtrisée.

Tableau 3 : Exemples de biomédicaments produits par S. cerevisiae autorisés dans l'UE (Ferrer-Miralles et al., 2009b).

Nom de commercialisation	Nature de la protéine recombinante	Indication selon l'OMS (CIM)	Première AMM européenne
Gardasil®	Vaccin Papillomavirus humain (HPV)	Maladies infectieuses	2006
GlucaGen®	Glucagon	Maladies endocriniennes, de la nutrition et du métabolisme	1993
HBVAXPRO®	Vaccin Hépatite B (HBV)	Maladies infectieuses	2001
Infanrix Hexa®	Vaccin hexavalent	Maladies infectieuses	2000
Levemir®	Insuline détémir	Maladies endocriniennes, de la nutrition et du métabolisme	2004
NovoRapid®	Insuline asparte	Maladies endocriniennes, de la nutrition et du métabolisme	1999

Bien que les levures assurent elles-mêmes un certain nombre de PTMs, elles ne sont pas en mesure de réaliser la N-glycosylation « riche en mannose » comme c'est le cas pour les cellules eucaryotes supérieures, notamment humaines. Tout comme pour les plateformes bactériennes, il est cependant possible de contourner ces limites par biologie de synthèse (Figure 9).

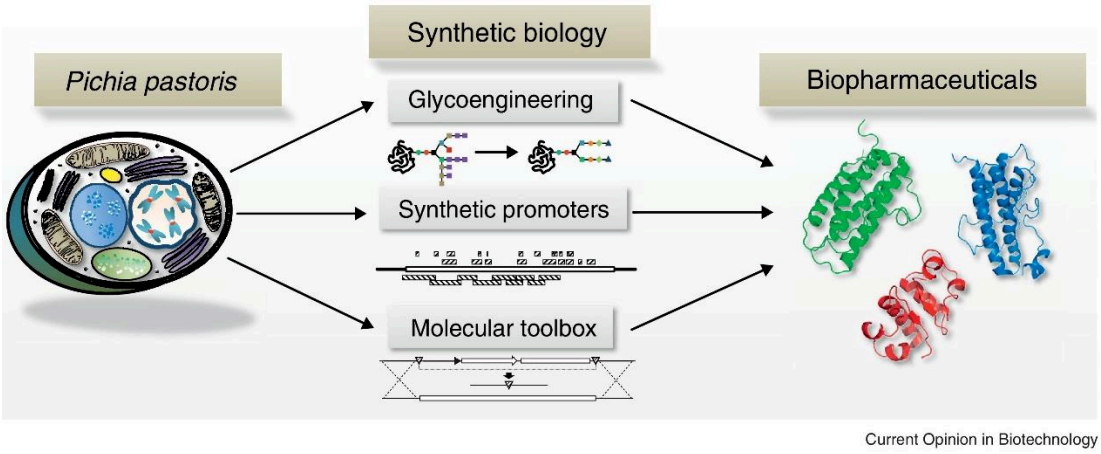

Figure 9 : Biologie de synthèse dans l'amélioration du rendement et de la qualité des biomédicaments produits chez *Pichia pastoris* (Vogl et al., 2013).

Chez des souches génétiquement modifiées de *Pichia pastoris*, il est possible d'obtenir une glycosylation « humanisée », suffisamment proche de celle qui a naturellement lieu chez l'Homme. Cette avancée a nécessité la suppression de certains gènes chez cette levure et l'introduction de nouvelles enzymes et de voies de biosynthèse initialement absentes dans la cellule. Des promoteurs synthétiques, dérivés du promoteur endogène pAOX1, ont été conçus pour assurer une transcription contrôlée et performante permettant ainsi d'optimiser, par la suite, l'expression génique des protéines recombinantes. Aujourd'hui, plusieurs domaines sont explorés pour produire de nouveaux biomédicaments à partir de cette plateforme d'expression : la diabétologie, l'oncologie ou encore l'infectiologie (Weinacker et al., 2014). À ce jour, peu de molécules possèdent une AMM européenne.

L'écallantide, commercialisé sous le nom de KALBITOR® par les laboratoires Shire-Takeda, est autorisé aux USA depuis 2009. C'est un biomédicament ayant une indication dans le traitement des symptômes des crises d'angiœdème héréditaire. En 2011, le groupe pharmaceutique retire sa demande d'AMM auprès de l'EMA avant qu'un avis définitif ne soit rendu. Cependant, le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) avait déjà estimé que la balance bénéfice-risque de l'écallantide n'était pas favorable [7]. Plus récemment, JETREA® (ocriplasmine : forme tronquée de plasmine humaine) indiqué dans la prise en charge de la traction vitréo-maculaire depuis 2013, a été retiré du marché en France fin 2018 [8].

II.2.2.3. Microalgues

Parmi les plateformes cellulaires présentant un grand potentiel dans le développement des biothérapies, les microalgues se sont récemment démarquées. Avec en première ligne

Chlamydomonas reinhardtii, ces organismes eucaryotes unicellulaires photosynthétiques répondent *a priori* aux conditions requises : un coût de production peu élevé et un système d'expression hétérologue compétent pour la glycosylation des protéines recombinantes 5Figure 10).

Le modèle des algues unicellulaires est intéressant car on peut identifier trois génomes dans la cellule : l'ADN contenu dans le noyau, celui contenu dans les mitochondries et celui retrouvé dans les chloroplastes. Ces trois ADN ont été entièrement séquencés au cours des années et on sait que l'expression du transgène peut être obtenu à la fois dans le noyau et les chloroplastes (Owczarek et al., 2019b). La synthèse de molécules thérapeutiques dans les chloroplastes présente, cependant, un inconvénient majeur : les protéines recombinantes restent séquestrées dans l'organite. Elles ne sont pas sécrétées dans le cytoplasme et ne peuvent donc pas passer au travers du RE et l'appareil de Golgi pour subir les PTMs essentielles à leur fonctionnalité. Pour les protéines nécessitant une glycosylation, par exemple, on choisira donc l'ADN nucléaire pour y transférer le gène d'intérêt (Barolo et al., 2020). La glycosylation post-traductionnelle chez les microalgues est plus aboutie que chez les bactéries et les levures. Néanmoins, elle demeure incomplète pour la synthèse de protéines issues du génome humain.

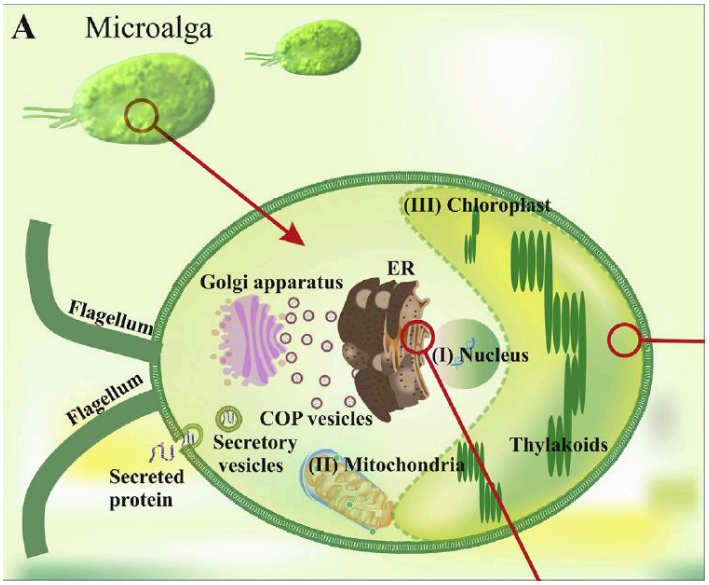

Figure 10 : Schéma illustré d'une microalgue *Chlamydomonas reinhardtii* (Dehghani et al., 2020).

Légende : Les trois compartiments génomiques (I) Noyau ; (II) Mitochondrie ; (III) Chloroplaste. Au niveau nucléaire, le gène d'intérêt est transféré et exprimé dans le génome

conduisant ainsi à la synthèse de protéines solubles ou de protéines sécrétoires qui seront acheminées vers le RE et l'AG. Au niveau du chloroplaste, le gène d'intérêt intègre le plastome par recombinaison homologue. Le stroma du chloroplaste contient le matériel nécessaire par la synthèse protéique : des ribosomes mais aussi des protéines chaperonnes.
Si les microalgues semblent posséder les outils nécessaires à la production de biomédicaments, le fonctionnement de ces organismes nécessite une exploration encore plus approfondie.

II.2.2.4. Champignons filamenteux

Largement utilisés comme plateformes cellulaires en enzymologie industrielle, les champignons filamenteux sembleraient posséder des qualités pour la biosynthèse de protéines recombinantes. Ces organismes eucaryotes ont la capacité de se développer rapidement en bioréacteur et de synthétiser et sécréter une grande quantité de protéines dans le milieu de culture (Owczarek et al., 2019a).

De nombreuses limitations font de ces organismes des plateformes cellulaires encore peu exploitées dans le domaine biopharmaceutique. En effet, ces champignons sécrètent des protéases capables de dégrader les protéines d'intérêt nouvellement synthétisées. Le pH intracellulaire inadapté peut également altérer les produits de biosynthèse. De plus, la problématique des PTMs se pose là encore, bien que les champignons soient capables de réaliser la glycosylation. Bien qu'aucun biomédicament ne soit encore au stade de la demande d'AMM, certaines souches de champignons synthétisent naturellement ou après manipulation des molécules d'intérêt thérapeutique (Tableau 4).

Tableau 4 : Molécules thérapeutiques obtenues chez certains champignons filamenteux (Jozala et al., 2016a).

Molécules	**Organismes**
Taxol	*Taxomyces andrenae*
Beta-galactosidase	*A. Foetidus*
Lovastatine	*Monascus rubber,* *A. terreus*
L-asparaginase	*A. Terreus*
Alcaloïdes de l'ergot de seigle	*Claviceps purpurea*
Griseofulvine	*P. griseofuvum*
Protéases	*Aspergillus sp* *Penicillium sp*
Amphotericine B	*Penicillium nalgiovense*

II.2.2.5. Cellules d'insectes

Il existe différents systèmes de production de protéines recombinantes basés sur les cellules d'insectes. Les espèces les plus exploitées sont des lépidoptères comme *Spodoptera frugiperda* et *Autographa californica* ou encore, des diptères tels que *Drosophila melanogaster* (Owczarek et al., 2019a). Les cellules sélectionnées sont uniquement d'origine larvaire.

Les particularités de cette approche sont le vecteur et la technique de transfection privilégiés pour introduire le gène d'intérêt dans les cellules hôtes. En effet, on aura recours à une famille de virus comme vecteur : les Baculovirus, avec en tête *Autographa californica* Multiple Nuclear Polyhedrosis Virus (AcMNPV) (Gómez-Sebastián et al., 2014). Il s'agit de virus spécifiques d'insectes dont le génome est un ADN circulaire bicaténaire de 80 à 180 kb (van Oers & Vlak, 2007).

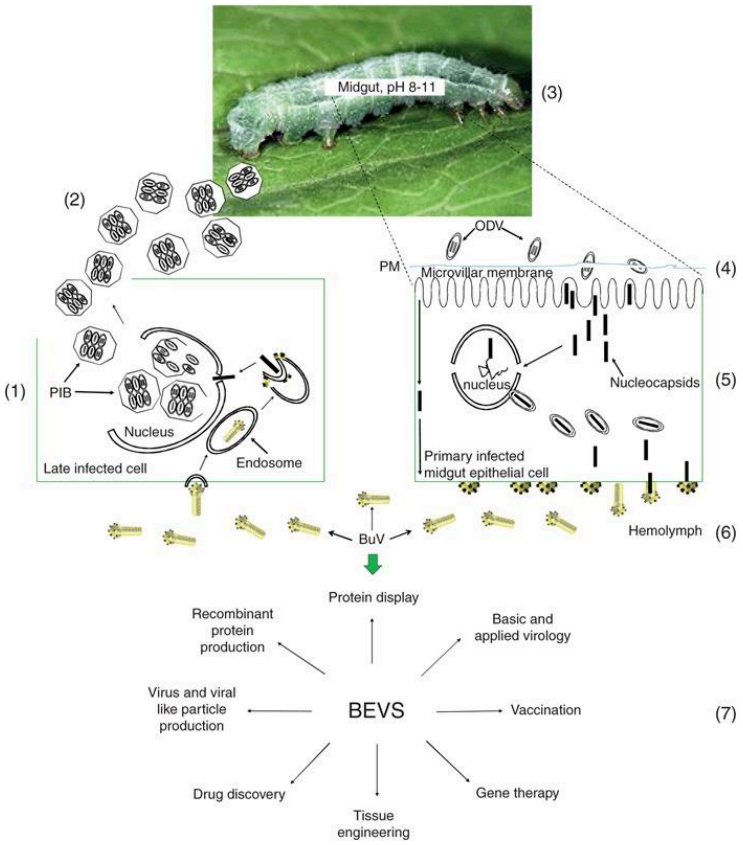

Figure 11 : Cycle viral et domaines d'application des baculovirus (Airenne et al., 2013).

Légende : Les baculovirus possèdent un cycle de vie biphasique dans lequel deux formes virales différentes se propagent selon un mode de transmission verticale et horizontale. (1) Dans le cas de l'infection tardive, la propagation du virus est médiée par les virions contenus dans les corps

d'inclusion polyédriques (PIB). (2) Les PIB peuvent rester plusieurs années dans l'environnement en attendant d'être ingérer par des larves d'insectes. (3) Les PIB se dissolvent et libèrent des particules virales (ODV) uniquement dans la partie alcaline de l'intestin des larves. (4) Les particules virales pénètrent au travers de la membrane péritrophique et viennent infecter les cellules épithéliales par fusion directe entre le virion et la membrane cellulaire. (5) Les nucléocapsides migrent dans le noyau et la réplication virale est initiée. (6) Pour échapper aux mécanismes de défenses de leur hôte, certaines nucléocapsides traversent directement la cellule pour accélérer le processus infectieux. Les cellules intestinales infectées sécrètent la forme bourgeonnante BuV de virus qui propage l'infection *via* le système trachéal et l'hémolymphe. (7) La forme virale BuV peut être utilisée comme un outil polyvalent pour de nombreuses applications biotechnologiques : la production de protéines recombinantes, évidemment mais aussi l'ingénierie tissulaire ou encore la thérapie génique.
BuV : budded virus ; ODV : occlusion-derived virus ; PIB : polyhedral inclusion body ; PM : peritrophic membrane.

