

UNIVERSITE MOHAMMED V
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE: 2010

THESE N°: 54

Medicaments issus de la biotechnologie :
Mise du point sur les biosimilaires

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mr. Abdelhadi MOUJANI

Né le 03 Août 1984 à Errachidia

Pour l'Obtention du Doctorat en
Pharmacie

MOTS CLES: Biotechnologie – Biosimilaires – Biopharmaceutiques – Biomédicaments.

JURY

Mr. M. ZOUHDI

Professeur de Microbiologie

PRESIDENT

Mr. J. TAOUFIK

Professeur de Chimie Thérapeutique

RAPPORTEUR

Mr. M. ANSAR

Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique

JUGES

Mr. J. LAMSAOURI

Professeur Agrégé de Chimie Thérapeutique



سبحانك لا علم لنا إلا ما علمتنا
إنك أنت العليم الحكيم



سورة البقرة: الآية: 32

اللهم إنا نسألك علما نافعا وقلبا خاشعا
وشفاءا من كل داء وسقم



**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

- 15. Pr. BENOMAR Said*
- 16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
- 17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
- 18. Pr. HAMMANI Ahmed*
- 19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
- 20. Pr. SBIHI Ahmed
- 21. Pr. TAOBANE Hamid*

Anatomie Pathologique
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

- 22. Pr. ABROUQ Ali*
- 23. Pr. BENOMAR M'hammed
- 24. Pr. BENSOUA Mohamed
- 25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
- 26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
- 27. Pr. JIDAL Bouchaib*
- 28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

- 29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
- 30. Pr. BALAFREJ Amina
- 31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
- 32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
- 33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

- 34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
- 35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
- 36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
- 37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
- 38. Pr. NAJI M'Barek *
- 39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

- 40. Pr. BENJELLOUN Halima
- 41. Pr. BENSAID Younes
- 42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
- 43. Pr. IHRAI Hssain *
- 44. Pr. IRAQI Ghali
- 45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

- 46. Pr. AJANA Ali
- 47. Pr. AMMAR Fanid
- 48. Pr. CHAHED OUAZZANI ép.TAOBANE Houria
- 49. Pr. EL FASSY FIIHRI Mohamed Taoufiq
- 50. Pr. EL HAITEM Naïma
- 51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
- 52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
- 53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
- 54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOUI Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENHMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Noureddine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUAZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép. BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumatologie Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amograne*
170. Pr. BENAZZOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbas
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOVAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*
195. Pr. GAMRA Lamiae
196. Pr. GAOUZI Ahmed

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie

197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdesselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.R.L.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie

243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
 244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
 245. Pr. CHAOUI Zineb
 246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
 247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
 248. Pr. EL FTOUH Mustapha
 249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
 250. Pr. EL OTMANY Azzedine
 251. Pr. GHANNAM Rachid
 252. Pr. HAMMANI Lahcen
 253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
 254. Pr. ISMAILI Hassane*
 255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
 256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
 257. Pr. TACHINANTE Rajae
 258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
 Pneumo-phtisiologie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Neurochirurgie
 Chirurgie Générale
 Cardiologie
 Radiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Traumatologie Orthopédie
 Gastro-Entérologie
 Anesthésie-Réanimation
 Anesthésie-Réanimation
 Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
 260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
 261. Pr. AJANA Fatima Zohra
 262. Pr. BENAMR Said
 263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
 264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
 265. Pr. BOUTALEB Najib*
 266. Pr. CHERTI Mohammed
 267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
 268. Pr. EL HASSANI Amine
 269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
 270. Pr. EL KHADER Khalid
 271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
 272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
 273. Pr. HSSAIDA Rachid*
 274. Pr. MANSOURI Aziz
 275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
 276. Pr. RZIN Abdelkader*
 277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
 278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
 Dermatologie
 Gastro-Entérologie
 Chirurgie Générale
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Neurologie
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Pédiatrie
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Urologie
 Rhumatologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie-Réanimation
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Génétique
 Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
 280. Pr. AOUAD Aicha
 281. Pr. BALKHI Hicham*
 282. Pr. BELMEKKI Mohammed
 283. Pr. BENABDELJLIL Maria
 284. Pr. BENAMAR Loubna
 285. Pr. BENAMOR Jouda
 286. Pr. BENELBARHDADI Imane
 287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOUACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*

Anesthésie-Réanimation
 Cardiologie
 Anesthésie-Réanimation
 Ophtalmologie
 Neurologie
 Néphrologie
 Pneumo-phtisiologie
 Gastro-Entérologie
 Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie

292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSI Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI EL Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHRA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *
 339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmcd
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie

344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOURIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha
 391. Pr. SASSENOU Ismail*
 392. Pr. TARIB Abdelilah*
 393. Pr. TIJAMI Fouad
 394. Pr. ZARZUR Jamila

Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-phtisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Gastro-Entérologie
 Pharmacie Clinique
 Chirurgie Générale
 Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Ibtissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun
440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
441. Pr. HARMOUCHE Hicham
442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
444. Pr. JROUNDI Laila
445. Pr. KARMOUNI Tariq

- Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rgumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

- Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hematologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Urologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Microbiologie
Radiologie
Urologie

- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr; OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

Pédiatrie
 Psychiatrie
 Chirurgie – Pédiatrique
 Médecine Interne
 Parasitologie
 Radiothérapie
 O.R.L
 Psychiatrie
 Endocrinologie
 Psychiatrie
 Anatomie Pathologique
 Pneumo-Phtisiologie
 Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

Biochimie
 Pharmacologie
 Histologie – Embryologie
 Chimie Organique et Pharmacie Chimique
 Applications Pharmaceutiques
 Microbiologie
 Chimie Analytique
 Pharmacognosie
 Zootechnie
 Pharmacologie
 Chimie Organique
 Biochimie
 Biochimie
 Pharmacognosie
 Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*



Dédicaces





A MES PARENTS

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières
paroles,*

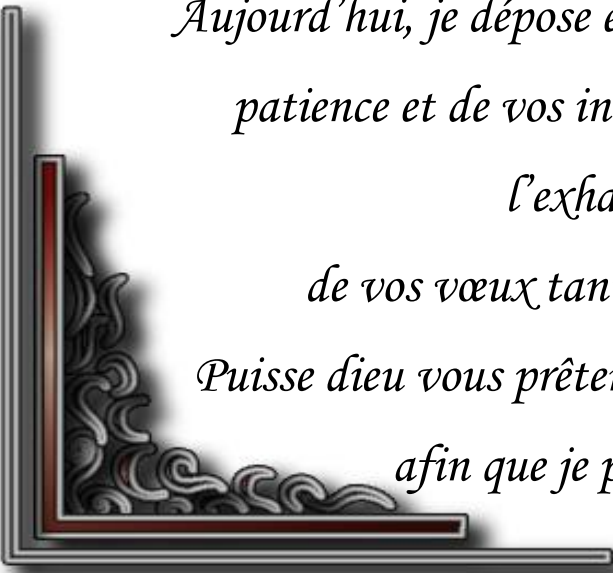
*à faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.
vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation
et mes études.*


*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute l'affection
et tout l'amour que je vous porte.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il
l'exhaussement*

de vos vœux tant formulés et vos prières.


*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,
afin que je puisse vous combler.*





A mes très chères sœurs
RACHIDA ET AMINA
A mes très chers frères
DRISS, MUSTAPHA ET FOUAD

*Je ne peux exprimer à travers ses lignes tous
mes sentiments d'amour et de tendresse envers vous.
Puisse l'amour et la fraternité nous unissent à jamais.
Je vous souhaite la réussite dans votre vie, avec tout
le bonheur qu'il faut pour vous combler.*





A mes meilleurs amis

B. OMAR, B. ISMAIL , H. AISSA, A.
HOSSEIN, M. ABDELHADI, D.YOUSSEF, S.
MUSTAPHA, J. ABDESSAMAD, B.
ABDHFID, E. ABDESSAMAD, D.SLIMAN.
M.KAMAL, L. RACHID, C. NOUREDIN,
M.MUSTAPHA, A.LHSEN, B.MOHAMED,
Y.REDA, B.ADIL,
O.BRAHIM, R. ABDELHADI, BRAHIM ...

