

Production de médicaments à l'aide de cellules de mammifères

1

2

3

4

5

6

7

8

interféron bêta-1a

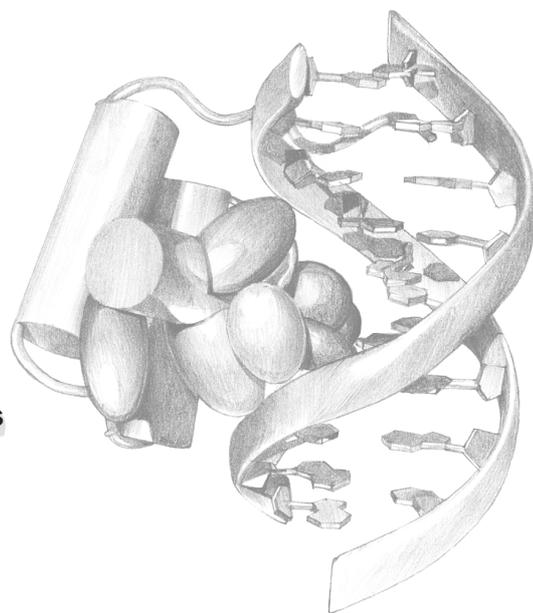


De véritables usines chimiques naturelles

Les cellules peuvent produire des protéines et de nombreuses autres molécules à partir de quelques substances nutritives simples. Les protéines sont des chaînes faites de centaines d'acides aminés et portent en outre souvent une chaîne glucidique. Cette complexité les rend impropres à une production par synthèse chimique. Comme nombre d'entre elles sont susceptibles de servir de médicaments, on les obtenait autrefois, mais seulement en très petites quantités, en les purifiant à partir de sources naturelles. Depuis lors, la biotechnologie est parvenue à en produire bien davantage par le biais de cultures cellulaires, moyen qui facilite aussi énormément la purification indispensable à tout usage médical.

L'homme s'est aperçu très tôt de la diversité de capacités du métabolisme cellulaire des bactéries et des champignons et s'en est servi pour fabriquer de la bière, du vinaigre et du fromage. Avec l'avènement du génie génétique, les procédés biotechnologiques se sont multipliés. L'un d'eux est de faire produire des protéines humaines à des cellules provenant d'espèces différentes. Tel est le cas de l'interféron bêta-1a, utilisé à des fins thérapeutiques dans la sclérose en plaques (→ dépliant n° 8). Étant donné que cette protéine porte aussi des molécules de sucre et que la glycosylation (ndlt, ajout de «segments» de sucre à la chaîne d'acides aminés) ne se fait pas de la même façon dans de la levure ou des bactéries que chez l'homme, il faut recourir pour cela à des cellules de mammifères. Celles-ci offrent, en effet, le double avantage de pouvoir répliquer des protéines humaines et de ne pas présenter de danger au sens de la législation sur la protection des travailleurs et de l'environnement (→ Bases légales). C'est forte de ces raisons que l'entreprise suisse Serono S.A. utilise depuis 1998 des cellules d'ovaire de hamster génétiquement modifiées pour obtenir de l'interféron humain bêta-1a.

Malgré l'optimisation du rendement de production, la fabrication de cet interféron demeure coûteuse, car les quantités obtenues après une à deux semaines de culture continue n'excèdent pas l'ordre du gramme.



cellules

Exemple d'application du génie génétique

Un gène humain dans des cellules de hamster

Le gène humain codant l'interféron bêta-1a a été introduit par Serono dans des CHO (cellules ovariennes de hamster chinois). Qui plus est, comme le promoteur de ce gène ne détermine la transcription de la protéine que dans des circonstances particulières (par exemple en cas d'infection par un virus), il a été remplacé par les séquences régulatrices d'un gène dont le taux d'activité est élevé et constant. Les séquences proviennent d'un gène viral qui ne provoque ni le cancer ni d'autres maladies. Elles lui permettent de s'exprimer également dans des cellules de hamster.