La synthèse de biomédicaments par les cellules d'insectes met en jeu un Système de Vecteur d'Expression de Baculovirus ou BEVS (Baculovirus Expression Vector System). La construction génique utilisée dans cette technique est plus complexe que celle de l'ADN recombinant vu jusqu'à présent. Le gène codant pour la protéine d'intérêt est inséré dans un plasmide de transfert en premier lieu. Puis une transformation bactérienne (*E. Coli* le plus souvent) est effectuée avec le plasmide contenant le gène d'intérêt (GOI, gene of interest) et une région homologue au génome du baculovirus. Les bactéries ont été préalablement transformées et sélectionnées avec un plasmide contenant le génome du baculovirus sans son pouvoir infectieux (bacmide). Une recombinaison homologue s'effectue alors et permet d'obtenir une nouvelle molécule d'ADN recombinant. Ce bacmide recombinant est ensuite transfecté dans des cellules d'insectes. Ces dernières produiront des particules virales recombinantes que l'on pourra extraire et purifier. Les baculovirus purifiés sont alors utilisés pour infecter de nouvelles cellules d'insectes afin de produire la protéine thérapeutique en grande quantité (Figure 12).

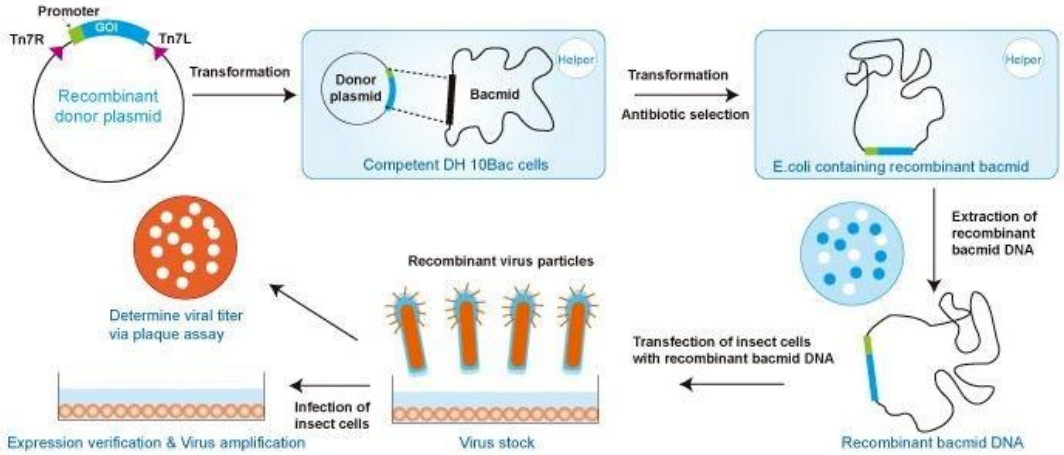

Figure 12 : Principe du système d'expression de vecteur de baculovirus [9].

Ce système d'expression présente de nombreux avantages : la croissance des cellules d'insectes en culture est rapide et les risques de contamination par des prions ou de l'ADN oncogénique sont nuls. Cependant, pour la synthèse de protéines complexes, les cellules d'insectes ne permettent pas la réalisation de certaines PTMs (Owczarek et al., 2019a).

Un exemple de biomédicament actuellement commercialisé issu de la production par les cellules d'insectes est le CERVARIX®. Ce vaccin injectable est indiqué dans la prévention des lésions ano-génitales précancéreuses (du col de l'utérus, de la vulve, du vagin et de l'anus) et des cancers du col de l'utérus et de l'anus dus à certains types oncogènes de Papillomavirus Humains (HPV). Ayant reçu l'AMM par l'EMA en 2007, ce biomédicament est produit dans des cellules génétiquement modifiées de l'insecte *Trichoplusia ni* [10].

II.2.2.6. Hybridomes

Les hybridomes sont des lignées cellulaires issues de la fusion entre deux cellules d'origine murine : un lymphocyte B préalablement immunisé contre un antigène de choix et une cellule de myélome non-sécréteur NS0 (Figure 13). L'hybridation entre les cellules peut être réalisée par une technique mécanique d'électrofusion (utilisation d'un champ électrique) ou par une méthode chimique utilisant le polyéthylène glycol (PEG). Cette plateforme cellulaire est utilisée pour la production d'anticorps (Ac) monoclonaux humanisés ou « chimériques ».

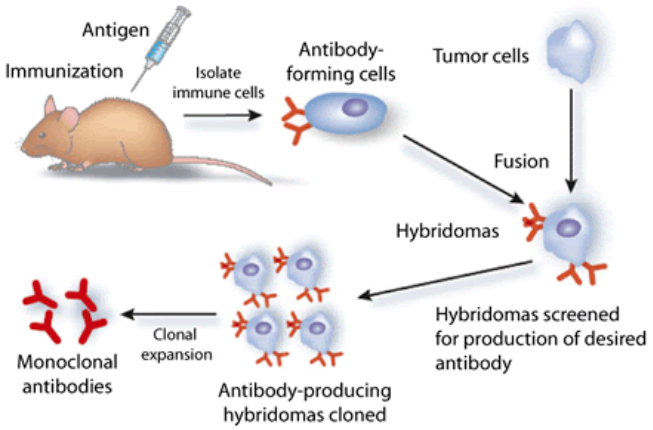

Figure 13 : Technique d'obtention d'hybridomes pour la synthèse d'anticorps monoclonaux [11].

Légende : On injecte une préparation contenant l'antigène (Ag) donné à une souris hôte pour déclencher une réponse immunitaire et initier le processus de maturation des lymphocytes B (LB). On isole les LB de la rate de l'animal et on les fait fusionner avec des cellules de myélome pour créer des hybridomes. Ces hybridomes sont soumis à plusieurs cycles de criblage afin de sélectionner les cellules qui produisent les Ac d'intérêt. On procède ensuite à l'amplification de ces hybridomes spécifiques, ce qui permet l'obtention d'Ac en nombre après purification (Zaroff & Tan, 2019).

Parmi ces biomédicaments, on peut citer l'inflixmab (Remicade®) : un Ac anti-TNF alpha ayant reçu son AMM européenne en 2000 dans le traitement de la maladie de Crohn (Ferrer-Miralles et al., 2009b).
L'omalizumab (Xolair®), commercialisé dans l'UE depuis 2005, a été le premier Ac monoclonal indiqué dans le traitement de l'asthme sévère d'origine allergique (Pelaia et al., 2018).

II.2.2.7. Culture cellulaire de mammifères

Dans le domaine du développement des biomédicaments, les cellules de mammifères représentent le système d'expression prédominant : il y a plus de dix ans, 39% des protéines recombinantes étaient déjà produites par des cellules de mammifères (Jozala et al., 2016b).
Ceci s'explique par le fait que ce sont les plateformes les plus à même de réaliser des PTMs suffisamment semblables à celles effectuées dans le modèle humain. Ainsi, à partir de ces

cellules, on produit désormais des molécules complexes telles que des anticorps monoclonaux, des enzymes, des cytokines, des hormones ou des facteurs de coagulation (Tableau 5).

Les lignées cellulaires non-humaines les plus largement représentées dans la production de biomédicaments sont dérivées de cellules ovariennes d'hamster chinois (CHO) et les lignées dérivées du myélome murin non-sécréteur (NS0).

Le gène d'intérêt est introduit dans la cellule animale selon deux modalités : l'utilisation d'un vecteur viral (Figure 14) ou l'application des techniques de micro-injection et d'électroporation ne faisant intervenir aucun vecteur.

Les vecteurs viraux retenus pour le transfert de gènes dans les cellules hôtes sont des souches dérivées d'adénovirus ou encore de lentivirus, en majorité. Les adénovirus possèdent un ADN bicaténaire et peuvent supporter des inserts de 36 kb (Lee et al., 2017). Les lentivirus sont des rétrovirus, c'est-à-dire des virus à ARN et ne peuvent intégrer des séquences de plus de 8 kb (Houdebine, 2014).

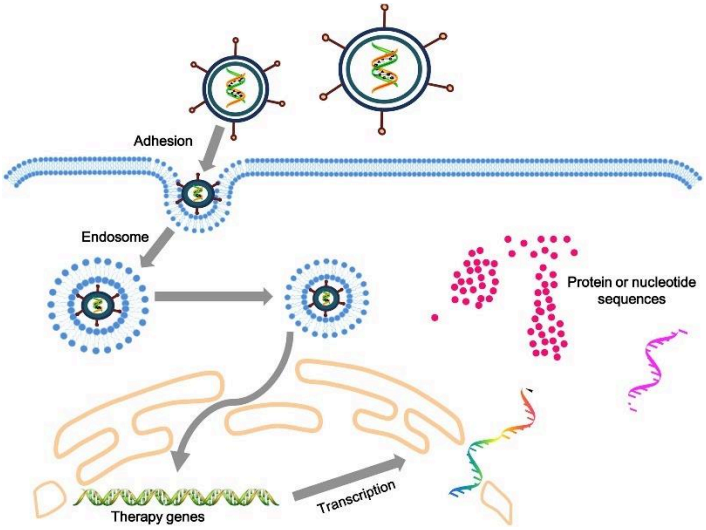

Figure 14 : Utilisation d'adénovirus comme vecteur dans la synthèse de protéines thérapeutiques (Lee et al., 2017).

La technique de transfection directe par micro-injection consiste à injecter *in situ* une solution contenant le gène d'intérêt dans le cytoplasme et/ou le noyau à l'aide d'une aiguille microscopique en verre (Figure 15). Du fait de la précision du geste, cette technique permet un transfert du gène contrôlé et hautement efficace. La micro-injection ne peut cependant être réalisée qu'une cellule à la fois. Il s'agit donc d'un moyen de transfection chronophage et onéreux auquel on aura recours pour des applications particulières [12].

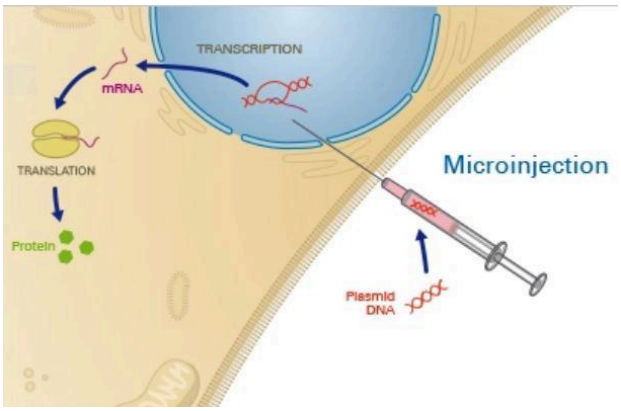

Figure 15 : Technique de la micro-injection [12].

Dans la technique de l'électroporation : le mélange gène d'intérêt-cellules hôtes est soumis à un champ électrique. Ceci entraîne une déstabilisation transitoire de la membrane cellulaire, la rendant perméable au matériel génétique à transfecter (Figure 16). Une fois le champ électrique retiré, les membranes cellulaires se stabilisent de nouveau et le gène d'intérêt ayant pénétré le cytoplasme sera par la suite exprimé. Cette approche est simple et fiable mais nécessite un grand nombre de cellules car le taux de mortalité cellulaire est élevé au cours du processus. Les cellules fragiles et difficiles à mettre en culture telles que les cellules primaires ne doivent donc pas être soumises à l'électroporation [12].

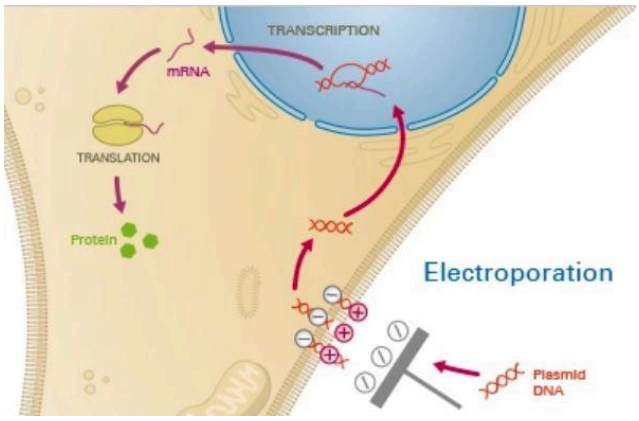

Figure 16 : Technique de l'électroporation [12].

Les cellules de mammifère possèdent un avantage supplémentaire par rapport à d'autres plateformes : la capacité de sécréter les protéines d'intérêt dans le milieu de culture. De plus, ces lignées sont résistantes aux éventuels changements de température, de pH ou de pression qui peuvent avoir lieu au cours du process de production. Comme pour tout système d'expression, celui-ci présente aussi ses limites : le risque d'infection virale, une croissance cellulaire lente et une grande exigence quant à la composition du milieu de culture pour permettre cette croissance (Owczarek et al., 2019a).

Tableau 5 : Exemples de biomédicaments produits par des cellules de mammifère autorisés dans l'UE (Ferrer-Miralles et al., 2009b).

Nom de commercialisation	Nature de la protéine recombinante	Indication selon l'OMS (CIM)	Première AMM européenne
Advate®	Octocog alfa	Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire	2004
Aranesp®	Darbepoetin alfa	Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire	2001
Avastin®	Bevacizumab	Tumeurs	2004
Avonex®	Interféron bêta-1a	Maladies du système nerveux	1997
Enbrel®	Etanercept	Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif	2000
Erbitux®	Cetuximab	Tumeurs	2004
Gonal-F®	Follitropine alfa	Maladies endocriniennes	1995
Humira®	Adalimumab	Maladies du système ostéo-articulaire, des muscles et du tissu conjonctif	2003
Mircera®	Methoxy polyethylene glycol-epoetine bêta	Maladies du sang et des organes hématopoïétiques et certains troubles du système immunitaire	2007
Orencia®	Abatacept	Rejet de greffe d'organe	2007
Ovitrelle®	Choriogonadotropine alfa	Maladies endocriniennes	2001

Les premières lignées cellulaires humaines HeLa ont été développées en 1951. Bien que les cellules CHO représentent la plateforme cellulaire mammifère la plus utilisée, des biomédicaments issus de cellules humaines sont déjà commercialisés en Europe (Tableau 6). L'utilisation de ce modèle de plateformes cellulaires permet de produire des protéines complexes humanisées avec un risque immunogène moindre.