*En souvenir d'agréables moments passés ensemble,
et en témoignage de notre amitié.*

*Je vous exprime par ce travail toute mon affection et j'espère que
notre amitié restera intacte et durera pour toujours.*

A tous mes amis


*A tous ceux qui m'ont aidé de
prés ou de loin*





Remerciements



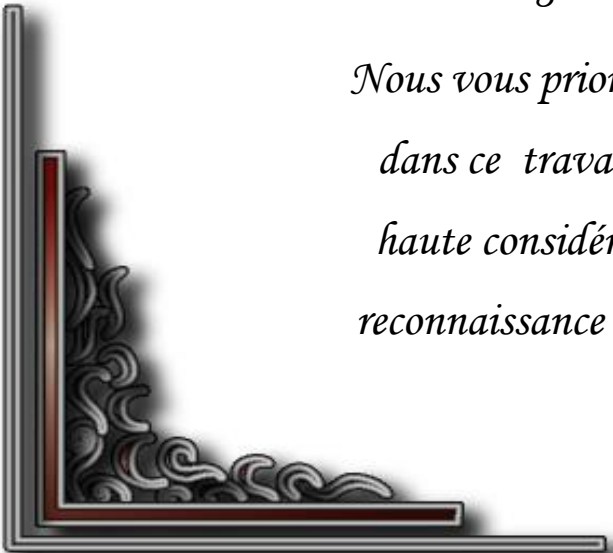


*À notre maître président
de thèse Monsieur le Professeur
M. ZOUHDI*


Professeur de microbiologie

*Vous nous avez accordé un immense honneur et un
grand privilège
en acceptant la présidence de notre jury de thèse.*

*Nous vous remercions aussi pour la gentillesse et la
spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu
diriger ce travail.*



*Nous vous prions, cher Maître, d'accepter
dans ce travail le témoignage de notre
haute considération, de notre profonde
reconnaissance et de notre sincère respect*



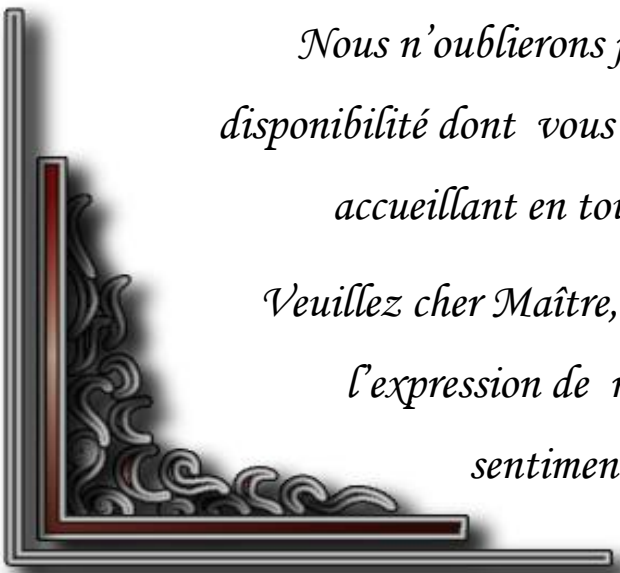
A notre maître et rapporteur
de thèse Monsieur le Professeur J. TAOUFIQ
Professeur de chimie thérapeutique

Nous vous remercions vivement de nous avoir fait l'honneur de diriger ce travail sans jamais épargner aucun effort pour nous guider dans le chemin sinueux de la recherche.

Sans votre Clairvoyance, vos corrections méticuleuses, ce travail n'aurait pu être préparé et dirigé dans des conditions favorables.

Nous n'oublierons jamais la gentillesse et la disponibilité dont vous avez fait preuve en nous accueillant en toutes circonstances.

Veillez cher Maître, trouvez dans ce travail l'expression de notre grande estime et nos sentiments les plus sincères





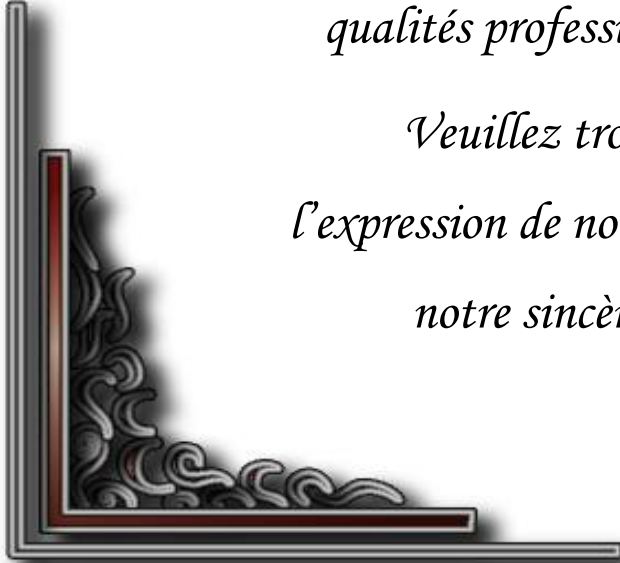
A notre maître et juge de thèse

Monsieur M. ANSAR

Professeur agrégé de chimie thérapeutique

*Nous sommes très sensibles à l'honneur que
vous nous faites en acceptant de juger ce
travail.*

*Nous portons une grande considération tant
pour votre extrême gentillesse que pour vos
qualités professionnelles.*



*Veillez trouvez ici, cher Maître,
l'expression de notre profond respect et de
notre sincère reconnaissance.*



A notre maître et juge de thèse


Monsieur J.LAMSAOURI

Professeur agrégé de chimie

thérapeutique

*Je vous remercie, Monsieur, de m'avoir
fait l'honneur d'accepter de faire partie de
mon jury de thèse.*

*Qu'il me soit permis, Monsieur, de vous
exprimer ma profonde gratitude et mes
sincères remerciements.*

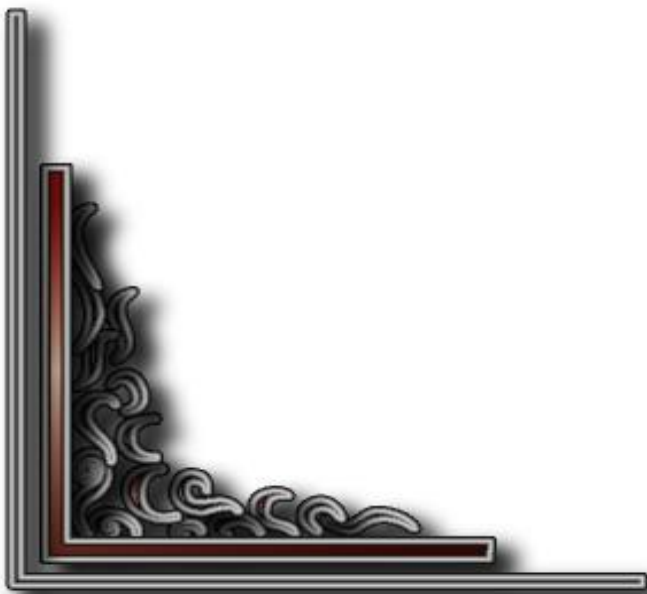


*Merci pour votre sympathie, votre
gentillesse et votre disponibilité.*



A Monsieur A. BENMOUSSA
Professeur assistant de chimie thérapeutique

À qui je dois ma reconnaissance et mon profond respect pour ses conseils constructifs, sa gentillesse et sa disponibilité durant la réalisation de ce travail. Veuillez agréer ma profonde gratitude et ma sincère admiration de votre sympathie et votre sérieux.



ABBREVIATIONS

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

ADNr : Acide Désoxyribonucléique Recombinant.

AcM : Anticorps Monoclonaux.

ARN : Acide Ribonucléique.

CDER : Center For Drug Evaluation And Research.

CBER : Center For Biologic Evaluation And Research.

CHMP : Comity For Human Medicinal Products.

CHO : Cellules Ovarienne De Hamster Chinois.

CSF : Colony Stimulating Factor.

DCI : Dénomination Commune Internationale.

EMA : Agence Européenne D'évaluation Des Médicaments.

EPO : Erythropoïétine.

FDA : Federal Drug Administration.

FD&C : Food Drug And Cosmetic.

FSH : Hormne Stimulant Les Follicules Ovariens.

GH : Hormone De Croissance.

G-CSF : Granulocyt Colony Stimulating Factor.

ICH : Inernational Conference On Harmonisation.

INF : Interférons.

IgA : Immunoglobuline g A.

OCDE : Organisation De Coopération Et De Développement Economique.

OMS : Organisation Mondiale De La Santé.

PHS : Public Health Service.

SAH : Sérum Albumine Humaine.

VIH : Virus De L'immunodéficience Humaine.

LISTE DES FIGURES :

Figures	L'intitulé	Page
Fig 1	l'hétérogénéité moléculaire entre les produits des époétines alfa disponibles fabriquées en Asie, en Inde et en Amérique du Sud.	34
Fig2	structure en trois dimensions de l'Interféron Béta et de l'acide Acétylsalicylique (Aspirine) montrant la complexité structurale des médicaments biotechnologiques	36
Fig 3	Structure de l'Anticorps IgG	37
Fig 4	Résumé des étapes principales de production des biopharmaceutiques	39
Fig 5	Processus de production de protéines recombinantes: les sources de variation entre les fabricants	42
Fig 6	vue générale de processus de production des biopharmaceutiques	50
Fig 7	Vue d'ensemble des directives de l'EMA sur les biosimilaires	53

LISTE DES TABLEAUX :

Tableau	Titre	Page
Tableau I	Biosimilaire versus Générique	35
Tableau II	Caractéristiques différentes des protéines selon les cellules hôtes	44
Tableau III	Les techniques chromatographiques les plus couramment utilisés dans les protocoles de purification des protéines. La base de la séparation est inscrite dans chaque cas	47
Tableau IV	Les biosimilaires approuvés dans l'Union Européenne	62
Tableau V	certaines différences de la qualité entre les biosimilaires et les produits de référence	64

