

Fiche info

Les biothérapies

Il y a presque 30 ans désormais qu'a été commercialisé le premier médicament biotechnologique : il s'agissait alors de l'insuline humaine pour le traitement du diabète. Rapidement, d'autres principes actifs également obtenus grâce à des cellules dont le génome avait été modifié furent mis à la disposition des médecins. Aujourd'hui, dans le domaine de l'oncologie, de nombreux anticorps monoclonaux font partie de ces médicaments innovants qui marquent un tournant important dans le traitement de plusieurs cancers.

■ Qu'est-ce qu'une biothérapie ?

Une biothérapie est un médicament fabriqué par biotechnologie selon le principe suivant : des gènes spécifiques, qui codent pour la molécule souhaitée, sont insérés dans des cellules. Une fois mises en culture, ces cellules produisent la protéine qui sera ensuite purifiée. Puis un processus très complexe et faisant intervenir de nombreuses étapes de production, permet la fabrication du médicament.

On entend par « biothérapie » l'ensemble des protéines recombinantes utilisées en médecine. Les biothérapies ont une structure moléculaire très différente des médicaments chimiques. Ces derniers sont des molécules produites par synthèses chimiques. Elles sont petites, simples et de bas poids moléculaire. Les biothérapies sont des molécules produites à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant. Elles sont de grande taille, de structure complexe, hétérogène et de poids moléculaire élevé.

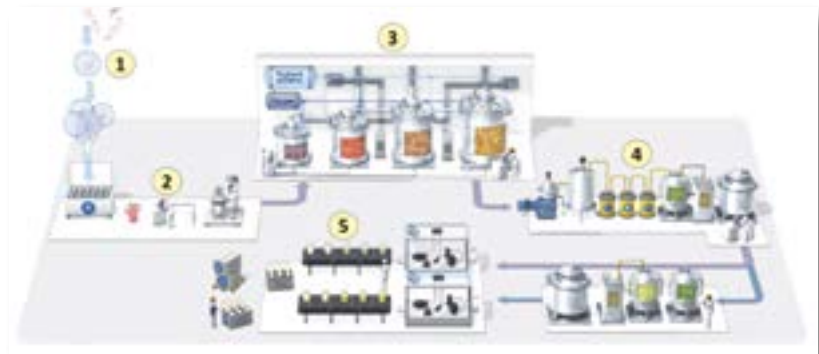
Les biothérapies sont regroupées en deux familles :

- Les **protéines thérapeutiques** : facteurs de croissance cellulaires, hormones, cytokines, facteurs plasmatiques, enzymes, etc...
- Les **anticorps monoclonaux thérapeutiques** : anticorps qui proviennent d'un clone cellulaire et qui reconnaissent de façon spécifique une cible unique.

■ Comment est fabriquée une biothérapie ?

Pour obtenir une biothérapie, c'est-à-dire une protéine complexe, la séquence d'ADN codant pour la molécule d'intérêt thérapeutique est introduite dans une cellule apte à se multiplier en culture : il peut s'agir d'une bactérie, d'une levure ou d'une cellule de mammifère issue d'une lignée cellulaire. La multiplication des cellules alors dites « recombinantes » permet d'obtenir une souche de cellules mères aisément conservées par congélation (banques cellulaires). La souche la plus adaptée aux besoins est ensuite multipliée par culture en bioréacteur. Ce clone cellulaire produira en grande quantité la protéine souhaitée qui sera ensuite isolée par centrifugation et filtration puis purifiée par chromatographie avant son conditionnement final.

Les principales étapes de la fabrication d'une biothérapie :



1 : La lignée cellulaire

Des gènes humains spécifiques sont insérés dans des cellules pour créer la lignée cellulaire primaire qui produira la protéine thérapeutique cible. Cette lignée est congelée et stockée.

2 : Mise en culture

Pour la production, un échantillon de la lignée cellulaire de départ est mis en culture dans un milieu de croissance liquide.

3 : Fermentation

La culture cellulaire est transférée progressivement dans des bioréacteurs de plus en plus grands. Un milieu nutritif permet la production optimisée de la protéine thérapeutique souhaitée.

4 : Purification

La protéine thérapeutique est séparée des cellules et purifiée. Plusieurs cycles de centrifugation, purification et concentration sont réalisés.

5 : Formulation et conditionnement

La protéine thérapeutique est mise sous forme stable (liquide stérile ou poudre) et conditionnée en flacons ou seringues.