Sous l'angle de la biologie moléculaire

Un langage génétique commun à tous les êtres vivants

Bien que tous les êtres vivants, qu'ils soient plantes, bactéries ou humains, paraissent très dissemblables, ils ont quelque chose en commun: les quatre constituants de leur matériel génétique (ADN). Il s'agit de l'adénine (A), de la thymine (T), de la guanine (G) et de la cytosine (C). Représentées par leurs symboles, ces bases azotées constituent l'alphabet à quatre lettres du langage de programmation génétique. Les multiples manières dont elles se succèdent définissent les codes de fabrication des différentes protéines. Ainsi, le code de l'interféron humain bêta-1a est écrit dans le même langage que celui de la protéine du hamster. Le génie génétique met cette propriété à profit en introduisant dans des cellules des codes étrangers à l'espèce à laquelle elles appartiennent afin de leur faire produire les protéines souhaitées. Dans notre exemple il en résulte un moyen simple pour fabriquer l'interféron bêta-1a et un rendement supérieur à celui de l'usage de cellules humaines (→ cf. dépliant n° 1).

Thème sous-jacent

Des exigences extrêmes de pureté et de sûreté

Depuis quarante ans qu'on y recourt, les cultures cellulaires sont devenues un mode de production d'agents thérapeutiques aussi éprouvé que répandu. L'expérience montre qu'il n'y a danger pour l'environnement ou le personnel que dans des cas exceptionnels (telle la contamination d'une culture par un virus). En revanche, qu'il y ait modification génétique ou non, les exigences de pureté et de sûreté imposées sur le plan international sont très élevées du fait que les produits finaux sont des médicaments (cf. les Bonnes Pratiques de Fabrication). Pour éviter les contaminations, la production doit avoir lieu sous de strictes conditions de stérilité impliquant que le personnel porte des tenues spéciales et des masques chirurgicaux. Les cultures elles-mêmes doivent se développer en vase clos dans des enceintes étanches en acier appelées bioréacteurs. Tous les éléments entrant dans la composition du milieu de culture, cellules elles-mêmes – doivent aussi avoir été produits dans un environnement stérile bien défini. De plus, c'est sciemment, afin de réduire le risque de transmission d'agents pathogènes aux patients traités avec les médicaments ainsi obtenus, que l'on recourt à des cellules animales (en l'occurrence de hamster). Il s'agit, la plupart du temps, de lignées maintenues en culture depuis plusieurs années et dont il a été prouvé par leur longue utilisation qu'elles sont totalement inoffensives. Les coûts d'observation de cette bonne pratique de fabrication s'élèvent à des centaines de milliers de francs par lot de médicaments.



Bases légales

Les bases légales de la production des médicaments

La réalisation et la fabrication de médicaments faisant appel à des organismes génétiquement modifiés sont principalement régies par les directives et l'ordonnance suivantes:

- Directives de l'OICM¹ concernant la fabrication des médicaments [Directives de fabrication (DF 241.11)]²
- Ordonnance sur l'utilisation des organismes en milieu confiné [Ordonnance sur l'utilisation confinée (OUC RS 814.912)]

La fabrication des médicaments est assujettie en Suisse à une obligation générale d'autorisation dont l'octroi dépendait lors de cette demande du canton concerné³:

Principe de base

Art. 3 al. 1 et 2 DF

1 Quiconque fabrique des médicaments doit disposer d'une autorisation appropriée du canton de domicile et est soumis au contrôle des autorités.

2 L'autorisation de fabriquer des médicaments n'est octroyée que lorsqu'une inspection [...] a confirmé que le requérant, pour assurer une fabrication et un contrôle de qualité adéquats, satisfait aux exigences des Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) définies dans les présentes directives.