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	1
Première partie : LA BIOTECHNOLOGIE	4
I. CONCEPT DE LA BIOTECHNOLOGIE	7
1. La définition unitaire	9
2. La définition par liste	9
II. LES SECTEURS D'APPLICATION DE LA BIOTECHNOLOGIE	11
1. Biotechnologie appliquée aux soins de santé.....	11
2. Applications de la biotechnologie dans le secteur de la production primaire.....	14
3. Biotechnologie industrielle.....	14
III. LA BIOTECHNOLOGIE ET LES AUTRES DISCIPLINES.....	15
IV. BIOTECHNOLOGIE : INTERET DANS LA PHARMACIE.....	16
V. L'INDUSTRIE BIOTECHNOLOGIQUE.....	18
1. Industrie biopharmaceutique.....	20
2. Avantages des médicaments biopharmaceutiques.....	21
3. Aspects réglementaire des produits issus de la biotechnologie.....	23
4. Etat actuel.....	26
Deuxième partie : LES BIOSIMILAIRES	28
I.DEFINITION.....	30
II.CONSIDERATIONS SCIENTIFIQUES.....	31
1. Complexité structurale.....	31
2. L'importance du processus de fabrication.....	37
III.STATUT LEGAL ET REGLEMENTAIRE.....	50
1. En Europe.....	52
2. Aux Etats Unis.....	64
IV.PROBLEMES POSES PAR LES BIOSIMILAIRES.....	66
1. Immunogénicité.....	66
2. Substitution.....	69
3. Dénomination et étiquetage.....	71

4. Extrapolation de l'indication.....	73
CONCLUSION.....	75

INTRODUCTION

La plupart des médicaments classiques sont des molécules chimiques de faible poids moléculaire. La production de générique à partir de ces médicaments princeps est relativement aisée. Pour qu'il soit recevable et obtenir une autorisation de mise sur le marché, le générique doit démontrer qu'il a la même composition chimique et pharmaceutique que celle du produit original et que sa bioéquivalence soit établie par des études de biodisponibilité approuvées.

Par rapport à ces petites molécules chimiques, les biomédicaments sont des molécules beaucoup plus complexes, le plus souvent des protéines de haut poids moléculaire, produites et purifiées par des méthodes sophistiquées. Elles sont obtenues grâce à un système d'expression cellulaire vivant, modifié par recombinaison génétique. Leur purification est réalisée par des techniques qui doivent maintenir leur intégrité structurale et fonctionnelle. En effet, le moindre changement, à chaque étape du processus de production des protéines recombinantes, peut avoir un impact majeur sur les paramètres impliqués dans leur activité biologique et leur profil de sécurité. Chaque changement dans ce processus peut se traduire par un changement du produit fini.

L'approche « générique » n'est donc pas applicable à ces nouvelles molécules [1]. C'est le terme « biosimilaire » qui a été retenu pour ces produits définis comme des « nouvelles versions similaires au produit biologique de référence en termes de qualité, d'efficacité et de sécurité ». Leur autorisation est régie par la nouvelle législation pharmaceutique européenne en vigueur depuis novembre 2005 (directive 2004/27/CE) [2].

L'objectif de ce travail est de faire le point sur les différents aspects de ces produits, ainsi que sur leur réglementation, statut scientifique et certains problèmes qui leur sont liés.

Pour cela la première partie est consacrée à la biotechnologie et à ses applications et la deuxième partie développe les biosimilaires.

Première partie :

LA BIOTECHNOLOGIE

L'homme utilise les biotechnologies depuis l'aube de l'humanité, souvent sans le savoir. Ainsi, depuis 10 000 ans, l'homme a sélectionné empiriquement les plantes et les animaux domestiques les plus intéressants pour lui.

Aujourd'hui, cette sélection se fait sur une base scientifique : c'est la sélection génétique. L'homme exploite aussi les micro-organismes pour fabriquer des aliments (pain, fromage, boissons alcoolisées, etc.) et des vêtements (cuir, lin, etc.).

A partir de 1900, les progrès de la biologie ont permis d'améliorer ces techniques et leur ont donné une très grande efficacité [3.4.5].

En 1953 Watson et Crick (aidés par les travaux de Rosaline Franclin) découvrent que la molécule d'ADN est le support de l'information génétique et que le secret de la vie est conservé dans des alignements de quatre bases chimiques qui peuvent être transmis de génération en génération. Depuis, les découvertes se sont accélérées, puisque le code qui permet de déchiffrer les « logiciels de la vie » a été découvert en 1962 par Nuremberg, et qu'en 1971, Shapiro réussit, pour la première fois, à transférer un gène d'une bactérie à une autre et à démontrer qu'il est possible de faire fabriquer, par un organisme vivant, une protéine à partir d'un gène étranger et transféré [6].

Grâce aux découvertes et inventions nées de la biologie moléculaire, du génie génétique et de la génomique et avec l'appui de nouveaux outils automatisés d'investigation, à partir des années 1980, une nouvelle génération de produits et de procédés a ainsi enrichi les biotechnologies [7].

En 1973, le premier gène a été cloné, en 1974 les gènes clonés ont été exprimées dans une espèce étrangère bactérienne [8].

Par la suite, les premiers succès dans le domaine de la production de protéines de mammifères dans E. coli, donnèrent l'idée à une poignée

d'entrepreneurs de fonder une compagnie qui exploiterait le potentiel de la technologie de l'ADN recombinant. Ainsi naquit Genentech (Genetic Engineering Technologie) en 1976 par R.Swanson et H.Boyer. Depuis, plusieurs milliers d'entreprises de biotechnologie ont été créées dans le monde.

Depuis sa fondation, cette société connue comme le leader de la biotechnologie commence ses travaux par la production en 1977 de la première protéine humaine (la somatostatine) dans un micro-organisme, une année après on a vu apparaître l'insuline humaine clonée suivie par le clonage de l'hormone de croissance humaine. L'année 1982 a vu la mise sur le marché de l'insuline humaine comme premier médicament produit en utilisant l'ADN recombinant ainsi que d'autres produits d'intérêt médical [9].

La biotechnologie est aussi un modèle pour les études de la vie sociale et la recherche économique en raison du degré élevé d'innovation et les perspectives commerciales importantes [10].

Tous ces progrès spectaculaires de la biotechnologie et bien d'autres dans les domaines de l'agriculture, surtout les aliments génétiquement modifiés (légumes et fruits), et l'environnement en abouti en 2005 à soulever une déclaration universelle sur la bioéthique et les droits de l'homme [12], qui fait suite à la proposition de l'OMS en 2001 qui porte sur l'éthique dans la santé publique, l'éthique dans la recherche en santé et l'éthique en biotechnologie [13].

L'utilisation de la biotechnologie n'est néanmoins pas sans controverse, et une utilisation accrue de la biotechnologie doit être accompagnée par un large

débat sociétal sur les risques potentiels et les bénéfices de la biotechnologie, incluant sa dimension éthique [14].

I. LE CONCEPT : BIOTECHNOLOGIE

Le terme « biotechnologie » a été employé pour la première fois en 1919 par Karl Ereky, un ingénieur hongrois, pour évoquer la science et les méthodes qui permettent, à partir de matières premières, de fabriquer des produits à l'aide d'organismes vivants.

La compréhension scientifique de la constitution des êtres vivants, de leur mode de croissance et de leur évolution à partir des instructions codées figurant dans leur ADN progresse rapidement. Les connaissances acquises ouvrent à l'humanité des perspectives sans précédent ; une longévité accrue et une meilleure santé ; un approvisionnement abondant et sûr en produits alimentaires et en eau ; et une agriculture et une industrie dont la production s'inscrit harmonieusement dans l'environnement [15].

Cependant la signification de ce vocable reste ambiguë car le sens donné aux biotechnologies varie selon les secteurs. Cette confusion de sens n'est pas surprenante. Il s'agit même d'une caractéristique des biotechnologies, liée à la fois à leur histoire, à la variété des techniques mises en œuvre et à l'approfondissement continu de la connaissance des mécanismes du vivant [7]. C'est ainsi que :

- ✓ Dans le *domaine agricole*, les biotechnologies font généralement référence à la modification génétique et à des technologies associées, comme les marqueurs ADN ; elles incluent parfois la culture tissulaire ;

mais jamais elles ne comprennent les technologies traditionnelles, comme la reproduction conventionnelle. Il faut également prendre conscience que, même si des sauts technologiques restent encore à accomplir, l'énergie de demain viendra en grande partie de la biomasse. Les productions agricoles classiques pourront être transformées en bioéthanol et en diester mais aussi, sans doute, en de nouveaux produits grâce aux progrès qui auront lieu dans les techniques de gazéification ou de transformation enzymatique.

- ✓ Dans le *secteur de la santé*, les biotechnologies renvoient à diverses technologies nouvelles, comme le génie génétique, la génomique mais aussi à d'autres technologies comme la protéomique, la glycomique, la bioinformatique, la chimie combinatoire, dont les applications s'étendent à la chimie de synthèse traditionnelle ou encore à l'élaboration des biomatériaux.
- ✓ Dans le *domaine de l'environnement et de l'industrie*, la plupart des technologies visées n'utilisent pas les organismes génétiquement modifiés. Mais beaucoup de plates-formes industrielles, pour la bioremédiation de l'eau, de l'air ou des sols, le traitement des pollutions, le biolessivage, le biodéveloppement, utilisent des micro-organismes qui peuvent être ou non génétiquement modifiés. Les biotechnologies devraient également permettre de développer des matériaux industriels plus propres, plus résistants, mieux adaptés à la fin du cycle de vie d'un produit en intégrant, dès sa conception, les conditions et les critères de biodégradabilité [16].