Tableau 6 : Biomédicaments obtenus à partir de lignées cellulaires humaines et autorisés par l'EMA

Lignée cellulaire	Protéine	Nom commercial	Indication	AMM européenne
HEK293	Efmoroctocog alfa (rFVIIIFc) Facteur VIII de coagulation humain recombinant et fragment Fc de l'immunoglobuline G1 humaine	ELOCTA®	Traitement et prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A	2015
	Dulaglutide Agoniste du récepteur du GLP-1 (Glucagon-like peptide-1)	TRULICITY®	Diabète de type 2	2014

	Simoctocog alfa (human-cl rhFVIII) Facteur VIII de coagulation humain recombinant	NUWIQ®	Traitement et la prévention des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophile A. (Adulte et enfant)	2014
HT-1080	Agalsidase alfa	REPLAGAL®	Maladie de Fabry	2001
	Idursulfase	ELAPRASE®	Syndrome de Hunter (mucopolysaccharidose de type II)	2007
	Velaglucerase alfa	VPRIV®	Maladie de Gaucher	2010

II.2.2.8. Animaux transgéniques

Le lait et les œufs, le blanc en particulier, sont bien connus pour être des sources de protéines. En juillet 2006, l'EMA autorise le Laboratoire Français du Fractionnement et des Biotechnologies (Groupe LFB) à mettre sur le marché la première protéine recombinante produite et extraite du lait d'un animal transgénique. Il s'agit de l'antithrombine III humaine recombinante (AT III) commercialisée sous le nom d'ATryn® et produite dans le lait de chèvre (Figure 17). Ce biomédicament est indiqué dans le traitement préventif des thromboembolies veineuses en chirurgie chez les patients adultes présentant un déficit congénital en antithrombine. La technique de micro-injection a été utilisée pour transfecter le gène humain directement dans les pronoyaux d'embryons caprins (Baldassarre et al., 2004). Ce biomédicament obtient son AMM auprès de la FDA en 2009. Cependant, en décembre 2018, il perd son AMM européenne. C'est le laboratoire LFB qui en fait la demande pour des raisons commerciales [13]. Il continue à être commercialisé dans les pays anglo-saxons.

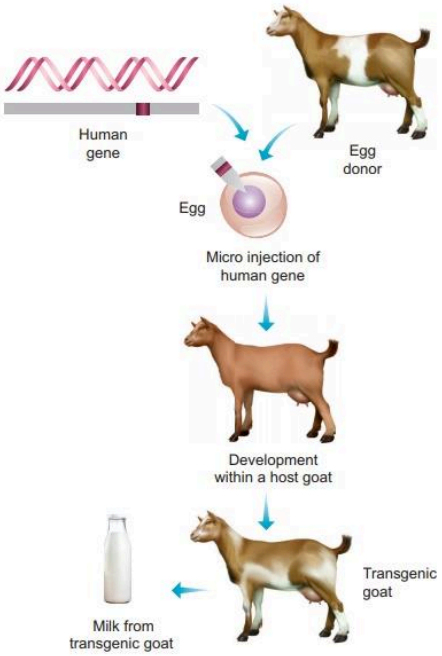

Figure 17 : Production d'un biomédicament chez un animal transgénique. Exemple de l'ATryn® [14].

Légende : le gène humain codant pour l'antithrombine alfa est inséré au sein d'une portion d'ADN de chèvre. L'ADN recombinant est ensuite transféré dans le noyau d'un ovocyte fécondé d'une chèvre « donneuse » par micro-injection. Cet ovocyte sera implanté chez une femelle préparée à la gestation. À l'issue des cinq mois de gestation naissent alors des animaux transgéniques. Une fois matures, on testera leur lait afin de détecter l'antithrombine. Les spécimens retenus formeront un troupeau pour la reproduction. Le lait produit par ces chèvres sera filtré et purifié pour en extraire le biomédicament [15].

En 2010, un autre biomédicament produit par des animaux transgéniques obtient son AMM auprès de l'EMA : le conestat alfa, analogue recombinant de l'inhibiteur de la C1 estérase humain (rhC1INH). Commercialisé sous le nom de RUCONEST®, il est produit dans le lait de lapines transgéniques. Ce biomédicament est indiqué dans la prévention et/ou le traitement de la crise d'angioedème héréditaire.

La production de biomédicaments par des animaux transgéniques a pour avantage la sécrétion « naturelle », ici dans le lait, de la molécule thérapeutique. Les PTMs réalisées par ce type de plateformes permettent l'obtention de protéines effectives et complexes et le risque d'immunogénicité est faible. Néanmoins, la production de biomédicaments par des animaux transgéniques présentent des limites : un investissement important que ce soit en temps ou

financier mais se pose également la problématique de l'éthique autour des organismes génétiquement modifiés et de l'exploitation animale.

II.2.2.9. Culture de cellules végétales et plantes transgéniques

Pour obtenir des protéines recombinantes à partir de plateformes cellulaires végétales, trois types de modèles sont exploités de nos jours : la culture de cellules, le recours à des tissus végétaux ou l'élaboration de plantes transgéniques (Tableau 7). Le transfert du gène d'intérêt dans ces différents systèmes hétérologues d'expression peut se faire de manière indirecte par l'intermédiaire de bactéries ou de virus. Les techniques de transfert direct font appel soit à la biolistique, soit à l'utilisation du PEG (Owczarek et al., 2019a).

La transformation biologique fait intervenir une bactérie du sol du genre *Agrobacterium* capable de parasiter les plantes. *Agrobacterium tumefaciens* est la souche la plus couramment utilisée. Elle infecte les plantes et cause le développement d'une tumeur : la galle du collet.

Après avoir inséré le gène d'intérêt dans la région T-DNA du plasmide Ti désarmé (non virulent) d'*A. tumefaciens*, les bactéries porteuses de la construction génique sont mises en contact avec des explants : on parle de coculture (Figure 18). Une fois l'infection de la plante effectuée, le fragment T-DNA recombinant s'insère au niveau du génome de la plante où il sera exprimé. Après sélection et mise en culture des cellules, on obtient des plantes transgéniques dont toutes les cellules sont porteuses du gène d'intérêt.

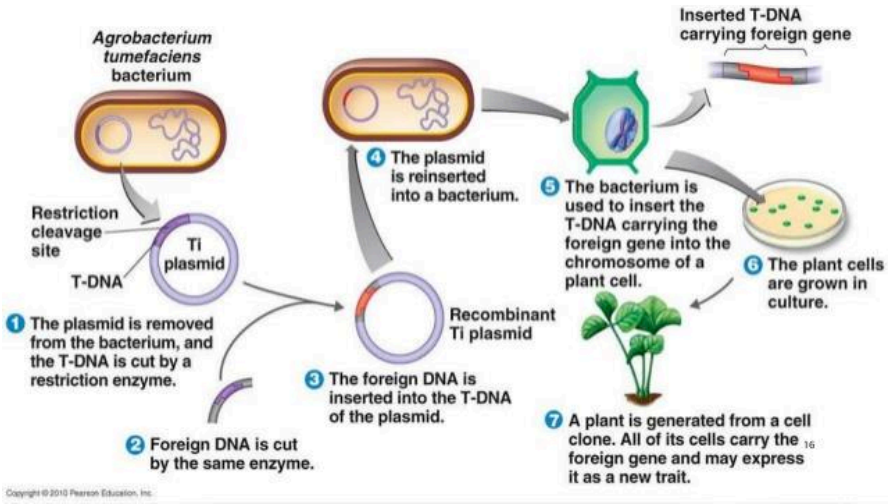

Figure 18 : Utilisation *d'A. tumefaciens* dans le transfert d'ADN recombinant chez les plantes [16].

La biolistique ou technique du « canon à gènes » consiste à projeter des particules microscopiques (1 à 3 µm) de tungstène ou d'or, enrobées d'ADN recombinant sur de cellules ou de tissus. Les microparticules ou billes pénètrent les noyaux cellulaires et les constructions géniques qu'elles portent peuvent alors s'insérer dans leur génome.
La méthode chimique de transfert direct est semblable à celle utilisée dans la technique d'obtention des hybridomes. La paroi pectocellulosique des cellules végétales est préalablement digérée par des enzymes : des pectinases et des cellulases. Les cellules dépourvues de paroi sont alors appelées protoplastes (Zerbini et al., 2014). Le PEG déstabilise la membrane plasmique des protoplastes la rendant ainsi perméable et permettant à l'ADN recombinant de pénétrer dans la cellule. Il est à noter qu'il est également possible d'utiliser la technique d'électroporation sur les protoplastes.

Les techniques présentées induisent une expression du gène d'intérêt stable et définitive dans les plateformes cellulaires (Figure 20). Il est possible de modifier de façon transitoire le génome d'une plante sans transmettre le nouveau caractère à sa descendance.
L'agroinfiltration est une technique appliquée sur des plantes déjà développées et utilise, comme précédemment, le plasmide Ti comme vecteur. Pour transférer le gène d'intérêt dans la plante, on réalise une incision au niveau des feuilles et on y injecte une solution contenant les plasmides recombinants. Ces derniers vont diffuser localement dans les cellules environnantes sans atteindre les organes sexués de la plante [17].

Tableau 7 : Études publiées sur les systèmes de production de protéines d'intérêt (Moon et al., 2019).

Technique de transformation	Plante hôte	Protéine d'intérêt	Partie de la plante retenue
Coculture avec *A. tumefaciens*	Laitue	Proinsuline	Cotylédons
	Tomate	Thymosine alpha 1	Cotylédons/hypocotyles
	Tabac	TBAg-ELP	Disques foliaires
	Carotte	CFP10	Embryons zygotiques
	Pomme de terre	Ag HBV	Embryons zygotiques
	Riz	ARP1	Grains
Biolistique	Riz	hLF	Cals embryogènes
	Laitue	CTB	Plastide
Culture cellulaire ou tissulaire	Tabac	HSA	Disques foliaires
	Tournesol	hGH	Cals

	Riz	GM-CSF	Cals
Agroinfiltration	Tabac	Hémagglutinine	Feuilles
		rhEPO	

Légende : TBAg-ELP : antigène tuberculeux (protéine de fusion à visée vaccinale) ; CFP10 : protéine tuberculeuse ; ARP1 : anticorps anti-rotavirus ; hLF : Lactoferrine humaine ; CTB : sous-unité B de la toxine cholérique ; hGH : hormone de croissance humaine ; GM-CSF : facteur stimulant les colonies de granulocytes et de macrophages ; ; rhEPO : époïétine humaine recombinante.

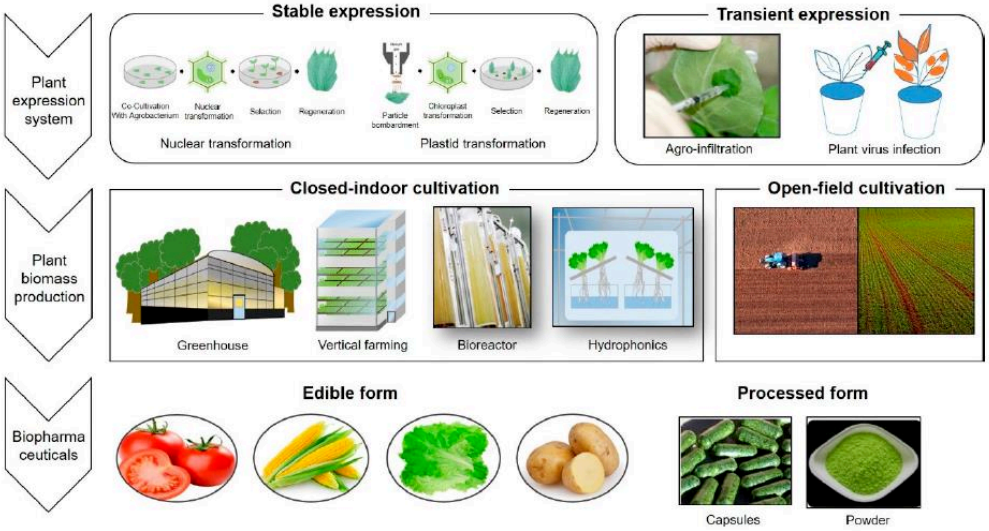

Figure 19 : Vue d'ensemble de la production de biomédicaments par les plantes et de la culture de biomasse (Moon et al., 2019).

Légende : Selon la technique de transformation utilisée pour transférer le gène d'intérêt, on peut obtenir une expression permanente dans les plantes (coculture avec *A. tumefaciens*, biolistique) de ce dernier ou partielle (agroinfiltration). La production de biomasse végétale, soit de plantes transgéniques à grande échelle, peut être réalisée selon deux modes : la culture en intérieur (serre, culture verticale, bioréacteurs, hydroponie) ou la culture en champs ouvert. Du fait de la présence de l'ADN recombinant dans la plante entière, il est donc possible d'obtenir la protéine thérapeutique dans le fruit, les feuilles, la graine ou le tubercule de la plante offrant ainsi la possibilité de produire un biomédicament sous forme comestible.

Chaque plateforme cellulaire présente ses avantages et ses inconvénients. Tout comme pour le choix du vecteur pour porter le gène d'intérêt, celui du système d'expression conditionne le

type de protéine recombinante que l'on va produire mais aussi la qualité et le rendement du produit obtenu (Tableau 8). Les microorganismes (*E. coli*, *S. cerevisiae*) et les cellules de mammifères (CHO, BHK) sont exploités depuis longtemps et produisent la quasi-totalité des biomédicaments actuellement mis sur le marché. Bien qu'aucune molécule issue des plateformes « émergentes » (microalgues, plantes) ne soit encore prête pour une demande d'AMM, de nombreux candidats sont en cours de développement pharmaceutique.