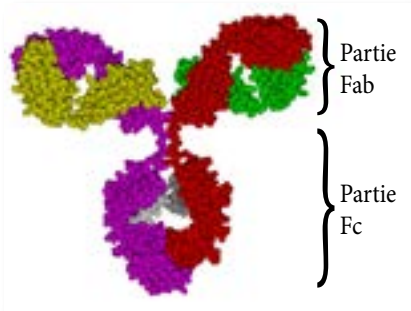
■ Les anticorps monoclonaux en oncologie

• Cibler la tumeur et son développement

Les recherches sur la tumeur cancéreuse ont abouti à la découverte d'anomalies moléculaires qui lui sont spécifiques. Ces dernières ont permis la mise au point des thérapies ciblées, qui agissent sur ces anomalies, et parmi lesquelles figurent les anticorps monoclonaux.

Les anticorps monoclonaux sont apparus en oncologie depuis plus de 10 ans et ont amélioré de manière significative le pronostic des patients. Ils sont efficaces aussi bien dans le traitement de tumeurs solides que dans celui des maladies du sang. En fonction de leur indication, ils peuvent être utilisés seuls en monothérapie ou en association avec la chimiothérapie. Des résultats positifs ont été obtenus dans les études cliniques pour de nombreux cancers (cancer du sein, de l'ovaire, du rein, du côlon, du poumon, cancer ORL et lymphomes). Ainsi, plus d'une dizaine d'anticorps monoclonaux sont actuellement indiqués dans de multiples pathologies.

• Structure des anticorps monoclonaux



Les anticorps monoclonaux sont des protéines très complexes et de haut poids moléculaire. Ce sont des immunoglobulines constituées d'une partie variable (appelée Fab) et d'une partie constante (appelée Fc). C'est la partie variable qui est responsable de la liaison spécifique de l'anticorps avec sa cible. La partie constante est responsable du déclenchement de la réponse immunitaire une fois l'anticorps lié à sa cible.



• Les modes d'action possibles

En oncologie, les cibles des anticorps monoclonaux sont soit des récepteurs portés par la cellule tumorale, soit des messagers stimulant la formation des vaisseaux sanguins de la tumeur.

Les modes d'action possibles sont complexes et parfois multiples selon l'anticorps considéré. Parmi les modes d'action possibles :

- Une destruction de la cellule cible

L'anticorps se lie au récepteur cible de la cellule et provoque une réaction immunitaire qui aboutit à la destruction de la cellule tumorale.

- Une neutralisation des récepteurs membranaires

L'anticorps se lie au récepteur cible de la cellule et bloque ainsi sa liaison avec le facteur circulant, empêchant la cascade de signaux qui en arrivant au noyau de la cellule donne un signal de multiplication.

- Une neutralisation de molécules circulantes

La cible de l'anticorps est dans ce cas une molécule circulante, comme par exemple un facteur de croissance. La liaison de l'anticorps à cette molécule empêche sa fixation à son récepteur et bloque ainsi son activité.

- Un rôle de vecteur de médicament

Une nouvelle stratégie vise à coupler un anticorps avec une molécule de chimiothérapie, permettant d'apporter directement la chimiothérapie au niveau de la tumeur et non plus à l'ensemble de l'organisme. Ceci augmente l'efficacité de la chimiothérapie tout en limitant ses effets secondaires. On parle alors d'anticorps « conjugués ».

Les questions de... ?

Céline B., 45 ans

« Quelle est la différence d'action entre une chimiothérapie et une biothérapie ? »

La chimiothérapie agit sur les mécanismes de division cellulaire afin de détruire les cellules cancéreuses. Elle agit par voie générale, c'est-à-dire qu'elle détruit les cellules cancéreuses dans l'ensemble du corps et peut aussi toucher des cellules saines en croissance. Au contraire, une biothérapie cible spécifiquement une molécule située à la surface de la cellule tumorale afin de la détruire.

Georges C., 57 ans

« Comment sont administrés les anticorps monoclonaux ? »

Les anticorps monoclonaux sont généralement administrés à l'hôpital de jour par voie intraveineuse en perfusion lente, de 30 minutes à quelques heures. L'intervalle entre deux administrations varie de une à plusieurs semaines selon l'anticorps considéré et le protocole utilisé. Des formulations d'anticorps monoclonaux permettent aujourd'hui une administration sous-cutanée.

En savoir +

■ **Cancer Info Service** : 0 810 810 821
<http://www.e-cancer.fr/cancerinfo/>

■ **Fiche info ROCHE** : Le statut HER2
http://www.roche.fr/home/responsabilite_d_entreprise/Sante_pratique/comprendre-les-examens.html

■ **Fiche info ROCHE** : La mutation EGFR
http://www.roche.fr/home/responsabilite_d_entreprise/Sante_pratique/comprendre-les-examens.html