En 2002, l'OCDE a élaboré à la fois une définition unitaire de la biotechnologie et une définition par liste, de différents types de techniques de biotechnologie. La définition par liste de la biotechnologie a été révisée en 2005.

1. La définition unitaire :

La définition unitaire provisoire de la biotechnologie est délibérément large. Elle couvre toute la biotechnologie moderne mais aussi beaucoup d'activités classiques. Pour cette raison, la définition unitaire devrait toujours être accompagnée de la définition par liste qui facilite les opérations dans la pratique statistique. Cette définition unitaire est la suivante :

« L'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à leur composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services »[17].

2. La définition par liste :

La liste suivante de techniques de biotechnologie s'emploie comme un guide d'interprétation de la définition unitaire. Cette liste est indicative et non exhaustive et il est à prévoir qu'elle changera au cours du temps avec l'évolution des activités de biotechnologie.

- ✓ *ADN/ARN* : Génomique, pharmacogénomique, sondes géniques, génie génétique, détermination de séquences/synthèse/amplification de l'ADN/ARN, profil de l'expression génique et utilisation de la technologie antisense.

- ✓ ***Protéines et autres molécules*** : Détermination de séquences/synthèse/ingénierie des protéines et peptides (y compris les hormones à grosse molécule) ; amélioration des méthodes d'administration des médicaments à grosse molécule ; protéomique, isolation et purification des protéines, signalisation, identification des récepteurs cellulaires.
- ✓ ***Culture et ingénierie des cellules et des tissus*** : Culture de cellules/tissus, génie tissulaire (y compris les structures d'échafaudage tissulaires et le génie biomédical), fusion cellulaire, vaccins/stimulants immunitaires, manipulation embryonnaire.
- ✓ ***Techniques biotechnologiques des procédés*** : Fermentation au moyen de bioréacteurs, procédés biotechnologiques, lixiviation biologique, pulpation biologique, blanchiment biologique, désulfuration biologique, biorestauration, biofiltration et phytorestauration.
- ✓ ***Vecteurs de gènes et d'ARN*** : Thérapie génique, vecteurs viraux.
- ✓ ***Bioinformatique*** : Construction de bases de données sur les génomes, les séquences de protéines ; modélisation de procédés biologiques complexes, y compris les systèmes biologiques.
- ✓ ***Nanobiotechnologie*** : Applique les outils et procédés de nano/microfabrication afin de construire des dispositifs permettant d'étudier les biosystèmes, avec des applications dans l'administration des médicaments, des produits de diagnostic, etc [17].

La liste des fonctions techniques de la biotechnologie est considérée comme une ligne directrice pour l'interprétation de la définition unitaire. La liste est indicative et non exhaustive et devrait subir des changements au fur et à

mesure que la collecte de données et les activités biotechnologiques évolueront. En 2008, les pays membres de l'OCDE ont décidé d'entamer des travaux sur la révision et l'actualisation de la définition par liste [17].

II. LES SECTEURS D'APPLICATION DE LA BIOTECHNOLOGIE :

Une très grande partie du débat public sur les biotechnologies se concentre sur les domaines de cette activité liés à des problèmes éthiques (transgénèse agricoles, clonage, utilisation des cellules souches à des fins thérapeutiques).

Cela occulte un fait majeur pour le demi-siècle à venir : les biotechnologies vont sortir des laboratoires et entrer à l'usine ; elles deviendront peu à peu un secteur de la production industrielle, avec des applications aussi variées que le sont celles de l'industrie actuelle [18].

Les biotechnologies interviennent dans les domaines de la santé, de l'agriculture, de l'agroalimentaire, de la chimie, de l'énergie et de la protection de l'environnement [3].

1. Biotechnologie appliquée aux soins de santé :

Il s'agit du principal domaine d'activité du secteur de la biotechnologie spécialisée, les applications y sont nombreuses et elles ont une importance considérable du point de vue économique et de la santé publique.

Les produits issus de la biotechnologie ont un usage principalement thérapeutique, mais sont aussi utilisés comme moyens de diagnostic et de prévention.

La biotechnologie est aussi utilisée comme technologie de transformation lorsque le produit final n'est pas biologique mais chimique, ce qui explique

qu'elle soit largement présente dans le secteur pharmaceutique. Dans le contexte des défis actuels que sont, par exemple, la lutte contre de possibles pandémies (grippe aviaire, par exemple), les sciences du vivant et la biotechnologie ont, une importance fondamentale. Il en va de même pour l'utilisation efficace et responsable de la génomique (notamment des tests génétiques) au bénéfice de la santé humaine.

De nombreuses applications prometteuses sont en cours d'élaboration, notamment ce qu'on appelle les «thérapies avancées», qui englobent l'ingénierie tissulaire, les thérapies génique et cellulaire et la «nanomédecine». Certaines d'entre elles suscitent des attentes majeures en même temps que d'importantes controverses, comme, par exemple, l'utilisation des cellules souches embryonnaires [14].

En fait trois domaines de pointe utilisent actuellement les biotechnologies à usage médical : les traitements médicamenteux (dont les thérapies avancées telles que les thérapies cellulaires et géniques), les vaccins, les diagnostics.

Les traitements issus des biotechnologies utilisent les protéines, enzymes, anticorps et autres substances produites naturellement par le corps humain pour lutter contre les maladies, dont les anomalies génétiques. Les biotechnologies utilisent également d'autres organismes vivants tels que les cellules animales et végétales, les bactéries, virus et levures, à grande échelle, dans la cadre d'une production de masse de traitements destinés à l'être humain. Le dernier rapport de PhRMA(The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America) a révélé que plus de 600 traitements biotechnologiques sont actuellement à l'essai, pour traiter à terme plus de 100 pathologies[19].

En matière de diagnostic, nous pouvons maintenant détecter de nombreuses maladies plus rapidement et avec plus de précision en raison de nouveaux

outils de diagnostic fondés sur les biotechnologies.

Un exemple bien connu de ces avantages est la nouvelle génération des tests de grossesse à domicile qui fournissent des résultats plus précis beaucoup plus tôt que les tests précédents. Le dépistage de l'angine streptococcique et de nombreuses autres maladies infectieuses fournit les résultats en quelques minutes, ce qui permet de commencer immédiatement le traitement, contrairement aux tests précédents.

La biotechnologie a également créé une vague de nouveaux tests génétiques. Aujourd'hui, il ya près de 1000 tests, selon genetests.org. Beaucoup de ces tests sont utilisés pour détecter des maladies génétiques, tandis que d'autres essais le sont pour dépister la prédisposition à la maladie. Les applications émergentes incluent des tests pour prédire la réponse aux médicaments et aider à la planification nutritionnelle [20].

La plupart des nouveaux vaccins se composent de l'antigène, et pas du germe entier. Le vaccin est fabriqué par l'insertion, du gène qui produit l'antigène dans la cellule de fabrication, tels que la levure. Au cours du processus de fabrication chaque levure cellulaire rend une copie parfaite d'elle même et du gène qui code pour l'antigène. L'antigène est ensuite purifié à partir de la culture de cellules de levure. En isolant les antigènes, et en les produisant en laboratoire, il est possible de fabriquer des vaccins qui ne peuvent pas transmettre un virus ou une bactérie elle-même. Cette méthode a également augmenté la quantité de vaccin qui peut être fabriquée parce que le vaccin biotechnologique peut être fabriqué sans utiliser des organismes vivants. Par l'utilisation de ces techniques biotechnologiques, les scientifiques ont développés des vaccins à base d'antigène seul contre des maladies mortelles telles que l'hépatite B et la méningite [21]

2. Applications de la biotechnologie dans le secteur de la production primaire :

Les biotechnologies modernes sont utilisées dans la production primaire pour mettre au point de nouvelles variétés de végétaux et d'animaux avec des caractères améliorés, de nouveaux outils de diagnostic, des techniques avancées de multiplication végétale et animale, et des produits thérapeutiques et vaccins pour le traitement et la prévention de maladies des animaux. Les deux paragraphes suivants dressent l'état des lieux des biotechnologies dans le secteur de production primaire qui couvre les plantes et les animaux [21].

Elles sont moins visibles mais ont une importance considérable du point de vue économique, environnemental et de santé publique. En fait les produits de diagnostic et les produits vétérinaires, principalement les vaccins, issus de la biotechnologie jouent un rôle dans le contrôle et la surveillance de certaines maladies animales, zoonoses et les questions de sécurité alimentaire les plus importantes.

À côté de ces applications, la biotechnologie est également mise à contribution pour sélectionner, ou améliorer, les caractéristiques spécifiques de certains organismes. Les plantes génétiquement modifiées en constituent le meilleur exemple connu [14].

3. Biotechnologie industrielle :

La biotechnologie industrielle est déjà utilisée pour une large gamme de produits et de procédés, Elle gagne actuellement du terrain en raison des préoccupations croissantes en matière d'environnement et d'approvisionnement énergétique [14]. En ce qui concerne l'environnement, la biotechnologie ouvrera

de nouvelles voies en fournissant des nouveaux biopesticides, tels que les microorganismes et les composés d'acides gras, qui sont toxiques pour les ravageurs des cultures ciblées, mais ne nuisent pas aux humains, aux animaux, aux poissons, aux oiseaux et aux insectes bénéfiques. Parce que ces biopesticides agissent d'une manière unique, ils peuvent contrôler les populations de ravageurs qui ont développé une résistance aux pesticides conventionnels.