Tableau 8 : Comparaison de diverses caractéristiques entre les plateformes cellulaires (Owczarek et al., 2019a).

Plateforme/Hôte	Coût total	Temps de production	Rendement	Qualité du produit	Risque de contamination	Coût de la purification
Plantes transgéniques	Très faible	Moyen	Élevé	Élevé	Bas	Élevé
Culture de cellules végétales	Moyen	Moyen	Élevé	Élevé	Très bas	Moyen
Phytovirus	Bas	Bas	Très élevé	Moyennement élevé	Très bas	Élevé
Microalgues	Bas	Moyen	Élevé	Élevé	Très bas	Moyen
Levures	Moyen	Moyen	Élevé	Moyen	Bas	Moyen
Bactéries	Bas	Bas	Moyen	Bas	Moyen (endotoxines)	Élevé
Culture de cellules de mammifère	Élevé	Élevé	Moyennement élevé	Élevé	Très élevé (virus, prions, ADN oncogénique)	Élevé
Animaux transgéniques	Élevé	Élevé	Élevé	Élevé	Très élevé (virus, prions, ADN oncogénique)	Élevé
Culture de cellules d'insecte	Moyen	Moyen	Élevé	Moyen	Très bas	Moyen
Champignons filamenteux	Bas	Élevé	Élevé	Moyen	Bas	Bas

III-BIOMÉDICAMENTS : CLASSIFICATION ET AIRES THÉRAPEUTIQUES CIBLÉES

III.1. Classification des biomédicaments

III.1.1.Classification Anatomical Therapeutic Chemical (ATC)

La classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique est un système international de classification reconnu par l'OMS depuis 1996 [18]. Elle se présente sous forme de cinq niveaux.

Le niveau 1 répartit les médicaments en 14 catégories basées selon les organes ou systèmes sur lesquels ils agissent. Ce niveau est défini par une lettre.

Tableau 9 : Classification ATC de niveau 1

A	Voies digestives et métabolisme
B	Sang et organes hématopoïétiques
C	Système cardiovasculaire
D	Médicaments dermatologiques
G	Système génito-urinaire et hormones sexuelles
H	Hormones systémiques, hormone sexuelles exclues
J	Anti-infectieux généraux à usage systémique
L	Antinéoplasiques et immunomodulateurs
M	Muscle et squelette
N	Système nerveux
P	Antiparasitaires, insecticides
R	Système respiratoire
S	Organes sensoriels
V	Divers

Chaque groupe de niveau 1 est ensuite divisé en sous-groupes thérapeutiques : il s'agit du niveau 2 de la classification. Les niveaux 3 et 4 déterminent respectivement des sous-groupes pharmacologiques et chimiques. Le niveau 5 correspond, quant à lui, au nom même de la molécule thérapeutique qu'elle soit chimique ou biologique. En prenant l'exemple de l'adalimumab (Humira®), un anticorps monoclonal, on obtient l'identification suivante :

Niveau 1 : **L** – Antinéoplasiques et immunomodulateurs

Niveau 2 : L**04** – Immunosuppresseurs

Niveau 3 : L04**A** – Immunosuppresseurs à l'exclusion des corticostéroïdes

Niveau 4 : L04A**B** – Inhibiteurs du TNF-alpha

Niveau 5 : L04AB**04** – Adalimumab

Une même molécule médicamenteuse peut avoir plus d'un code ATC selon si elle possède différentes voies d'administration ou différents dosages qui définissent des utilisations thérapeutiques distinctement différentes.

III.1.2. Classification pharmacologique

Une classe pharmacologique regroupe des molécules actives qui partagent des propriétés communes telles que leur mécanisme d'action, leur effet physiologique ou leur structure chimique. Les biomédicaments actuellement commercialisés peuvent être regroupés en 9 classes pharmacologiques majeures (Tableau 10).

Tableau 10 : Classes pharmacologiques et exemples de biomédicaments.

Classes pharmacologiques	**DCI**	**Nom commercial**
Anticoagulants	Eltrombopag	Revolade®
Anticorps monoclonaux	Denosumab	Prolia®
Cytokines	Peginterféron-alpha	Pegasys®
Enzymes	Idursulfase	Elaprase®
Facteurs de coagulation	Octocog alpha	Kogenate®
Facteurs de croissance	Epoïétine alpha	Eprex®
Hormones	Somatropine	Norditropine®
Insulines	Insulin detemir	Levemir®
Vaccins	Vaccin méningococcique B	Bexsero®

En France, les biomédicaments disponibles sur le marché sont majoritairement représentés par les vaccins. En 2014, sur 173 biomédicaments commercialisés en France, ils représentaient 35% des molécules recombinantes commercialisées, suivis par les anticorps monoclonaux, les facteurs de croissance et les hormones (insulines exclues) (Bernard, 2014) (Figure 20).

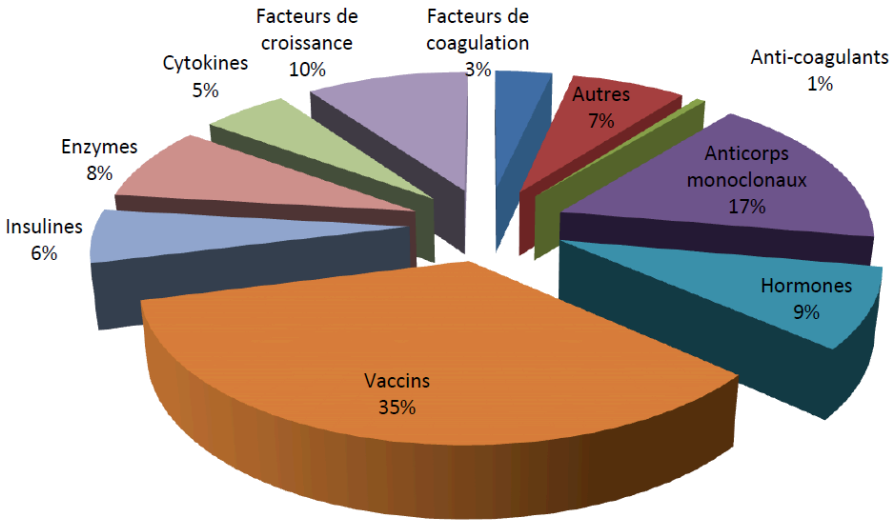

Figure 20 : Classification pharmacologique des 173 biomédicaments commercialisés en France au 31 mai 2014 (Bernard, 2014).

Sous la dénomination « Autres » du diagramme sont regroupées, par exemple, des protéines de fusion comme l'etanercept (ENBREL®), indiquée dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde.

III.2. Aires thérapeutiques majeures ciblées

Les biomédicaments et leurs biosimilaires permettent d'apporter une réponse thérapeutique dans de nombreux domaines, aussi bien dans le traitement que dans la prévention de pathologies. En 2018, la majorité des essais sur les biosimilaires en cours de développement étaient réalisées dans le domaine de l'oncologie principalement, suivi par l'immunologie et l'hématologie, les troubles métaboliques et les pathologies musculosquelettiques (Figure 21).

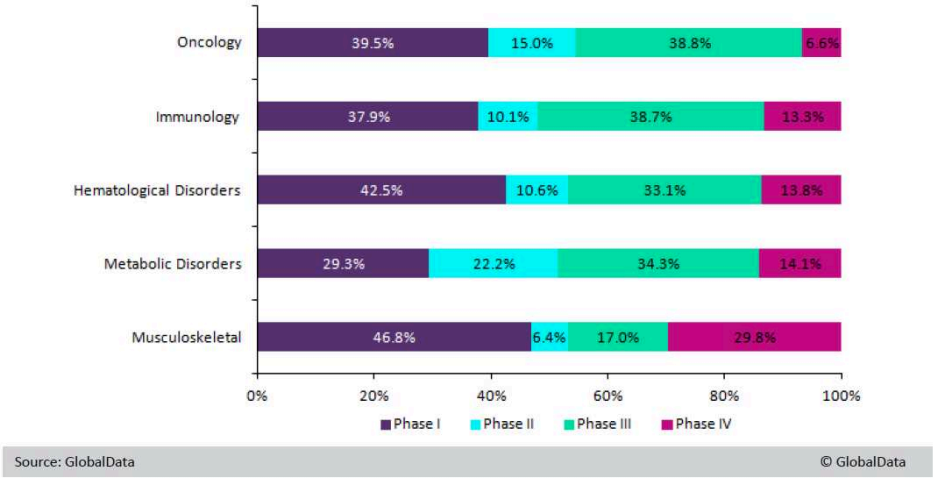

Figure 21 : Biosimilaires en cours de développement selon les aires thérapeutiques en décembre 2018 [19].

On peut noter que la majorité des biosimilaires en cours de développement se trouve en phase I et en phase III. Le domaine des pathologies musculosquelettiques présente le plus molécules en phase I et IV. Ceci peut s'expliquer par le nombre important de biomédicaments de référence indiqués dans la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde.

À noter qu'un même biomédicament peut avoir obtenu l'AMM dans plusieurs indications et, de fait, cibler plusieurs aires thérapeutiques.
C'est le cas de l'adalimumab (HUMIRA®) qui possèdent des indications thérapeutiques en rhumatologie, en dermatologie, en gastro-entérologie ainsi qu'en ophtalmologie :

- Polyarthrite rhumatoïde
- Rhumatisme psoriasique

- Spondylarthrite ankylosante
- Maladie de Crohn
- Rectocolite hémorragique
- Psoriasis
- Arthrite juvénile idiopathique
- Uvéite chez l'enfant et l'adolescent

IV-PLACE DES BIOSIMILAIRES AU NIVEAU EUROPÉEN

Il s'est écoulé presque quatre décennies depuis la mise sur le marché du premier biomédicament. Depuis une quinzaine d'années, de nombreux brevets sont tombés dans le domaine publique offrant ainsi la possibilité aux laboratoires de développer des médicaments similaires aux biomédicaments de référence à un coût moins élevé.

L'EMA a autorisé la mise sur le marché du premier biosimilaire en 2006. Cette AMM concerne l'Omnitrope® développé par le laboratoire Novartis. Biosimilaire du Genotonorm®, cette somatropine recombinante est indiquée dans le traitement des retards de croissance et du déficit en hormone de croissance chez l'enfant et l'adulte.

Au cours des dix dernières années, c'est dans l'Union Européenne (UE) que le plus grand nombre d'AMM a été accordé pour des biosimilaires [20].

IV.1. Développement et mise sur le marché des biosimilaires

Pour qu'une molécule recombinante obtienne le statut de biosimilaire, la démonstration de son équivalence au biomédicament de référence doit être faite au niveau de la qualité pharmaceutique, de la sécurité et de l'efficacité (Figure 22).

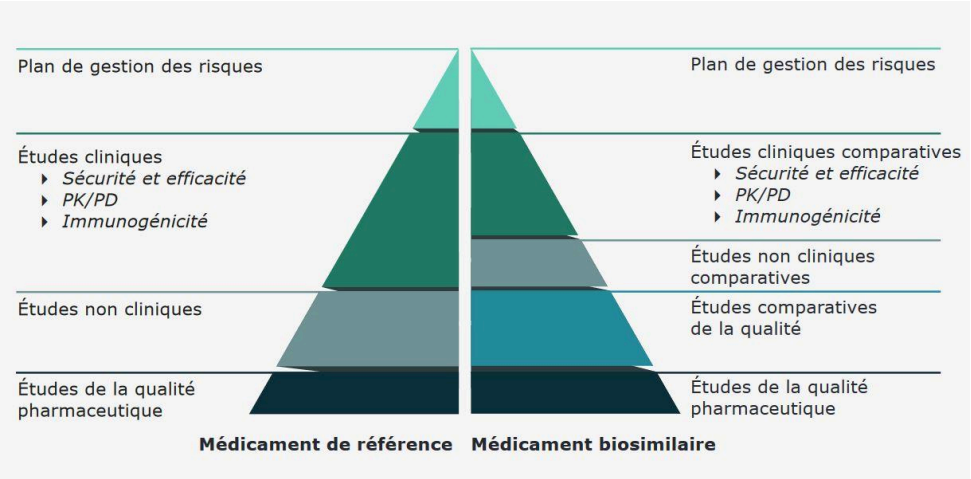

Figure 22 : Comparaison des données requises pour l'approbation d'un médicament biosimilaire [20].

Les études comparatives qualitatives portent sur la structure de la protéine recombinante mais aussi sa fonctionnalité et son activité. Les études non cliniques comparatives s'intéressent à la pharmacologie et à la toxicologie de la molécule thérapeutique. Lorsqu'il s'agit de développer un biosimilaire, on cherche à démontrer une équivalence et non pas une supériorité. Des essais cliniques de phase I et III sont donc menés et on évalue alors la sécurité et l'efficacité de la molécule. Il n'est pas nécessaire de réaliser des essais de phase II dans le cas des biosimilaires ; c'est-à-dire qu'il n'y a pas à déterminer de nouvelle posologie (Figure 23). Cela représente un gain de temps et un coût moindre pour le laboratoire.

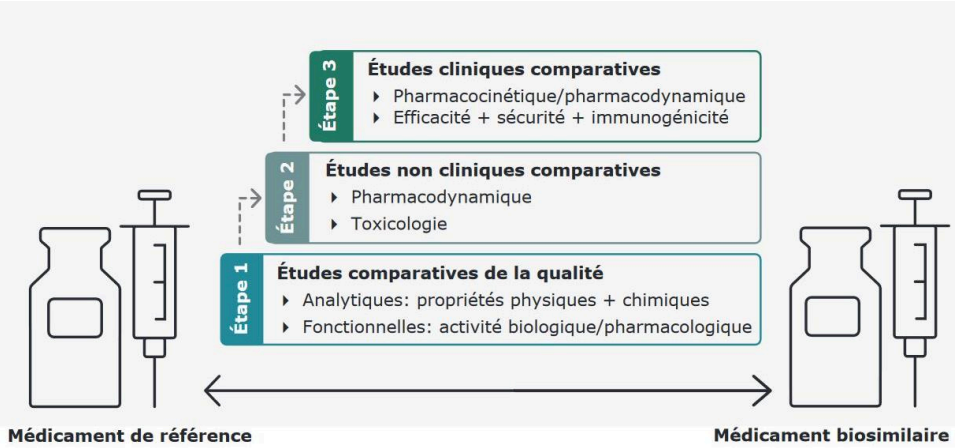

Figure 23 : Processus comparatif dans le développement d'un biosimilaire [20].