Certains aspects jouent un rôle crucial dans la procédure d'autorisation. Les Bonnes Pratiques de Fabrication comportent, en effet, des exigences de qualité qui doivent obligatoirement être remplies, qu'il s'agisse ou non d'organismes génétiquement modifiés. Elles vont dans le sens des prescriptions et recommandations de la convention internationale connue sous le nom de Pharmaceutical Inspection Convention (PIC) et de l'Organisation mondiale de la santé (OMS).

L'autorisation de fabrication a une validité de 5 ans:

Durée de l'autorisation

Art. 4 al. 2 DF

2 L'autorisation de fabrication est limitée à 5 ans au maximum et peut être prolongée sur demande.

Si le médicament est fabriqué à l'aide d'organismes génétiquement modifiés, il doit en outre faire l'objet d'une notification ou d'une demande d'autorisation auprès du Bureau de biotechnologie de la Confédération:

Enregistrement, notification et autorisation obligatoires

Art. 9. al. 2 OUC

2 Quiconque utilise des organismes génétiquement modifiés est tenu de:

- a. notifier la première activité de la classe 1;
- b. notifier toute activité de la classe 2;
- c. demander une autorisation pour toute activité des classes 3 ou 4.

Le Bureau de biotechnologie transmet pour avis l'entier du dossier aux instances compétentes.

Procédure de notification

Art. 17 al. 1 OUC

1 Les offices compétents vérifient si l'évaluation du risque a été menée correctement et, en particulier, si la classification de l'activité prévue est appropriée. [...]

Une fois la notification évaluée, la décision finale la concernant sera inscrite dans le registre Biotechnologie accessible au public sur le site Internet du Bureau de biotechnologie de la Confédération (→ pages jaunes). Les personnes intéressées peuvent aussi consulter les documents afférents non confidentiels auprès de ce même bureau.

¹ OICM Office intercantonal de contrôle des médicaments; remplacé le 1.1.2002 par l'Institut suisse des produits thérapeutiques Swissmedic

² Depuis le 1er janvier 2002 les directives de l'OICM ont été remplacées par la loi sur les produits thérapeutiques (LPT, FF 2000 5689). La loi laisse les exigences en matière de fabrication des médicaments pour ainsi dire inchangées.

³ Selon la loi en vigueur depuis le 1.1.2002, sur les produits thérapeutiques, la compétence de l'octroi des autorisations de fabrication est conférée à l'Institut suisse des produits thérapeutiques (Swissmedic).

Déroulement de la procédure d'autorisation

La procédure d'autorisation du médicament Rebif®

L'autorisation de commercialisation en Suisse du Rebif® (→ dépliant n° 8), interféron bêta-1a de l'entreprise Serono S.A. à Aubonne, a été donnée par l'OICM au printemps 1998 sur présentation de l'autorisation de fabrication accordée par les autorités sanitaires vaudoises. Les lieux de production furent simultanément inspectés par diverses autorités nationales et internationales [European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA), Food and Drug Administration (FDA) et autorités canadiennes] étant donné que ce remède est également vendu à l'étranger.

Suite à l'entrée en vigueur de l'Ordonnance sur le confinement, le chef de projet responsable de la production du Rebif® envoya sur formule officielle une déclaration d'activité de classe 1 au Bureau de biotechnologie de la Confédération au printemps 2001. Après ré-