Les cultures biotechnologiques permettent d'augmenter les rendements agricoles en fournissant des mécanismes naturels de lutte contre les parasites à la place des pesticides chimiques. Ces rendements accrus peuvent être obtenus sans le défrichement de terres supplémentaires, ce qui est particulièrement important dans les pays en développement. En outre, la biotechnologie offre un contrôle des ravageurs spécifiques, les insectes bénéfiques qui contribuent à la lutte antiparasitaire ne seront pas affectés, ce qui facilite l'utilisation de la gestion intégrée des ravageurs [20].

III. LA BIOTECHNOLOGIE ET LES AUTRES DISCIPLINES :

Les nouvelles découvertes sont généralement réalisées lorsque la recherche biologique s'effectue en combinaison avec d'autres sciences et disciplines, telles que les technologies de l'information, la chimie et l'ingénierie des procédés. Ainsi, pour l'analyse du génome humain [22], la biotechnologie est un champ multidisciplinaire où coexistent la science et la technologie. Parmi les sciences englobées par la biotechnologie, citons la biologie, la botanique, la biologie moléculaire, la génétique, l'immunologie, la biochimie, l'enzymologie, etc. Parmi les technologies, signalons le génie génétique, les fermentations, les biocatalyses, le génie des procédés [23]. Pour la recherche pharmaceutique, les plates formes reposent maintenant sur la génomique, la bioinformatique, la

chimie combinatoire, la pharmacogénomique et la protéomique. Tout le champ du vivant, hommes, animaux, plantes, micro-organismes, est couvert, ainsi que leurs interactions [7].

IV. BIOTECHNOLOGIE : INTERET DANS LA PHARMACIE :

L'avènement de la technologie de l'ADN recombinant (génie génétique) et de la technologie des anticorps monoclonaux (technique de l'hybridome) a surmonté de nombreuses difficultés et a marqué le début d'une ère nouvelle des sciences pharmaceutiques.

La technologie de l'ADN recombinant a eu un impact positif en quadruplant la production de protéines pharmaceutiquement importantes:

✓ *Elle a permis de dépasser le problème de la disponibilité de la source.* Un grand nombre de protéines thérapeutiques potentielles sont produites naturellement par l'organisme en quantité infime. Les exemples incluent les interférons, les interleukines et colony-stimulating factors (CSF). Cela a rendu impossible leur extraction directe à partir de source naturelle d'origine native et en quantité suffisante pour répondre à la demande clinique probable. La production recombinante permet la fabrication de toute protéine quelle qu'en soit la quantité nécessaire.

✓ *Elle permet de surmonter les problèmes de sécurité des produits.* L'extraction directe de produits à partir de certaines sources biologiques a, dans le passé, conduit à la transmission involontaire de maladies. Exemple, la transmission d'agents pathogènes transmissibles par le sang comme l'hépatite B et C et le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) par l'intermédiaire des produits sanguins infectés, la transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob aux personnes ayant reçu de l'hormone de croissance humaine (GH) à partir de l'hypophyse humaine.

✓ *Elle offre une alternative à l'extraction directe à partir d'une source matérielle inappropriée ou dangereuse.* Un certain nombre de protéines thérapeutiques ont traditionnellement été extraites de l'urine humaine. L'hormone (FSH), par exemple, est obtenue à partir de l'urine des femmes ménopausées, ainsi que la gonadotrophine chorionique humaine (hCG), qui est extraite de l'urine de femmes enceintes. L'urine n'est pas considérée comme une source particulièrement souhaitable de produits pharmaceutiques. Bien que plusieurs produits obtenus à partir de cette source restent sur le marché, les formes recombinantes ont également été approuvées. D'autres produits biopharmaceutiques potentiels sont produits naturellement dans des sources dangereuses. Par exemple : l'*Ancrod*, une protéine possédant une activité anticoagulante est cependant, produite naturellement par les vipères de Malaisie. Bien que leur récupération par la traite de venin de serpent soit possible et passionnante, la production recombinante dans des organismes moins dangereux, comme *Escherichia coli* ou *Saccharomyces cerevisiae*, serait jugée préférable.

✓ *Elle facilite le développement de l'ingénierie des protéines thérapeutiques présentant des avantages cliniques sur la protéine originelle.* Des techniques telles que la mutagenèse dirigée, permettent de faciliter l'introduction des changements logiques prédéfinis dans la séquence d'acides aminés d'une protéine. Ces changements peuvent être aussi minimes que l'insertion, suppression ou changement d'un seul résidu d'acide aminé, ou peut-être plus importante (par exemple, la modification / suppression d'un domaine entier, ou la génération d'une protéine hybride). De telles modifications peuvent être faites pour un certain nombre de raisons, et plusieurs produits d'ingénierie ont été autorisés.

Malgré les indéniables avantages de la production recombinante, de nombreuses protéines d'extraction sont encore utilisées et commercialisées. Dans des cas particuliers la production par extraction classique de certaines protéines reste plus intéressante économiquement et techniquement. Les quantités obtenues sont importantes et l'extraction et la purification plus facile. C'est le cas par exemple de la sérum albumine humaine (SAH).

De plus, certaines préparations de facteurs sanguins purifiés à partir de sang de donneurs contiennent plusieurs facteurs sanguins différents et, par conséquent, peuvent être utilisés pour traiter plusieurs types d'hémophilie, alors que les préparations de facteurs sanguins recombinants, ne contiennent, qu'un facteur et, par conséquent, ne peuvent être utilisées pour traiter qu'un seul type d'hémophilie.

L'avènement du génie génétique et de la technologie des anticorps monoclonaux a permis la mise en place de centaines start-up biopharmaceutiques (biotechnologie) vers la fin des années 1970 et 1980. L'essentiel de ces sociétés ont été créées aux Etats-Unis [24].

V. L'INDUSTRIE BIOTECHNOLOGIQUE :

L'objectif fondamental de tous les processus industriels est de fabriquer à moindre coût un produit parfaitement défini en grande quantité avec une qualité constante. Aujourd'hui les biotechnologies permettent de maîtriser une production massive de cellules ou d'organismes génétiquement identiques. Il est donc possible d'utiliser les produits des biotechnologies dans un cadre industriel. Ainsi, les biotechnologies peuvent permettre à un industriel d'améliorer ses procédés de fabrication, en modernisant ou en remplaçant des techniques plus anciennes. L'introduction des biotechnologies ne se justifie économiquement que

par une baisse significative des coûts de production. Les biotechnologies permettent aussi de créer des produits inconcevables auparavant, le coût de production est alors un critère secondaire.

Dans le domaine des biotechnologies, la production en masse de produits d'une qualité constante, caractérisant les processus industriels, est possible grâce à trois outils de base :

- ✓ La maîtrise des techniques de cultures de cellules (humaines, animales, végétales, micro-organismes), qui permet de maintenir longtemps des cultures cellulaires de caractéristiques constantes. Elle a notamment permis la production massive de réactifs pour le diagnostic médical (anticorps monoclonaux) et de molécules complexes pour les industries chimiques et agroalimentaires (enzymes, arômes, etc.) ;
- ✓ Le génie génétique, qui permet de modifier de façon contrôlée le génome d'un organisme ;
- ✓ L'informatique, sans laquelle il est impossible de traiter et d'exploiter l'information génétique.

L'industrie biotechnologique contribue à limiter la pollution, par la diminution de la production de gaz à effet de serre. L'un des avantages des entreprises de biotechnologies est leur regroupement géographique qui est expliqué par trois facteurs importants :

- ✓ La présence d'une recherche publique très active et diversifiée. Toutefois, cette présence n'est profitable que si les équipes de recherche publique ont des liens très forts avec l'économie locale, par le biais de partenariats avec les entreprises ;

- ✓ Une main d'œuvre qualifiée et des infrastructures matérielles et sociales (notamment un réseau Internet à haut débit et des facilités pour les transports internationaux). Cette condition est habituellement satisfaite si une industrie diversifiée existe déjà ;
- ✓ L'efficacité des échanges de connaissances et de savoir-faire entre les acteurs locaux. Ceci passe par un contact direct entre les inventeurs ou les personnes qui maîtrisent les techniques, et les utilisateurs potentiels. Une organisation sociale facilitant les relations personnelles hors du monde du travail permet d'obtenir ce résultat pour un faible coût [3].

1. Industrie biopharmaceutique :

Selon l'Association Européenne de Pharma Biotechnologie (EAPB), La biotechnologie pharmaceutique est définie comme une science qui couvre toutes les technologies nécessaires à la production, la fabrication et l'enregistrement des médicaments biotechnologiques [25].