Comme pour les biomédicaments de référence, l'AMM des biosimilaires est définie par une procédure européenne centralisée par l'EMA.

IV.2. Marché des biosimilaires et enjeux économiques

En 2020, on compte désormais une soixantaine de biosimilaires ayant reçu une AMM européenne (Tableau 11).

Pour les médicaments biosimilaires, le coût de la recherche et du développement est inférieur à celui des biomédicaments de référence. Ceci se répercute sur le prix de vente du biosimilaire et offre un avantage pour la prise en charge et le remboursement par les collectivités (Figure 24).

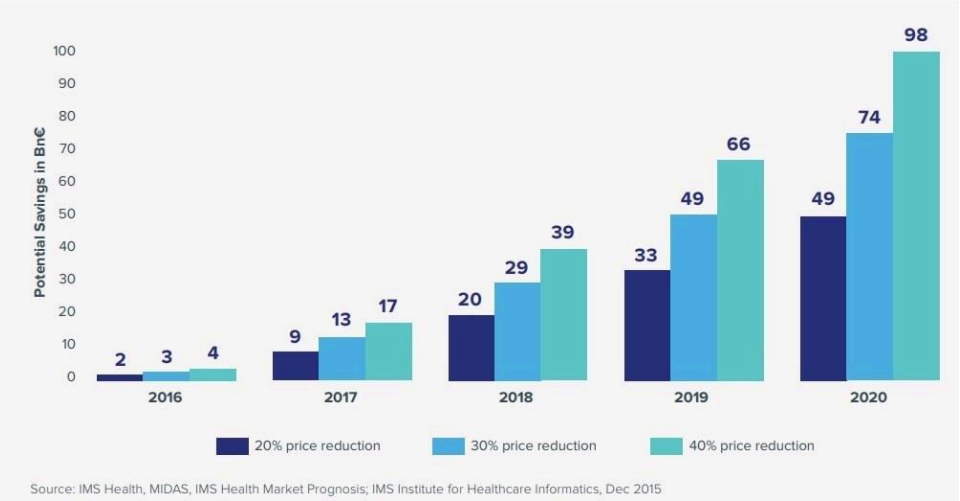

Figure 24 : Économies potentielles grâce aux biosimilaires aux Etats-Unis, en Allemagne, en France, au Royaume-Uni, en Italie et en Espagne [21].

NB : 8 spécialités de référence ont été retenues pour cette étude : Adalimumab, Insuline glargine, Etanercept, Infliximab, Rituximab, Peg-figrastim, Trastuzumab et Follitroplin Alfa.

En 2018, les biomédicaments et leurs éventuels biosimilaires représentaient, en France, 12,3% du chiffre d'affaires total du marché pharmaceutique [22].

Tableau 11 : Liste de référence des groupes biologiques similaires ayant une AMM européenne [23] [24].

Substance active	Médicament de référence	Médicament biosimilaire
Adalimumab	HUMIRA®	• AMGEVITA • CYLTEZIO* • HALIMATOZ* • HEFIYA* • HULIO • HYRIMOZ • IMRALDI • KROMEYA* • SOLYMBIC *
Bevacizumab	AVASTIN®	• MVASI* • ZIRABEV*
Enoxaparine	LOVENOX®	• ABENOX* • ENOXAPARINE BECAT* • ENOXAPARINE CRUSIA • ENOXAPARINE SANOFI* • INHIXA • THORINANE*
Epoetéine	EPREX®	• ABSEAMED* • BINOCRIT • EPOETINE ALFA HEXAL* • RETACRIT • SILAPO*
Etanercept	ENBREL®	• BENEPALI • ERELZI • LIFMIOR*
Filgrastim	NEUPOGEN®	• ACCOFIL • FILGRASTIM HEXAL* • GRASTOFIL* • NIVESTIM • RATIOGRASTIM* • TEVAGRASTIM • ZARZIO
Follitropine alfa	GONAL-F®	• BEMFOLA • OVALEAP
Infliximab	REMICADE®	• FLIXABI • INFLECTRA • REMSIMA • ZESSLY*
Insuline Glargine	LANTUS® 100 unités/ml	• ABASAGLAR • LUSDUNA* • SEMGLEE*
Insuline Lispro	HUMALOG®	• INSULIN LISPRO SANOFI*
Pelfilgrastim	NEULASTA®	• FULPHILA* • GRASUSTEK* • PELGRAZ • PELMEG

		• UDENYCA* • ZIEXTENZO
Rituximab	MABTERA® – Les spécialités MABTHERA® 1400mg et 1600mg, solution pour injection sous-cutanée n'ont pas de médicament biosimilaire associé	• BLITZIMA* • RITEMVIA* • RITUZENA* • RIXATHON • RIXIMYO* • TRUXIMA
Somatropine	GENOTONORM®	• OMNITROPE
Teriparatide	FORSTEO®	• MOVYMIA • TERROSA*
Trastuzumab	HERCEPTIN® – La spécialité HERCEPTIN® 600mg, solution injectable en flacon, pour injection sous-cutanée, n'a pas de médicament biologique similaire associé	• HERZUMA • KANJINTI • OGIVRI • ONTRUZANT • TRAZIMERA

Dernière mise à jour : février 2020

*Non commercialisés en France à la date de la mise à jour

PARTIE II : Regard sur les biomédicaments en milieu officinal

I-RÈGLEMENTATION

I.1. Prescription d'un biomédicament

I.1.1. Notion de médicament à prescription restreinte

De nombreux biomédicaments sont prescrits chaque jour en médecine générale et sont dispensés en pharmacie de ville. Ainsi, les règles de prescription pour les insulines humaines ou encore les vaccins recombinés sont similaires à celles d'autres médicaments allopathiques. Cependant, pour certains médicaments, leur prescription est réservée à certaines catégories de médecins et/ou assortie de conditions particulières.

Le décret n° 2004-546 du 15 juin 2004 relatif aux « catégories de médicaments à prescription restreinte et à la vente de médicaments au public par certains établissements de santé » répartit les médicaments soumis à prescription restreinte en cinq catégories et organise les modalités de leur prescription et de leur dispensation au public (Tableau 12) [25].

Il est à noter que des conditions de prescription restreinte n'impliquent pas obligatoirement des restrictions de dispensation.

En effet, de nombreux médicaments à prescription restreinte sont disponibles en officine.

Les 5 catégories de médicaments à prescription restreinte sont :

- Médicaments réservés à l'usage hospitalier ;
- Médicaments à prescription hospitalière ;
- Médicaments à prescription initiale hospitalière ;
- Médicaments à prescription réservée à certains médecins spécialistes ;
- Médicaments nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

Tableau 12 : Modalités de prescription et de dispensation des médicaments à prescription restreinte [26].

	Prescription initiale	Renouvellement de prescription	Dispensation	Administration
RH[1]	Médecin hospitalier	Médecin hospitalier	Pharmacies à usage intérieur	Réservé aux seuls malades hospitalisés
PH[2]	Médecin hospitalier	Médecin hospitalier	Officine et/ou Pharmacie hospitalière*	Ville ou Hôpital
PIH[3]	Médecin hospitalier	Médecin hospitalier ou médecin libéral	Officine ou Pharmacie hospitalière*	Ville ou Hôpital
PRS[4]	Médecin spécialiste hospitalier ou médecin spécialiste libéral**	Tout médecin ou médecin spécialiste hospitalier ou médecin spécialiste libéral**	Officine et/ou Pharmacie hospitalière*	Ville ou Hôpital
SP[5]	Tout médecin sauf en cas de cumul avec l'une des catégories précédentes (RH, PH, PIH ou PRS)	Tout médecin sauf en cas de cumul avec l'une des catégories précédentes (RH, PH, PIH ou PRS)	Officine, sauf classification particulière	Ville ou Hôpital

Légende : 1- RH : médicament réservé à l'usage hospitalier ; 2- médicament à prescription hospitalière ; 3- médicament à prescription initiale hospitalière ;
4- médicament à prescription réservée à certains médecins spécialistes ;
5- médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.
* Si inscrit sur la liste de rétrocession.
** Selon les dispositions de l'AMM (Vidal 2019, 2019).

I.1.2. Modalités de prescription

I.1.2.1. Le prescripteur :

L'AMM du biomédicament définit la capacité à prescrire et les éventuelles restrictions qui en découlent. Le prescripteur peut donc être un spécialiste et/ou un praticien hospitalier ou encore un médecin généraliste, selon qu'il s'agisse d'une initiation ou d'un renouvellement de traitement.

I.1.2.2. La prescription :

Au même titre que les médicaments issus de la synthèse chimique, la prescription médicale d'un biomédicament doit comporter les mentions légales telles que l'identification du prescripteur et du patient. Elle s'effectue en dénomination commune internationale (DCI) et en nom de marque ou de fantaisie et il sera reporté sur l'ordonnance le dosage, la posologie et les éventuelles modalités d'administration.

Dans le cas où le prescripteur initie un traitement avec un biomédicament, il porte sur la prescription la mention expresse « en initiation de traitement ».

Le patient doit être informé de la spécificité des médicaments biologiques et une surveillance clinique doit être mise en place le cas échéant.

Lorsqu'il s'agit d'un médicament d'exception, celui-ci doit être prescrit en conformité avec la Fiche d'Information Thérapeutique (FIT).

Sont considérés comme médicaments d'exception certaines spécialités particulièrement coûteuses et d'indications précises, remboursables par la sécurité sociale selon une clause particulière. La FIT mentionne alors les restrictions apportées par l'AMM à la prescription et à la délivrance du médicament dit d'exception**.**

La prescription est portée sur une « ordonnance de médicaments ou de produits et prestations d'exception » Cerfa 12708*02 (Tableau 13).

Cette dernière comporte 4 volets : le premier à conserver par le patient, les volets 2 et 3 initialement destinés aux caisses et le volet 4 à conserver par le pharmacien pour une durée de trois ans.

Tableau 13 : Extrait d'une ordonnance Cerfa 12708*02 à 4 volets [27].

cerfa

N° 12708*01

ORDONNANCE DE MEDICAMENTS
OU DE PRODUITS ET PRESTATIONS D'EXCEPTION
(art. R 163-2, 3ème alinéa et R 165-1 dernier alinéa du Code S.S.)

VOLET 1
à conserver
par l'assuré(e)

RENSEIGNEMENTS CONCERNANT L'ASSURE(E)

NUMERO D'IMMATRICULATION

NOM et Prénom
(suivis, s'il y a lieu, du nom d'époux(se))

1

ADRESSE

SI LA PERSONNE RECEVANT LES SOINS N'EST PAS L'ASSURE(E)

NOM

Prénom | Sexe | Date de naissance

1 **Informations patient**
Nom, prénoms, sexe, âge, taille et le poids si nécessaire

A REMPLIR PAR LE PRESCRIPTEUR

1
Médicament prescrit ☐
Produit ou prestation prescrit(e) ☐

S'il s'agit d'un médicament :
Présentation : forme, dosage, voie d'administration, posologie

2

S'il s'agit d'un produit ou d'une prestation :
Présentation : nombre d'unités ou posologie

Durée du traitement, le cas échéant :

2 Si le patient est atteint d'une affection de longue durée, la prescription est-elle en rapport avec celle-ci ? ☐ OUI ☐ NON

3 Je soussigné(e), Docteur ....., atteste que la prescription concernant le patient sus-visé est conforme aux indications et aux conditions de prescription et d'utilisation prévues par la fiche d'information thérapeutique validée par la Haute Autorité de Santé.
S'il existe, le volet patient de ladite fiche a été remis par mes soins à ce patient.

Le | à

Signature du praticien

3

Qualification ou titre du prescripteur

Cachet ou identification du praticien ou de l'établissement (sur les 4 volets)

Date limite de la prochaine consultation dans l'établissement de santé (1)

(1) si prescription initiale par Et. de santé

2 **Informations prescription**
Dénomination médicament, posologie et mode d'emploi, durée du traitement, nombre de renouvellements de la prescription le cas échéant

3 **Informations prescripteur**
Nom, qualité, qualification, titre ou spécialité
Adresse, nom de l'établissement ou du service de santé le cas échéant
Numéro identification (Adeli ou RPPS)
Date de rédaction de l'ordonnance
Signature

I.2. Délivrance des biomédicaments et gestion en officine

I.2.1. Délivrance

Le pharmacien doit se conformer aux Bonnes Pratiques de dispensation des médicaments, qu'il s'agisse d'un biomédicament ou autre. Il s'assure que l'ordonnance présentée répond aux

modalités de prescription de la spécialité concernée : prescription hospitalière ou de médicaments d'exception, établie par un certain spécialiste ou par un médecin généraliste.

I.2.2. Gestion en officine

Archivage : Pour toute prescription, les ordonnanciers et registres informatisés doivent être conservés dix ans de façon à être consultables et exploitables au besoin.

Dans le cas d'une ordonnance de médicaments d'exception, le volet 4 doit être archivé pour une durée de trois ans.

Produits de Santé Thermosensibles (PST) : La majorité des biomédicaments sont thermolabiles et doivent être conservés entre +2°C et +8°C : les vaccins injectables, les insulines ou encore les facteurs de croissance. De leur condition de stockage dépend leur efficacité.

Le pharmacien doit assurer la continuité de la chaîne du froid depuis la réception du biomédicament jusqu'à, dans une certaine mesure, l'administration de ce dernier.

Les PST sont réceptionnés en priorité à l'officine et stockés dans une enceinte thermostatique qualifiée.

Lors de la délivrance du médicament, le pharmacien donne au patient les informations nécessaires à la bonne conservation de son traitement et fournit, si besoin, une pochette isotherme pour son transport.