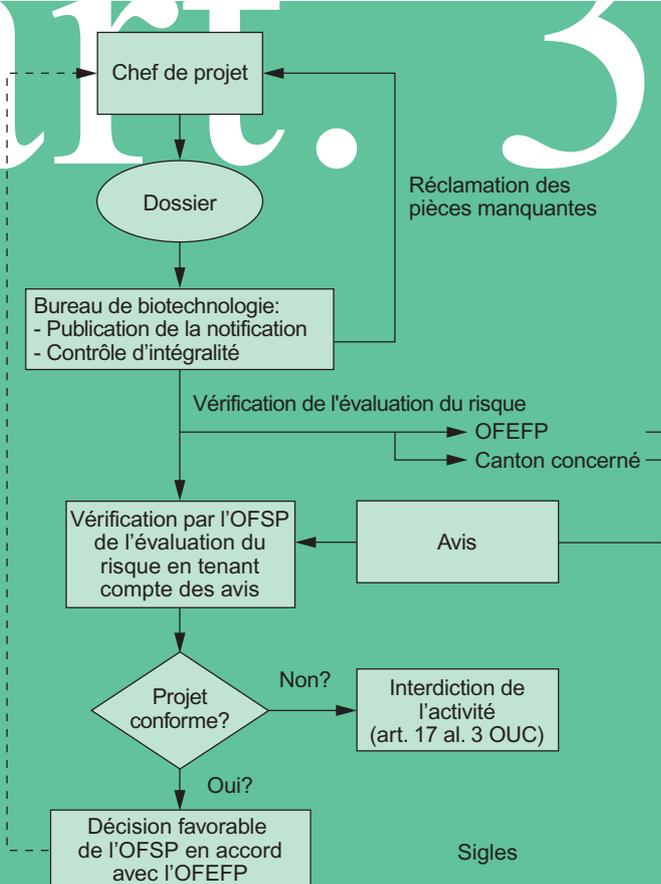
ception de la totalité du dossier de notification, ce bureau rendit son enregistrement (A010076/1) public par voie de communiqué dans la Feuille fédérale. Il fit aussi parvenir l'entier du dossier aux instances fédérales et cantonales compétentes, à savoir l'Office fédéral de la santé publique, l'Office fédéral de l'environnement, des forêts et du paysage (OFEFP) et, en tant qu'autorité de contrôle, le Service de l'environnement et de l'énergie (SEVEN) du canton de Vaud. Les experts à qui il fut confié ont accordé une attention particulière à l'évaluation du risque, à la classification de l'activité et aux mesures de sécurité. La décision finale incombe à l'Office fédéral de l'environnement, des forêts et du paysage, en accord avec l'OFSP (art. 16 lit. a OUC). Il l'a rendu au printemps et l'a communiqué par écrit au responsable du projet chez Serono S.A.

Portrait

Le Bureau de biotechnologie

Le Bureau de biotechnologie de la Confédération⁴ réceptionne les notifications et les demandes d'autorisation pour les activités de recherche, de diagnostic ou de fabrication impliquant l'utilisation d'organismes génétiquement modifiés ou pathogènes et les transmet aux instances compétentes (art. 15 al. 2 lit. c OUC). En tant que responsable de la coordination, il joue également un rôle d'interface communicationnelle entre les chefs de projet, les instances compétentes de la Confédération, les commissions et les cantons concernés par la notification ou l'autorisation des activités soumises à l'Ordonnance sur l'utilisation confinée (OUC) et à l'Ordonnance sur la protection des travailleurs contre les risques liés aux micro-organismes (OPTM). Interlocuteur des requérants tout au long de ces procédures, il ne prend toutefois lui-même aucune décision concernant les demandes.

Schéma du déroulement de la procédure d'autorisation



Sigles

OFEFP Office fédéral de l'environnement, des forêts et du paysage
OFSP Office fédéral de la santé publique
OUC Ordonnance sur l'utilisation confinée

⁴ Adresse:

OFEFP
Bureau de biotechnologie de la Confédération
3006 Berne
E-mail:
contact.biotech@buwal.admin.ch

Impressum

Editeur:

Forum recherche génétique
de l'Académie suisse
des sciences naturelles

Texte:

Küng - Biotechnologie et environnement

Tirage:

1000 Ex.

Mise en forme:

www.gilgen-design.ch

Traduction:

???

114
+200
2 lit. c OUC



SANW /
ASSN
Bärenplatz 2
3011 Bern

Tél. 031 310 40 20
Fax 031 310 40 29
sanw@sanw.unibe.ch
www.sanw.ch