En effet la biotechnologie pharmaceutique est l'une des principales industries actuellement. En effet les technologies de l'ADN recombinant ont permis la découverte de drogues et ont investi tous les champs du développement et la fabrication de protéines thérapeutiques et des nucléotides. La biotechnologie a un impact important sur l'industrie pharmaceutique grâce aux avancées récentes dans la chimie des protéines recombinantes, la production de vaccins et de produits de diagnostics [24]. Les biotechnologies influent directement sur le comportement des cellules. Un grand nombre de sociétés axées sur les biotechnologies se spécialisent dans la recherche de moyens de transmission des informations biologiques aux cellules, afin de leur permettre d'identifier une maladie, d'en empêcher la prolifération et de mieux la soigner. Les applications

les plus significatives incluent le dépistage du risque de cancer, de maladies ou encore de contamination d'une cellule ou d'un matériau.

On estime à 50% le nombre de médicaments nouvellement développés qui font appel aux biotechnologies, et la proportion est encore plus significative lorsqu'il s'agit des traitements les plus innovants tels que l'hormone de croissance, les vaccins, les anticorps monoclonaux pour la lutte contre le cancer et les maladies infectieuses et/ou inflammatoires, la thérapie cellulaire, etc [19]. Non seulement les médicaments mais aussi de nouveaux tests de diagnostic médical seront produits et distribués par l'industrie biopharmaceutique. Des centaines de tests seront disponibles pour accroître la sécurité des produits sanguins. Aussi, les coûts pour l'analyse clinique seront réduits [25].

La xénotransplantation à partir d'animaux transgéniques est un terrain d'avenir pour l'industrie pharmaceutique. L'ingénierie tissulaire, par rapport à la xénotransplantation, est un autre domaine attractif dans la biotechnologie pharmaceutique. L'ingénierie tissulaire conjugue les progrès en biologie cellulaire et la science des biomatériaux. Les tissus se composent de matériel d'échafaudage (ex. collagène, les polymères biodégradables), qui fini par se dégrader après la formation des organes ou des implants cellulaires.

2. Avantages des médicaments biopharmaceutiques :

Le terme «biopharmaceutique» a été utilisé dans les années 1980, il a été introduit pour décrire une classe de protéines thérapeutiques produites par des techniques biotechnologiques modernes, en particulier par le biais du génie génétique ou, dans le cas des anticorps monoclonaux, par la technique des hybridomes. Bien que la majorité des produits biopharmaceutiques ou produits

de la biotechnologie maintenant approuvés ou en développement sont des protéines produites par génie génétique, ces termes englobent désormais également les acides nucléiques, ADN ou ARN produits à base de cellules entières et de produits dérivés.

Près d'un médicament sur quatre arrivants aujourd'hui sur le marché est un médicament biopharmaceutique [24].

Les médicaments biopharmaceutiques permettent un traitement étiologique et non symptomatique : C'est la raison pour laquelle ils représentent un espoir important d'améliorer le traitement des maladies, parce qu'ils imitent les substances naturelles produites par le corps humain, telles que les enzymes, l'insuline et les anticorps. Plus de 600 traitements biotechnologiques sont actuellement à l'essai, pour traiter à terme plus de 100 pathologies.

Parmi ces 600 médicaments, on retrouve :

- ✓ 210 traitements contre le cancer ;
- ✓ 50 traitements contre les maladies infectieuses ;
- ✓ 44 traitements contre les maladies auto-immunes ;
- ✓ 22 traitements contre le VIH et ses maladies opportunistes ;
- ✓ 22 traitements contre les maladies cardiovasculaires.

Un avantage majeur des traitements biotechnologiques, est qu'ils permettent de soigner des patients atteints de maladies peu communes, ou encore des patients dont la pathologie est peu répandue, mais dont les symptômes demeurent récurrents, comme les asthmatiques.

Ainsi en 2007, plus de 325 millions de patients ont bénéficié de traitements biotechnologiques (dont les traitements géniques) pour empêcher ou soigner des attaques cardiaques et cérébrales, la sclérose en plaque, le cancer du sein, la fibrose kystique, la leucémie, des maladies génétiques rares, l'hépatite, le diabète

et d'autres pathologies. Actuellement Les produits biotechnologiques représentent 40% du total des produits brevetés [19].

3. Aspects réglementaire des produits issus de la biotechnologie :

La réglementation des produits issus de biotechnologie a pour objectif d'assurer la qualité, la sécurité et la constance dans leur production.

Cela s'explique par la nature des produits concernés, ce sont des protéines glycosylées généralement très complexes qui sont sensibles à l'environnement et aux conditions de production et qui peuvent subir des modifications post-traductionnelles par des modifications minimales des conditions d'obtention.

Ces produits sont pour cela difficiles à caractériser structurellement. Ils sont donc essentiellement définis par leur procédé de fabrication qui doit être rigoureusement reproductible. Le contrôle de qualité au cours de fabrication est ainsi essentiel [26].

Des lignes directrices ont été élaborées dans le cadre des ICH pour permettre aux intervenants dans ce domaine de se conformer aux réglementations en matière de stabilité génétique, de nature des substances, de sécurité virale des cellules auxiliaires, des conditions de la banque de cellule, de fermentation, de transformation cellulaire, des modalités de la purification, de caractérisation des produits et de stabilité [27].

Ainsi, la ligne directrice liée à la sécurité virale (Q5A) fournit une explication claire des méthodes et des normes pour la détection et l'élimination des virus.

La ligne directrice sur l'évaluation des vecteurs d'expression dans les cellules utilisées pour la production de produits protéiques dérivés de l'ADNr (Q5B) établit la nécessité de caractériser les propriétés importantes de la séquence

(vecteur d'expression) prédominante dans l'acide nucléique qui code pour des produits dérivés de l'ADN recombinants. Cela permettra d'éviter le gaspillage des ressources consacrées au séquençage, (et interprétation) des artefacts de clonage d'ADNc [26].

La stabilité du produit (Q5C) est une directive qui introduit le concept d'identification et de caractérisation du produit [28]. Les produits issus de la biotechnologie sont particulièrement sensibles aux facteurs de l'environnement tels que les changements de température, l'oxydation, la lumière, la teneur en ions et le cisaillement. L'évaluation de la stabilité peut nécessiter des méthodes d'analyse complexes. Les essais d'activité biologique, doivent être inclus dans les études de stabilité. En outre, dans la mesure où la pureté et les caractéristiques moléculaires du produit le permettent, on doit analyser la molécule et quantifier les produits de dégradation par des épreuves physico-chimiques, biochimiques et immunochimiques appropriées [29].

La ligne directrice sur le substrat cellulaire (Q5D) énonce des critères pour la préparation et la caractérisation de banques de cellules. Elle élimine la nécessité de refaire la banque de cellules après des changements mineurs de formulation si l'uniformité du produit n'est pas affectée [26]. En revanche la qualité des produits obtenus au moyen d'ADN recombinant (ADNr) suscite certaines incertitudes en raison de l'introduction de vecteurs d'expression dans le substrat cellulaire utilisé pour leur fabrication. Dans cette ligne directrice, sont décrites les normes générales qu'il convient d'appliquer à la préparation de lignées cellulaires humaines, animales et microbiennes devant servir à la préparation de produits biologiques ou issus de la biotechnologie [30]. Cette directive réaffirme l'utilité d'une science basée sur l'approche 'cas par cas', ce qui amènera clairement à la réduction de l'utilisation des animaux dans les

études, essentiellement répétitive et qui fournissent peu d'informations nouvelles [26].

La ligne directrice de sécurité des études précliniques (S6) définit les principes généraux pour la conception et l'exécution des programmes scientifiquement fondés pour l'évaluation de la sécurité préclinique. L'accent est mis sur les spécifications du matériel d'examen, l'activité biologique, la pharmacodynamie, la sélection du modèle animal / espèce / nombre, voie d'administration / fréquence de l'administration, la sélection de dose, et l'immunogénicité [26].

La ligne directrice sur les «spécifications» (Q6B) a été la dernière de la série de biotechnologie [31]. En effet le développement et l'établissement des normes appropriées est probablement la tâche la plus ardue rencontrée par les entreprises de biotechnologie développant de nouveaux produits pharmaceutiques. Si des normes erronées sont adoptées, les conséquences peuvent être catastrophiques. Elles devraient donc être fondées sur une connaissance approfondie du produit et du procédé utilisé pour sa fabrication [26]. Cette directive souligne les principes généraux pour l'adoption et la justification, dans la mesure du possible, d'un ensemble uniforme de normes internationales pour les produits issus de la biotechnologie et pour les produits biologiques, afin d'appuyer de nouvelles demandes de mise sur le marché. Elle précise une liste de tests de références de méthodes analytiques et de critères d'acceptation appropriés qui sont des limites numériques, intervalles et autres critères pour les tests décrits. Elle établit un ensemble de critères auxquels une substance médicamenteuse, un produit médicamenteux ou une matière à différents stades de leur fabrication doivent se conformer afin d'être jugés conformes pour l'usage auquel ils sont destinés. La «conformité à la norme »

signifie que la substance médicamenteuse, lorsqu'elle est testée selon les méthodes analytiques décrites, satisfera aux critères d'acceptation. Les spécifications sont des normes de qualité critiques qui sont proposées et justifiées par le fabricant et approuvées par les autorités réglementaires [32].