I.3. Interchangeabilité et substitution des médicaments biologiques

L'expiration des brevets des médicaments de référence a permis le développement et la mise sur le marché de nombreux biosimilaires au cours de ces dernières années. Ils représentent un véritable enjeu économique pour les collectivités (20% moins chers en moyenne que les produits de référence) mais offrent également des alternatives thérapeutiques aux patients.

La possibilité de passer d'un traitement par un médicament de référence à un biosimilaire, ou encore de passer d'un biosimilaire à un autre, regroupent deux notions :

- L'interchangeabilité : l'échange relève d'un acte de prescription réalisé sous la responsabilité du médecin ;
- La substitution : l'échange relève d'un acte de délivrance réalisé par un pharmacien.

I.3.1. L'interchangeabilité

L'interchangeabilité est un acte médical effectué à l'initiative du prescripteur. Il consiste à remplacer un médicament biologique par un autre similaire. Elle peut avoir lieu à tout moment

au cours du traitement. Elle doit être raisonnée et tenir compte de l'intérêt du patient. Bien que l'EMA régule les demandes d'AMM, l'interchangeabilité et la possible substitution des biomédicaments sont évaluées et gérées au niveau national dans chaque état membre.
En France, l'ANSM recommandait de ne pas remplacer un biomédicament par un autre en cours de traitement. Avec l'évolution des connaissances et les données d'efficacité et de sécurité recueillies par l'EMA, l'agence française a revu ses positions sur le sujet.
Dans un rapport publié en mai 2016, l'ANSM indique qu'une interchangeabilité en cours de traitement est envisageable sous trois conditions :

- Le patient doit être informé d'une possible interchangeabilité entre deux médicaments biologiques et donner son accord ;
- Une surveillance clinique doit être instaurée lors du traitement ;
- Une traçabilité sur les produits concernés doit être assurée.

À l'initiation du traitement, le choix de prescription entre un médicament de référence ou un médicament biosimilaire reste libre. Il n'est cependant pas recommandé de modifier la prescription initiale, pour des raisons de sécurité et de traçabilité.
Dans une instruction du 3 août 2017 relative aux « médicaments biologiques, à leurs similaires ou biosimilaires, et à l'interchangeabilité en cours des traitements », le Ministère des Solidarités et de la Santé redéfinit le cadre législatif lié à la prescription ainsi que les enjeux et objectifs concernant à l'interchangeabilité [28].

I.3.2. La substitution

La substitution relève de l'acte pharmaceutique. Bien que prévue à l'article 47 de la loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2014, la substitution d'un biomédicament par le pharmacien d'officine lors de la délivrance demeure hypothétique.
Les articles L. 5125-23-2 et L. 5125-23-3 du CSP reconnaissent pourtant aux pharmaciens d'officine la possibilité de substituer des médicaments biologiques prescrits par des médicaments biosimilaires, sous certaines conditions :

- le médicament biologique similaire délivré appartient au même groupe biologique similaire ;
- la substitution est réalisée en initiation de traitement ou afin de permettre la continuité d'un traitement déjà initié avec le même médicament biologique similaire ;
- le prescripteur n'a pas exclu la possibilité de cette substitution ;
- si le médicament est pris en charge par l'assurance maladie, cette substitution ne doit pas entraîner pour l'assurance maladie une dépense supérieure à celle qu'aurait entraîné

la délivrance du médicament biologique similaire le plus cher du même groupe (France et al., 2020).

Au quatrième alinéa de l'article L. 5125-23-3 du CSP, il est indiqué que « les modalités [...], et notamment les conditions de substitution du médicament biologique et d'information du prescripteur à l'occasion de cette substitution [...], sont précisées par décret en Conseil d'État. » Toutefois, le décret mentionné ci-dessus n'est pas paru à ce jour et les articles du CSP précédemment cités ont été abrogés dans la loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2020 (Astier, 2020). La substitution d'un biomédicament par un biosimilaire(s) par un pharmacien d'officine n'est donc pas possible à l'heure actuelle.

II-RÉSULTATS D'UNE ENQUÊTE MENÉE SUR LES BIOMÉDICAMENTS AUPRÈS DES PHARMACIENS OFFICINAUX

II.1. Objectifs

Avec un nombre grandissant de biomédicaments désormais disponibles en pharmacie de ville, j'ai souhaité, à échelle modeste, réaliser un état des lieux quant aux spécialités couramment prescrites et délivrées en officine. J'ai également souhaité apprécier, de façon générale, les connaissances des pharmaciens sur ces nouvelles thérapeutiques mais aussi identifier leurs besoins pour délivrer ces biomédicaments et leurs biosimilaires avec aisance et accompagner au mieux les patients dans leur parcours de soin.

II.2. Méthodologie

Initialement, ce questionnaire était adressé aux pharmaciens d'officine, qu'ils soient titulaires ou salariés, exerçant dans la région Nouvelle Aquitaine. Ainsi, les départements ciblés étaient la Vienne, les Deux-Sèvres et les deux Charentes. Ce paramètre étant trop restrictif quant au nombre potentiel participants, ce questionnaire anonyme a finalement été ouvert à l'ensemble de la France, DOM-TOM inclus.

Le choix du support s'est tourné vers un questionnaire en ligne pour une diffusion et un retour simplifiés et rapides. Ce questionnaire a été mis en ligne à partir de septembre 2018 *via* Google Form. La transmission auprès des pharmaciens s'est faite par emails et par partages sur un réseau social.

II.3. Présentation du questionnaire

1. Dans quel département exercez-vous ? *

   □ 86

   □ 79

   □ 17

   □ 16

   □ Autre : __

2. Faites-vous la distinction entre un biomédicament et un biosimilaire ? *

   □ Oui

   □ Non

3. Êtes-vous amené à délivrer des biomédicaments ? *

   □ Oui

   □ Non

4. Si oui, lesquels ? *

   _____

5. Dans quelle(s) indication(s) sont-ils majoritairement prescrits ? *

   □ Dermatologie

   □ Diabétologie

   □ Endocrinologie

   □ Gastroentérologie/Hépatologie

   □ Hémostase

   □ Infectiologie

   □ Neurologie

   □ Oncologie/Hématologie

   □ Rhumatologie

6. Avez-vous suffisamment d'informations à disposition pour délivrer ces médicaments et accompagner le patient dans son traitement ? *

   □ Oui

   □ Non

7. Si non, que vous manque-t-il ?

   _____

8. Seriez-vous intéressé(e) par un programme de formation continue sur les biomédicaments et thérapies innovantes ? *

   □ Oui

   □ Non

9. Si oui, quel(s) format(s)/support(s) vous conviendrait(-ent) le mieux ? *

   □ En ligne

   □ Interventions/Conférences (organismes de DPC, prescripteurs, laboratoires...)

   □ Documentation/Plaquettes informatives

   □ Autres : _____

* réponse obligatoire

II.4. Analyse des résultats

II.4.1. Présentation des résultats

Cette enquête a recueilli un total de 21 réponses réparties sur un ensemble de huit départements distincts (Figure 25).

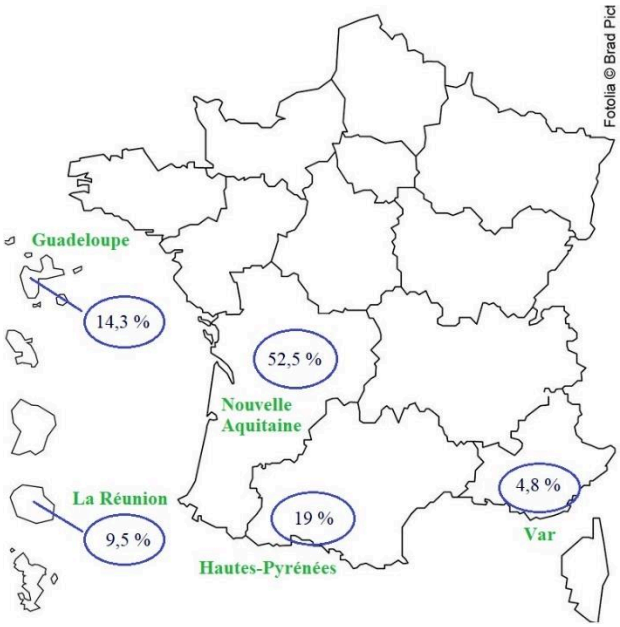

Figure 25 : Répartition géographique des pharmaciens ayant répondu au questionnaire.

Légende : La région Nouvelle Aquitaine regroupe les départements du 86 (6 réponses), du 79 (1 réponse), du 17 (3 réponses) et du 16 (1 réponse).

Sur un total de 21 réponses, 17 pharmaciens déclarent faire la distinction entre un biomédicament et un médicament biosimilaire.
À la question « quels biomédicaments êtes-vous amené à délivrer ? » soit la question 4, les participants avaient la possibilité de répondre librement. Les réponses multiples permettent de mettre en avant ce que le terme « biomédicament » représente pour chacun (Figure 26).

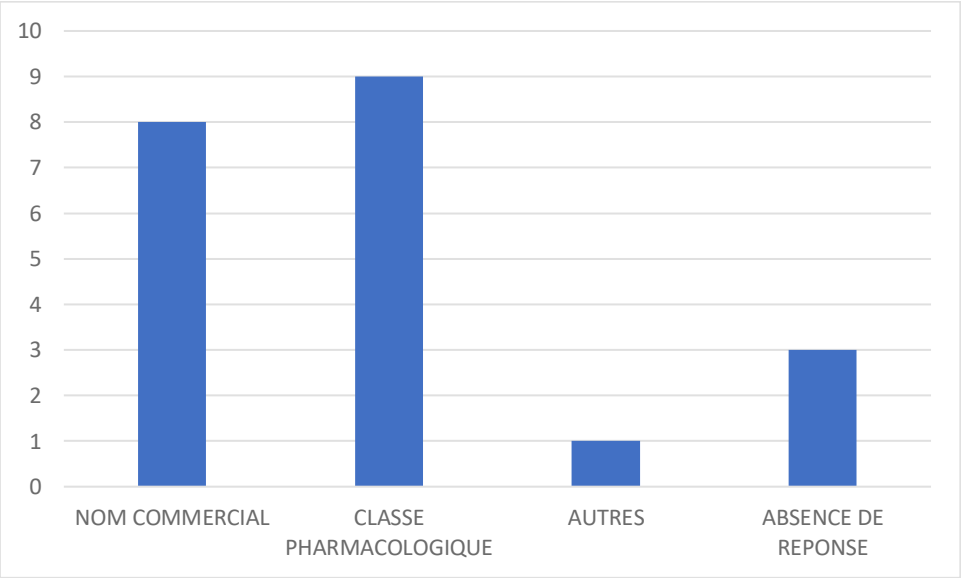

Figure 26 : Réponses-types obtenues à la question 4.

Les participants ont répondu de deux façons bien distinctes : ils ont identifié les biomédicaments soit par leurs nom commerciaux tels que Humira®, Enbrel®, Xolair®... soit par leur classe pharmacologique (Figure 27).

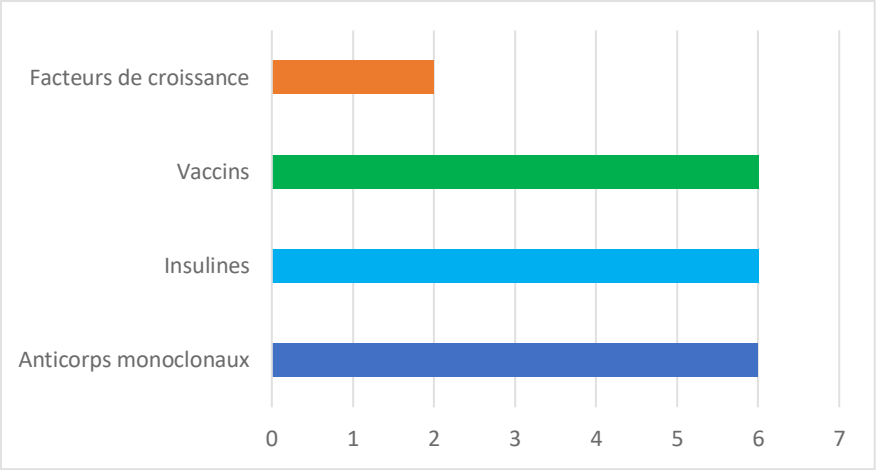

Figure 27 : Classes pharmacologiques majeures des biomédicaments délivrés par les pharmaciens interrogés.

Les résultats obtenus sont cohérents avec les données nationales : en effet, les vaccins et anticorps monoclonaux représentaient, en 2014, les classes pharmacologiques prédominantes sur le marché (Bernard, 2014). L'abstention constatée pour la question 4 est en corrélation avec les réponses obtenues à la question 3 puisque trois participants avaient répondu ne pas délivrer de biomédicaments.

Cependant, on constate qu'il existe une confusion entre les biomédicaments et les médicaments dérivés du sang (MDS). Les MDS sont obtenus à base de sang ou de composants de sang préparés industriellement. Ainsi, on compte parmi les MDS l'albumine, des facteurs de coagulation ou encore des immunoglobulines d'origine humaine. Sur 18 réponses obtenues pour la question 4, les MDS tels que le Rhophylac® et le Gammatétanos® ont été cités quatre fois.

Les biomédicaments ont également été confondus avec les hormones de substitution (lévothyroxine, hormones contraceptives), une enzyme pancréatique d'origine porcine (Créon®) et les antibiotiques. Pour deux des réponses obtenues, ce sont des biosimilaires qui ont été cités : l'Abasaglar®, biosimilaire de l'insuline glargine Lantus® et « l'équivalent du Lovenox® ».

La question 5 avait pour objectif d'identifier les aires thérapeutiques majeures ciblées par les biomédicaments actuellement délivrés en officine (Figure 28).

Figure 28 : Aires thérapeutiques ciblées par les biomédicaments ou biosimilaires délivrés en officine.