4. Etat actuel :

Les biotechnologies offrent des solutions techniques qui permettent de résoudre de nombreux problèmes de santé auxquels le monde est confronté. L'application de ces biotechnologies à la production primaire, à la santé et à l'industrie est susceptible de donner naissance à une « bioéconomie » c'est-à-dire à un système dans lequel les biotechnologies assureront une part substantielle de la production économique [21]. Selon le dernier rapport de l'OCDE sur les statistiques en biotechnologie, par la méthode de collecte de données, Les sociétés de biotechnologie peuvent être réparties en trois types :

- ✓ ***Entreprise de biotechnologie***: définie comme une entreprise s'occupant de biotechnologie en utilisant au moins une technique de la biotechnologie (telles quelles sont définies dans la définition par liste basée sur des techniques de biotechnologie de l'OCDE) pour produire des biens ou des services et / ou pour faire de la recherche et développement en biotechnologie. Ces entreprises peuvent être importantes, avec une faible part de leur activité consacrée aux biotechnologies ;
- ✓ ***Entreprise de biotechnologie dédiée***: définie comme une entreprise de biotechnologie dont l'activité principale consiste en l'application de techniques de biotechnologie pour produire des biens ou des services et / ou pour faire de la recherche et développement en biotechnologie ;

✓ *Entreprise de Biotechnologie recherche et développement* : définie comme une entreprise qui effectue la biotechnologie recherche et développement. Les entreprises de biotechnologie dédiées recherche et développement, sont un sous-ensemble de ce groupe, qui sont définies comme des entreprises qui consacrent 75% ou plus de leurs dépenses totales de recherche et développement pour la recherche et développement en biotechnologie.

Les États-Unis possèdent le plus grand nombre d'entreprises de biotechnologie (3 301 entreprises), suivie par le Japon (1 007 entreprises) et la France (824 entreprises). Les 15 pays déclarants de l'Union européenne ont un total de 3 377 entreprises [17]. Ces entreprises ont besoin de financement qui est devenu leur souci numéro un [33].

Deuxième partie :

LES BIOSIMILAIRES

Les produits biopharmaceutiques sont bien établis dans le domaine biomédical et ont ouvert de nouvelles options thérapeutiques en particulier dans les domaines thérapeutiques où, auparavant, aucune ou seulement des thérapies

insuffisantes, étaient disponibles. En 2007, le total des ventes des médicaments à base de protéines recombinantes ont été de 54,5 millions de dollars, et devraient augmenter à 75,8 milliards de dollars en 2012. En 2006, plus de 400 médicaments biotechnologiques ont été utilisés dans des essais cliniques.

Les premiers médicaments à base de protéine recombinante, comme l'insuline d'Eli Lilly (développé par Genentech, Inc.), ont été lancés dans les années 1980. Actuellement, le brevet des produits biopharmaceutiques et les périodes normales de protection des données pour les premières et deuxièmes vagues de ces produits à base de protéines recombinantes ont commencé à expirer, ouvrant la voie à d'autres fabricants pour placer des « copies » sur le marché. À l'instar des médicaments « classiques » l'obtention de l'AMM nécessite une preuve d'équivalence thérapeutique, démontrée par l'analyse, en général par des études de bioéquivalence [34]. Pour un produit biosimilaire, la similitude au médicament de référence doit être établie à l'égard de la qualité, de l'innocuité et de l'efficacité, l'objectif étant que le produit biosimilaire montre une efficacité similaire et une immunogénicité comparable ou améliorée par rapport au produit de référence . Une réglementation vers l'approbation des produits biosimilaires dans les États-Unis n'est pas encore validée, et cela s'inscrit dans un processus général d'approbation par la FDA de nouveaux produits protéiques. En revanche, les autorités réglementaires européennes ont déjà établi le cadre d'approbation de biosimilaires, et ont émis plusieurs grandes lignes directrices à cet égard [35].

I. DEFINITION :

Plusieurs termes sont utilisés dans différents pays pour désigner les produits "copie destiné" aux produits biopharmaceutiques (par exemple, biosimilaires, follow-on biologicals, follow-on protein products, subsequent-entry biologicals, similar biological medicinal products). Les produits biosimilaires sont définis comme des médicaments biologiques qui sont :

- ✓ Similaires en termes de qualité, sécurité et efficacité à un produit déjà autorisé, et bien établie en tant que médicament de référence ;
- ✓ Commercialisé par un demandeur indépendant après l'expiration du brevet et des périodes réglementaires des données et d'exclusivité de marché du produit de référence ;
- ✓ Autorisé à la commercialisation par le biais d'une procédure fondée sur la preuve de la similitude au médicament de référence, en utilisant certaines connaissances préexistantes scientifiques et réglementaires [34], la question de réglementation nous réfère à de nombreuses érythropoïétines qui sont fabriquées dans de nombreuses régions du monde, brisant ainsi les lois de protection de brevet. Ces substances ne peuvent être appelées médicaments biosimilaires car elles ne répondent pas aux normes réglementaires de l'approbation [36].

En raison de l'incapacité à caractériser les produits biologiques qui sont complexes, l'approche " biosimilaires " est axée sur des produits hautement purifiés, généralement des médicaments contenant des protéines recombinantes comme principe actif. Elle n'est actuellement pas appliquée aux produits dérivés du sang ou du plasma, les produits immunologiques, et les nouvelles thérapies émergentes, telles que les thérapies géniques et cellulaires. Toutefois, les régulateurs semblent prêts à accepter d'autres classes de composés, par exemple les polysaccharides tels que les héparines de bas poids moléculaire [34].

La copie conforme à l'original d'un biomédicament à l'échéance de son brevet est pratiquement impossible. Les caractéristiques d'un médicament issu des biotechnologies étant intimement liées à son processus de fabrication, chaque changement dans ce processus peut se traduire par un changement du produit fini. L'approche « générique » n'est donc pas applicable à ces nouvelles molécules et a conduit l'EMA à réfléchir aux conditions de développement que devraient remplir ces médicaments pour pouvoir être mis sur le marché. C'est ainsi qu'en 2004, elle a édité des recommandations décrivant une voie de développement « biosimilaire » pour ces produits issus des biotechnologies, basée sur la comparabilité en termes de qualité, d'efficacité et de tolérance avec le produit de référence choisi[37].

II. CONSIDERATIONS SCIENTIFIQUES :

1. Complexité structurale :

Les protéines sont des molécules beaucoup plus complexes que les substances médicamenteuses classiques, généralement des petites molécules synthétisées chimiquement. Les différences comprennent :

- ✓ **Poids** : le poids moléculaire des médicaments comme le cas des composés chimiques est généralement de l'ordre de quelques centaines de daltons. En revanche, les protéines ont un poids moléculaire d'environ 10.000 à plus de 200.000 Daltons, elles sont habituellement des molécules 100 à 1000 fois plus grande [34], c'est le cas par exemple de l'interféron-béta dont le poids est de l'ordre de 19000 daltons, comparé à celui de l'Aspirine 180 daltons fig (2) et fig (3) [36].

- ✓ **Structure** : pour être actives, les protéines doivent adopter une structure secondaire, tertiaire et quaternaire, pliée en trois dimensions correcte fig (2) et fig (3) [34]. Cette structure est fragile et très difficile à caractériser, alors que celle des agents chimiques est facile à caractériser et à reproduire dans la plupart des cas [36]. Seule la configuration précise de ces structures protéiques permet une interaction suffisante avec les récepteurs et donc, en définitive, leur effet biologique. Une faible hausse de température peut, par exemple, faire passer la protéine dans un autre état tridimensionnel, ce qui peut conduire à une perte de la fonction biologique et une augmentation de l'immunogénicité [38] ;
- ✓ **Relation structure-fonction** : considérant que dans les petites molécules, il est souvent connu que chaque atome de la molécule va jouer un rôle dans la définition du profil clinique du composé, Pour les protéines la relation structure-fonction est souvent inconnue, ou au mieux partiellement connu. Ainsi dans la plupart des cas, l'impact des différences de structure moléculaire ne peut être prédit ;
- ✓ **Stabilité** : les protéines sont des molécules instables par nature, et peuvent structurellement être endommagées par la chaleur, le stockage prolongé, les dénaturants, les solvants organiques, l'oxygène, les changements de pH [34], ainsi que par les enzymes de tractus gastro-intestinal qui ont limité leur utilisation à la voie parentérale [36], ce qui abouti à une réduction ou une perte complète de l'activité biologique ;
- ✓ **Microhétérogénéité** : aucun produit protéique ne quittera la cellule de production et le processus de fabrication, comme prévu théoriquement basée sur la seule séquence codante d'ADN. Les protéines sont modifiées à la fois biologiquement par la cellule de production : par exemple, par glycosylation, acylation,

sulfatation, phosphorylation, et la protéolyse. Ainsi que par les conditions de traitement, par exemple par l'oxydation, déamidation, réaction avec des substances auxiliaires, dénaturation partielle et l'agrégation. Il a été estimé qu'une molécule d'immunoglobuline G, pourrait théoriquement exister sous forme de 108 espèces différentes [34]. Un autre exemple est celui des érythropoïétines recombinantes (époétines) qui diffèrent dans leur structure des glucides et dans le nombre de résidus de l'acide sialique [36]. La fig (1) montre l'hétérogénéité des époétines.