On constate que la majorité des biomédicaments sont prescrits en infectiologie, c'est-à-dire les vaccins ; en diabétologie et en rhumatologie pour la prise en charge de la polyarthrite rhumatoïde, notamment. Suivent ensuite les aires thérapeutiques comme l'oncologie et l'endocrinologie avec les facteurs de croissance. Ces résultats reflètent de manière fidèle le marché actuel des biomédicaments.

Si certains biomédicaments et biosimilaires appartiennent à la réserve hospitalière, beaucoup d'entre eux sont dispensés en pharmacie de ville. À l'issue de cette enquête, 62% des pharmaciens interrogés estiment ne pas avoir assez d'informations concernant ces thérapies innovantes pour pouvoir accompagner au mieux leurs patients dans la prise en charge de leur(s) pathologie(s) (Figure 29).

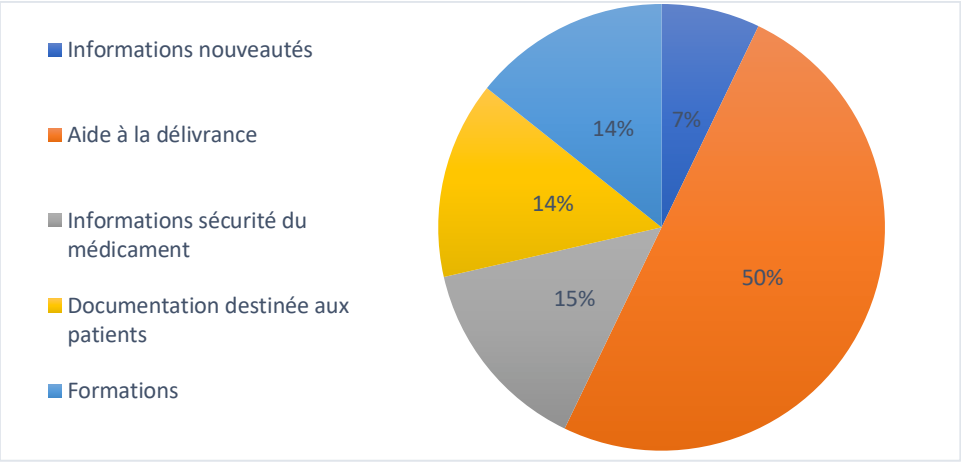

Figure 29 : Besoins exprimés par les pharmaciens d'officine concernant la délivrance des biomédicaments.

Lorsqu'on leur demande ce qui leur manque pour assurer une bonne délivrance des biomédicaments auprès de leurs patients, les pharmaciens expriment un besoin pressant « d'aide à la délivrance ». Ce terme regroupe le besoin d'informations quant aux conseils spécifiques concernant les modalités de prise du médicament ou encore les conditions de conservation spécifiques à chaque biomédicament mais aussi les conseils associés indispensables au bon usage de ces molécules.

Plusieurs réponses ont été orientées sur la sécurité d'emploi du biomédicament : les principaux effets indésirables et interactions médicamenteuses liés à l'utilisation de ces thérapeutiques.

Les participants ont également exprimé le manque de support et de documentation à remettre aux patients : livrets de suivi, fascicules d'information, etc. Ils ont également rapporté le besoin d'être informé en ce qui concerne les spécialités nouvellement mises sur le marché.

Le besoin de formation a été mentionné lors de ce questionnaire et lorsqu'on demande à ces professionnels de santé s'ils seraient intéressés par un programme de formation continue, 100% des participants répondent favorablement (Figure 30).

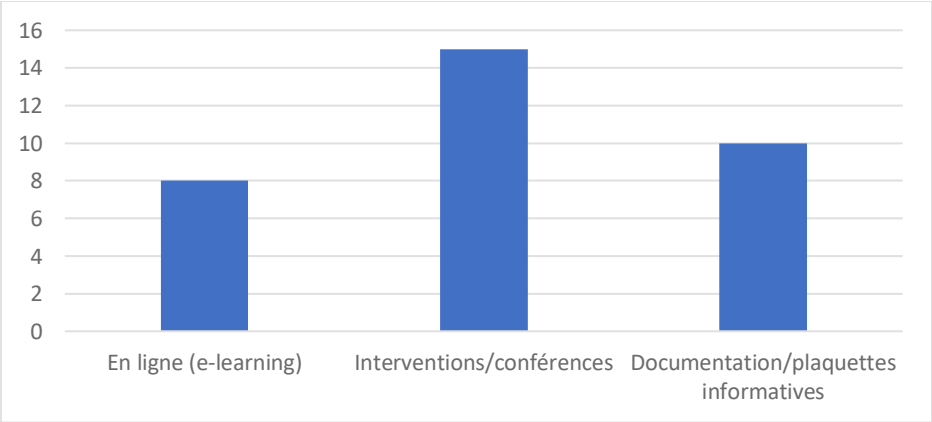

Figure 30 : Méthodes et outils de formation de choix pour les participants de l'enquête.

La question 8 à choix multiples permet de mettre en évidence la préférence des pharmaciens pour une formation en présentiel et interactive lorsqu'il s'agit des biomédicaments c'est-à-dire des interventions organisées par des organismes de Développement Professionnel Continu (DPC) ou par les laboratoires pharmaceutiques ou des conférences animées par des prescripteurs, par exemple. Suivent les moyens de formation par documentation « bibliographiques » comme des plaquettes informatives destinées aux professionnels de santé,

par exemple. La méthode d'apprentissage en ligne est la méthode qui présente le moins d'intérêt auprès des pharmaciens interrogés.

II.4.2. Biais de l'enquête

Plusieurs biais peuvent être soulignés dans cette enquête. Tout d'abord la petite taille de l'échantillon interrogé. Ceci s'explique par un moyen de diffusion unique et par un réseau de connaissances restreint. Ne souhaitant pas solliciter des pharmaciens qui m'étaient totalement inconnus, je n'ai compté que sur la participation des pharmaciens et des groupements de pharmaciens avec lesquels j'ai eu le privilège de collaborer et sur le partage du questionnaire sur le réseau social. De fait, bien que cette enquête n'ait été adressée qu'aux seuls pharmaciens, d'autres membres d'équipes officinales ont répondu à ce questionnaire dans un souci de m'aider dans ce travail.

La formulation et la pertinence de certaines questions est discutable. La question 3, bien que 100% des réponses auraient dû être un « oui », a probablement induit en erreur certains participants. De même que la question 3 traitait implicitement des biomédicaments exclusivement, biosimilaires exclus.

II.5. Discussion

Lorsqu'il s'agit des résultats concernant le marché et les domaines d'application des biomédicaments, les réponses obtenues confirment les données recueillies plus largement au niveau national voire européen.

Cette enquête révèle, cependant, une lacune en ce qui concerne la connaissance même du biomédicament. Ceci peut s'expliquer par un décalage entre la formation universitaire et l'arrivée des médicaments biologiques en officine. En effet, l'enseignement des biotechnologies demeure récent et général pour la filière officinale. Ceci est confirmé par la demande unanime de formations et de mise à disposition de documentation aussi bien destinée à l'équipe officinale qu'aux patients.

III-CONCLUSION

Depuis leur arrivée sur le marché pharmaceutique au début des années 1980, les médicaments biologiques ou biomédicaments représentent une alternative thérapeutique de choix dans la prise en charge médicamenteuse des patients. Là où les molécules issues de la synthèse chimique ont montré des limites dans la prévention et le traitement de certaines pathologies, le génie génétique joue un rôle majeur dans la recherche et le développement des traitements de demain.

La production des biomédicaments repose sur la technique de l'ADN recombinant et sur la capacité d'une cellule ou d'un organisme a synthétisé ces protéines thérapeutiques. L'obtention d'un rDNA nécessite d'avoir préalablement identifié et séquencé le gène d'intérêt. On peut alors procéder à l'étape moléculaire qui consiste à insérer ce GI dans un vecteur de transfert, le plus souvent un plasmide bactérien. La construction génique qui en résulte sera ensuite transfectée dans des cellules ou organismes compétents pour y être transcrite, aboutissant *in fine* à la synthèse du biomédicament.
Les plateformes cellulaires et organismes retenus pour produire ces macromolécules sont très diversifiées : de l'organisme unicellulaire procaryote à l'animal transgénique, les laboratoires de biotechnologie ont exploré un grand nombre de possibilité pour obtenir des protéines thérapeutiques actives et non immunogènes à la fois.

Par leur structure identique aux protéines synthétisées chez l'Homme (insuline humaine) ou leur structure proche (Ac monoclonaux humanisés), les biomédicaments ciblent un large panel d'aires thérapeutiques : l'infectiologie, l'oncologie, l'immunologie, l'endocrinologie dont la diabétologie, *etc*.

Le marché des biotechnologies n'est pas récent et aujourd'hui de nombreux brevets sont tombés dans le domaine public permettant le développement de nouveaux produits : les médicaments dits biosimilaires. Médicaments semblables à un médicament de référence, ils ne peuvent cependant pas être qualifiés de génériques. Le coût de production d'un biosimilaire est moins élevé que celui d'un biomédicament de référence, ce qui permet des économies aux collectivités.

Si l'insuline humaine et les vaccins sont des produits délivrés quotidiennement au sein des pharmacie de ville, les anticorps monoclonaux ou encore les facteurs de croissance ne sont pas des biomédicaments communs. De fait, la gestion de tels produits est soumise à une réglementation particulière lorsque ces médicaments sont classés sous l'appellation « médicaments d'exception ». De cette classification découlent les modalités de prescription et de délivrance des biomédicaments mais aussi leur prise en charge par les collectivités.

Avec l'émergence des biosimilaire sur le marché et leur disponibilité en officine, la question de la substitution d'un biomédicament par un médicament similaire par le pharmacien se pose. Dans les établissements de santé, les prescripteurs initiant le traitement d'un patient par un biomédicament peuvent faire le choix de remplacer ce dernier par un biosimilaire. On parle d'interchangeabilité. Cela relève de l'acte médical.
La substitution d'un biomédicament par un biosimilaire relève quant à elle de l'acte pharmaceutique. Prévue initialement dans la loi de financement de la Sécurité Sociale pour 2014, cette substitution n'est, à ce jour, pas autorisée.

La part grandissante de biomédicaments dans l'arsenal thérapeutique dispensable en officine implique que les pharmaciens possèdent les connaissances et les outils suffisants pour les délivrer en toute sécurité mais aussi pour accompagner au mieux les patients. À l'heure où l'éducation thérapeutique du patient (ETP) est au cœur du parcours de soin des malades, il est intéressant de faire un état des lieux sur les biomédicaments et leur gestion en officine.
La réalisation d'une enquête auprès des pharmaciens a permis d'évaluer, de façon générale, leurs connaissances sur ces produits mais surtout, d'identifier leurs besoins pour les délivrer avec confiance. À l'unanimité, il ressort de cette enquête que les équipes officinales souhaitent recevoir une meilleure formation et de meilleures informations sur les biomédicaments.

Les organismes de DPC permettent aux équipes d'accéder à des formations sous forme de conférences mais aussi d'e-learning. La majorité des participants à l'enquête préfèreraient participer à des forums en présence de prescripteurs et de représentants de laboratoires pharmaceutiques, par exemple, plutôt que de suivre une formation en ligne.
En février 2020 se tenaient les 13èmes Rencontres Officinales au cours desquels il était possible de suivre une formation DPC « Biomédicaments et médicaments biosimilaires » [29].

Les pharmaciens interrogés ont aussi exprimé leur besoin en outils de communication et de suivi à l'attention de leurs patients. Si le programme l'ETP est mis en place initialement au sein des hôpitaux avec les prescripteurs, la continuité de ce programme doit être assuré auprès des professionnels de santé « de proximité » que sont les équipes officinales. La mise à disposition de documentation par les laboratoires mais aussi par les diverses institutions de Santé Publique est primordiale pour l'actualisation des connaissances de chacun.

Les sites internet de l'EMA, l'ANSM et la HAS mettent à disposition des informations pour les professionnels de santé et le grand public. Cependant, au-delà du RCP complet des produits, ce sont des conseils pratiques que demandent les pharmaciens pour assurer la sécurité et la bonne observance des patients. Il serait intéressant que les laboratoires pharmaceutiques fournissent des plaquettes d'information pour chaque spécialité : une pour les professionnels de santé et une autre destinée aux patients que les équipes officinales pour remettre à la première délivrance.
L' OMéDIT Ile de France, en association avec l'ARS et l'Assurance Maladie, a créé un « Kit Biosimilaires » à l'attention des patients [30]. Cette documentation regroupe notamment les textes législatifs concernant le statut des biosimilaires mais aussi des guides et fiches d'information plus didactiques concernant ces médicaments.

Les médicaments biologiques et plus largement les médicaments de thérapies innovantes, permettent aujourd'hui de prévenir et traiter des pathologies pour lesquelles la synthèse chimique ne peut apporter de solutions.
Les pharmaciens mais aussi les équipes officinales doivent avoir en leur possession les connaissances et à avoir à leur disposition les moyens nécessaires pour accompagner les patients traiter par un biomédicament.

BIBLIOGRAPHIE

Airenne, K. J., Hu, Y.-C., Kost, T. A., Smith, R. H., Kotin, R. M., Ono, C., Matsuura, Y., Wang, S., & Ylä-Herttuala, S. (2013). Baculovirus : An Insect-derived Vector for Diverse Gene Transfer Applications. *Molecular Therapy*, *21*(4), 739-749. https://doi.org/10.1038/mt.2012.286

Astier, A. (2020). Interchangeabilité et substitution des biosimilaires. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, S0003450920300523. https://doi.org/10.1016/j.pharma.2020.04.004

Baldassarre, H., Wang, B., Keefer, C. L., Lazaris, A., & Karatzas, C. N. (2004). State of the art in the production of transgenic goats. *Reproduction, Fertility, and Development*, *16*(4), 465-470. https://doi.org/10.10371/RD04028

Barolo, L., Abbriano, R. M., Commault, A. S., George, J., Kahlke, T., Fabris, M., Padula, M. P., Lopez, A., Ralph, P. J., & Pernice, M. (2020). Perspectives for Glyco-Engineering of Recombinant Biopharmaceuticals from Microalgae. *Cells*, *9*(3), 633. https://doi.org/10.3390/cells9030633

Bernard, J. (2014, septembre). *Biomédicaments-etat-des-lieux-2014.pdf*. LEEM. https://www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf

Brodeur, J., Toussaint, M., & Centre collégial de développement de matériel didactique. (2007). *Biologie moléculaire : Concepts, techniques, applications*. CCDMD.

Dehghani, J., Adibkia, K., Movafeghi, A., Maleki-Kakelar, H., Saeedi, N., & Omidi, Y. (2020). Towards a new avenue for producing therapeutic proteins : Microalgae as a tempting green biofactory. *Biotechnology Advances*, *40*, 107499. https://doi.org/10.1016/j.biotechadv.2019.107499

Ferrer-Miralles, N., Domingo-Espín, J., Corchero, J. L., Vázquez, E., & Villaverde, A. (2009a). Microbial factories for recombinant pharmaceuticals. *Microbial Cell Factories*, *8*, 17. https://doi.org/10.1186/1475-2859-8-17

Ferrer-Miralles, N., Domingo-Espín, J., Corchero, J. L., Vázquez, E., & Villaverde, A. (2009b). Microbial factories for recombinant pharmaceuticals. *Microbial Cell Factories*, *8*, 17. https://doi.org/10.1186/1475-2859-8-17

France, Markus, J.-P., Cristol, D., Peigné, J., & Autier, E. (2020). *Code de la santé publique : Annoté, commenté en ligne*.

Gómez-Sebastián, S., López-Vidal, J., & Escribano, J. M. (2014). Significant Productivity Improvement of the Baculovirus Expression Vector System by Engineering a Novel Expression Cassette. *PLoS ONE*, *9*(5), e96562. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096562

Houdebine, L.-M. (2014). Design of Vectors for Optimizing Transgene Expression. In *Transgenic Animal Technology* (p. 489-511). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-410490-7.00017-7

Jeuge-Maynart, I., & Larousse (Firm). (2019). *Le petit Larousse illustré : 90000 articles, 5000 illustrations, 355 cartes, 160 planches, chronologie universelle [direction générale, Isabelle Jeuge-Maynart*.

Journal officiel de l'Union européenne, L 159, 27 juin 2003. (s. d.).

Jozala, A. F., Geraldes, D. C., Tundisi, L. L., Feitosa, V. de A., Breyer, C. A., Cardoso, S. L., Mazzola, P. G., Oliveira-Nascimento, L. de, Rangel-Yagui, C. de O., Magalhães, P. de O., Oliveira, M. A. de, & Pessoa, A. (2016a). Biopharmaceuticals from microorganisms : From production to purification. *Brazilian Journal of Microbiology*, *47*(Suppl 1), 51-63. https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.007

Jozala, A. F., Geraldes, D. C., Tundisi, L. L., Feitosa, V. de A., Breyer, C. A., Cardoso, S. L., Mazzola, P. G., Oliveira-Nascimento, L. de, Rangel-Yagui, C. de O., Magalhães, P. de O., Oliveira, M. A. de, & Pessoa, A. (2016b). Biopharmaceuticals from microorganisms : From production to purification. *Brazilian Journal of Microbiology*, *47*, 51-63. https://doi.org/10.1016/j.bjm.2016.10.007

Lakowitz, A., Godard, T., Biedendieck, R., & Krull, R. (2018). Mini review : Recombinant production of tailored bio-pharmaceuticals in different Bacillus strains and future perspectives. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, *126*, 27-39. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2017.06.008

Lee, C. S., Bishop, E. S., Zhang, R., Yu, X., Farina, E. M., Yan, S., Zhao, C., Zeng, Z., Shu, Y., Wu, X., Lei, J., Li, Y., Zhang, W., Yang, C., Wu, K., Wu, Y., Ho, S., Athiviraham, A., Lee, M. J., … He, T.-C. (2017). Adenovirus-mediated gene delivery : Potential applications for gene and cell-based therapies in the new era of personalized medicine. *Genes & Diseases*, *4*(2), 43-63. https://doi.org/10.1016/j.gendis.2017.04.001

Lodish, H. F. (2016). *Molecular cell biology* (Eighth edition). W.H. Freeman-Macmillan Learning.

Owczarek, B., Gerszberg, A., & Hnatuszko-Konka, K. (2019a). A Brief Reminder of Systems of Production and Chromatography-Based Recovery of Recombinant Protein Biopharmaceuticals. *BioMed Research International*, *2019*, 4216060. https://doi.org/10.1155/2019/4216060

Owczarek, B., Gerszberg, A., & Hnatuszko-Konka, K. (2019b). A Brief Reminder of Systems of Production and Chromatography-Based Recovery of Recombinant Protein Biopharmaceuticals. *BioMed Research International*, *2019*. https://doi.org/10.1155/2019/4216060

Pelaia, C., Calabrese, C., Terracciano, R., de Blasio, F., Vatrella, A., & Pelaia, G. (2018). Omalizumab, the first available antibody for biological treatment of severe asthma : More than a decade of real-life effectiveness. *Therapeutic Advances in Respiratory Disease*, *12*, 175346661881019. https://doi.org/10.1177/1753466618810192

Quianzon, C. C., & Cheikh, I. (2012). History of insulin. *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, *2*(2). https://doi.org/10.3402/jchimp.v2i2.18701

van Oers, M., & Vlak, J. (2007). Baculovirus Genomics. *Current Drug Targets*, *8*(10), 1051-1068. https://doi.org/10.2174/138945007782151333

Vidal 2019 : Le dictionnaire. (2019).

Vogl, T., Hartner, F. S., & Glieder, A. (2013). New opportunities by synthetic biology for biopharmaceutical production in Pichia pastoris. *Current Opinion in Biotechnology*, *24*(6), 1094-1101. https://doi.org/10.1016/j.copbio.2013.02.024

Weinacker, D., Rabert, C., Zepeda, A. B., Figueroa, C. A., Pessoa, A., & Farías, J. G. (2014). Applications of recombinant Pichia pastoris in the healthcare industry. *Brazilian Journal of Microbiology*, *44*(4), 1043-1048.

Zaroff, S., & Tan, G. (2019). Hybridoma technology : The preferred method for monoclonal antibody generation for *in vivo* applications. *BioTechniques*, *67*(3), 90-92. https://doi.org/10.2144/btn-2019-0054

Zerbini, F. M., Silva, F. N. da, Urquiza, G. P. C., & Basso, M. F. (2014). Transgenic Plants. In *Biotechnology and Plant Breeding* (p. 179-199). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-418672-9.00008-8

WEBOGRAPHIE

[1]. https://www.ema.europa.eu. EMA - Biosimilars in the EU ; Information guide for healthcare professionals. Consulté le 22 mars 2019.

[2]. https://www.omedit-grand-est.ars.sante.fr/medicaments-biosimilaires.

Médicaments biosimilaires – OMéDIT Grand-Est (site des ARS). Consulté le 22 mars 2019.

[3] https://www.diabetes.co.uk/insulin/history-of-insulin.html. History of Insulin - Discovery to Modern Day Timeline. Consulté le 24 avril 2019.

[4]. https://www.si.edu/spotlight/birth-of-biotech/recombinant-dna-in-the-lab. Recombinant DNA and the Birth of Biotech

[5]. https://www.bioutils.ch/protocoles/2-les-enzymes-de-restriction. Les enzymes de restriction – Bioutils. Consulté le 11 avril 2020.

[6]. https://www.leinco.com/recombinant-proteins/. Recombinant Proteins including Growth Factors & Cytokines. Consulté le 4 mai 2020.

[7]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/medicine-qa/questions-answers-withdrawal-marketing-authorisation-application-kalbitor_fr.pdf. Retrait de la demande d'autorisation de mise sur le marché pour Kalbitor (écallantide). Consulté le 24 avril 2020.

[8]. https://www.vidal.fr/Medicament/jetrea-127623.htm. Fiche abrégée – VIDAL. Consulté le 24 avril 2020.

[9]. https://www.creativebiomart.net/baculovirus-insect-cell-expression-systems.htm.

Baculovirus-Insect Cell Expression – Creative Biomart. Consulté le 6 mai 2020.

[10]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/cervarix-epar-product-information_fr.pdf. Cervarix : Résumé des caractéristiques du produit – EMA. Consulté le 30 avril 2020.

[11]. http://www.alpha-lifetech.com/lifetech/pg-Custom-Mouse-Monoclonal-Antibody-Service. Custom mouse monoclonal antibody service. Consulté le 10 mai 2020.

[12]. https://ibidi.com/content/265-physical-transfection. More Transfection Methods:

Physical Transfection. Consulté le 8 mai 2020.

[13]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/public-statement/public-statement-atryn-withdrawal-marketing-authorisation-european-union_en.pdf. ATryn : Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union – EMA. Consulté le 8 mai 2020.

[14]. https://www.tes.com/lessons/SOp0HfjnKtd8EQ/transgenic-organisms. Transgenic Animals - Applications of biotechnology. Consulté le 9 mai 2020.

[15]. http://pharmacologycorner.com/fda-approves-atryn-recombinant-human-antithrombin-for-the-treatment-of-hereditary-antithrombin-deficiency/. FDA approves ATryn (recombinant human antithrombin) for the treatment of hereditary antithrombin deficiency. Consulté le 9 mai 2020.

[16]. https://www.slideshare.net/AFSATH/transgenic-plants-and-their-application.

Transgenic plants and their application. Consulté le 11 mai 2020.

[17]. http://www.info-nbt.fr/2017/03/agroinfiltration-methode-complementaire-nbt.html. Agroinfiltration, une méthode complémentaire des NBT. Consulté le 12 mai 2020.

[18]. https://www.whocc.no/atc_ddd_methodology/who_international_working_group/. ATC/DDD Methodology – WHO. Consulté le 9 avril 2020.

[19]. https://www.pharmaceutical-technology.com/comment/top-therapy-areas-in-biosimilar-trials/. Top therapy areas in biosimilar trials. Consulté le 12 avril 2020.

[20]. https://www.ema.europa.eu/en/documents/leaflet/biosimilars-eu-information-guide-healthcare-professionals_fr.pdf. EMA – Biosimilars in the EU : Information guide for healthcare professionals. Consulté le 29 mai 2020.

[21]. https://www.medicinesforeurope.com/wp-content/uploads/2016/03/IMS-Institute-Biosimilar-Report-March-2016-FINAL.pdf. Delivering on the Potential of Biosimilar Medicines. Consulté le 3 juin 2020.

[22]. https://mdegraaf.scenari-community.org/Les%20m%C3%A9dicaments%20biosimilaires/co/Les_medicaments_biosimilaires_27.html. Les médicaments biosimilaires. Consulté le 3 juin 2020.

[23]. https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id13307.htm#medicaments. Vidal. Consulté le 2 juin 2020.

[24]. https://ansm.sante.fr/Activites/Medicaments-biosimilaires/Les-medicaments-biosimilaires/(offset). ANSM – Médicaments biosimilaires. Consulté le 24 avril 2019.

[25]. https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000251171. Décret n°2004-546 du 15 juin 2004 – Legifrance. Consulté le 19 avril 2020.

[26]. https://www.vidal.fr/infos-pratiques/id14185.htm#medicaments. Médicaments à prescription restreinte – Vidal. Consulté le 24 avril 2019.

[27]. http://www.meddispar.fr/Medicaments-d-exception/Conditions-de-delivrance. Médicaments d'exception – Meddispar. Consulté le 16 avril 2019.

[28]. http://circulaire.legifrance.gouv.fr/pdf/2017/10/cir_42638.pdf. Instruction N° DGOS/PF2/DSS/1C/DGS/PP2/CNAMTS/2017/244 du 3 août 2017 – Legifrance. Consulté le 16 avril 2019.

[29]. https://www.rencontresdelofficine.org/formation-dpc/. Les biomédicaments à l'officine : biosimilaires, substitution, interchangeabilité, où en sommes-nous ? – Rencontres Officinales. Consulté le 12 juin 2020.

[30]. http://www.omedit-idf.fr/kit-biosimilaires-edition-2019/#1556869781721-134d172f-ebfb. Kit biosimilaires édition 2019. Consulté le 19 juin 2020.

SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances,

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement,

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité,

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession,

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens,

De coopérer avec les autres professionnels de santé.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Signature de l'étudiant	du Président du jury
Nom :	Nom :
Prénom :	Prénom :

Version validée par la conférence des Doyens de facultés de Pharmacie le 7 février 2018

Résumé

Les biomédicaments ou biosimilaires sont des médicaments produits à partir du vivant : des cellules ou des organismes vivants. Faisant appel au génie génétique, le procédé de production de ces médicaments repose sur la technique de l'ADN recombinant.
L'obtention de cette molécule d'ADN nécessite d'avoir préalablement isolé et séquencé le gène d'intérêt humain codant pour la protéine-médicament. Il s'agit ensuite d'intégrer cette séquence nucléotidique au sein d'un vecteur. Un vecteur est une molécule d'ADN servant de support pour transférer le gène d'intérêt dans la cellule ou l'organisme qui produira le biomédicament. Ces vecteurs sont le plus souvent issus de cellules bactériennes : les plasmides.
La construction génique obtenue sera transférée dans la plateforme cellulaire afin d'y être transcrite, puis traduite en protéine thérapeutique.
Aujourd'hui, il est possible de produire des molécules complexes à partir de bactéries et de levures mais aussi de cellules d'hamsters, de plantes et d'insectes ou dans le lait d'animaux génétiquement modifiés.

Les biomédicaments permettent d'apporter une solution thérapeutique dans la prévention et le traitement de pathologies souvent sévères telles que les cancers, les troubles endocriniens ou les maladies neurodégénératives. Certaines molécules sont dispensées en pharmacie de ville.
La réalisation d'une enquête auprès des pharmaciens d'officine a permis de réaliser un rapide état des lieux de leurs connaissances sur ces nouvelles thérapeutiques, ainsi que leurs besoins de formation pour délivrer les biomédicaments et accompagner leurs patients dans la prise en charge de leurs pathologies.

Mots clés : biomédicament, biosimilaire, ADN recombinant, officine, formation officinale.