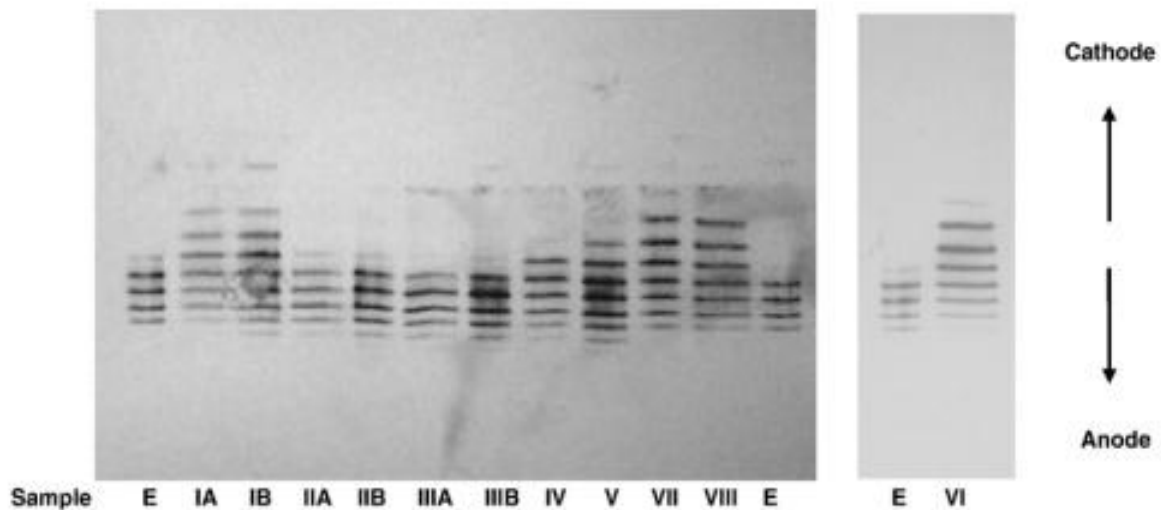


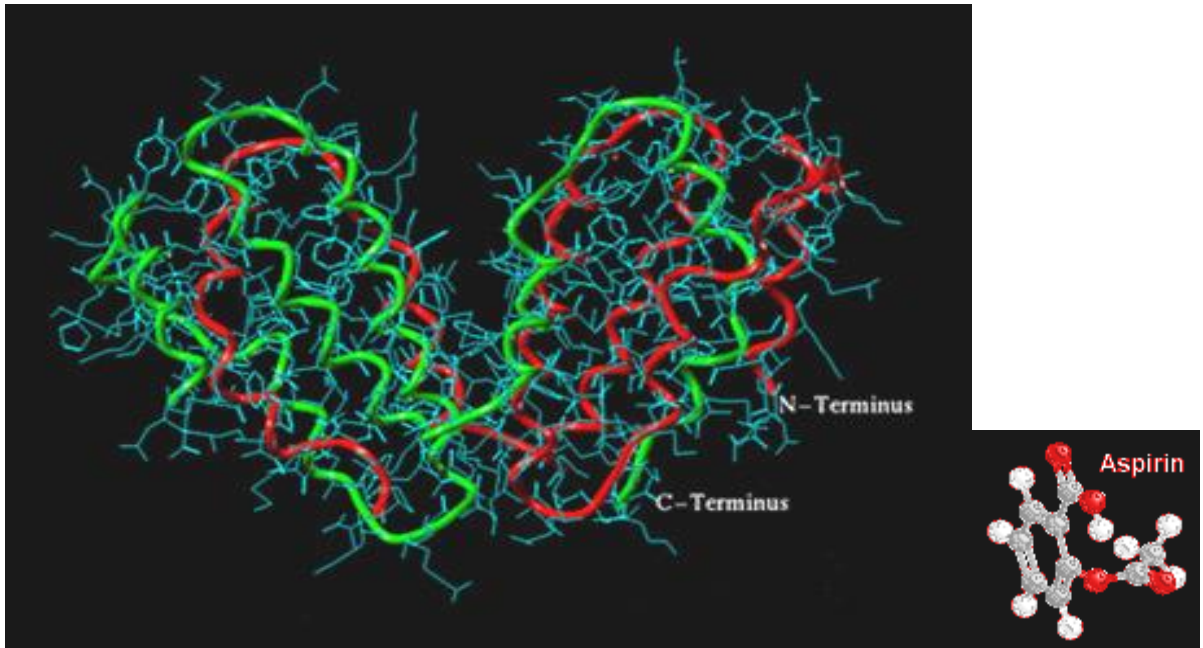
Fig 1 :l'hétérogénéité moléculaire entre les produits des époétines alfa disponibles fabriquées en Asie, en Inde et en Amérique du Sud. Échantillons IA, IB, IIA, IIB, III A et III B ont été obtenus de Corée; échantillons IV et V ont été obtenues à partir de l'Argentine, l'échantillon VI a été obtenu de l'Inde, et des échantillons VII et VIII ont été obtenues de la Chine. E échantillon de contrôle de l'époétine alfa ; [39].

Le développement des biosimilaires est nettement plus complexe que celui des drogues synthétiques génériques, ce qui rend impossible de produire une copie exacte de la protéine d'origine. De légères différences dans le produit (y compris la formulation et conditionnement) peuvent avoir des conséquences graves pour le patient [40].

Le tableau I résume en sorte les différences entre les biosimilaires et les génériques :

Tableau I : Biosimilaire versus Générique [41].

Propriétés	Médicament chimique	Médicament biotechnologique
Synthèse	Chimique.	Biotechnologique.
Poids moléculaire	Bas (50-500 Daltons).	Elevé (>1'000-300'000 Daltons).
Structure	Simple, caractérisation complète.	Complexe, caractérisation incomplète.
Liaison	Stable entre différentes atomes.	Protéines présentant des liaisons stables et instables
Stabilité à température ambiante	Généralement bonne.	Souvent problématique.
Administration	Orale ou parentérale.	Parentérale.
Etudes exigées pour l'AMM	Etudes de bioéquivalence.	Phase I (pharmacocinétique , pharmacodynamie, bioéquivalence) Phase III (essais cliniques) Pharmacovigilance.
Durée du développement	Environ .3 ans.	Env.6 à 9 ans.



Interféron Beta PM 19000 D

Aspirin: PM 180D

Fig 2 : structure en trois dimensions de l'Interféron Béta et de l'acide Acétylsalicylique (Aspirine) montrant la complexité structurale des médicaments biotechnologiques [42].

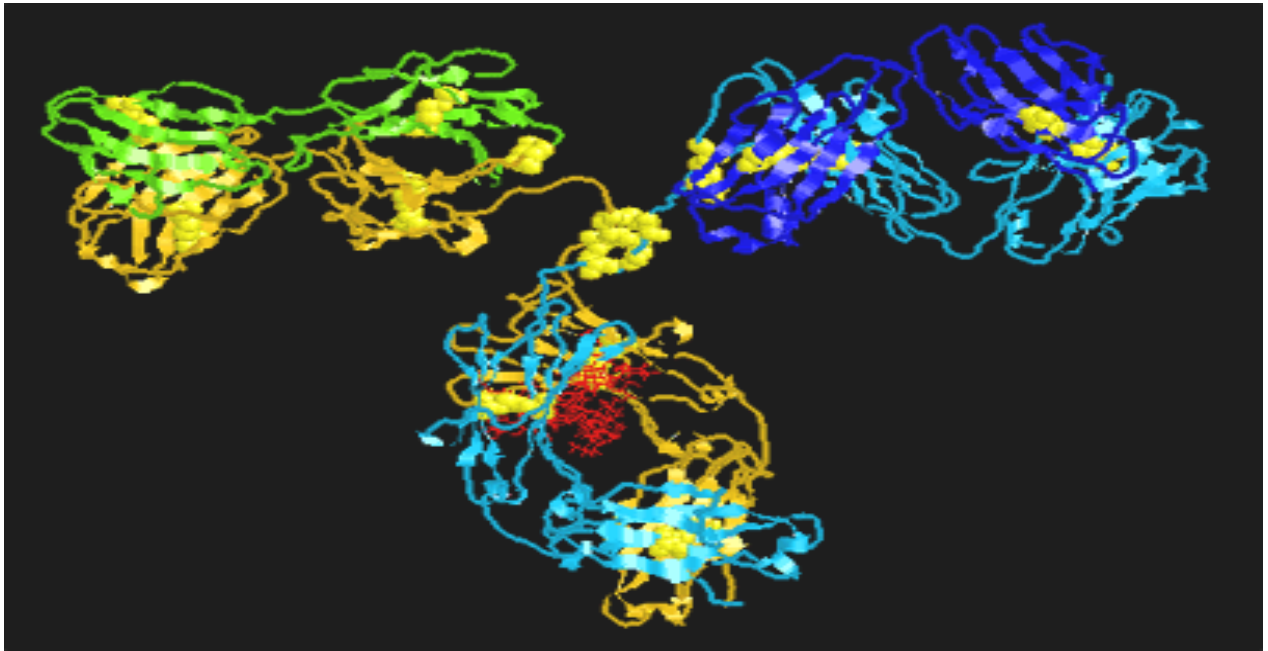


Fig 3 : Structure de l'Anticorps IgG: chaînes légères en vert et bleu foncé, les chaînes lourdes en bleu clair et orange foncé, ponts disulfures en jaune, les glucides en fil de couleur rouge [43].

2. L'importance du processus de fabrication :

Les médicaments biotechnologiques contiennent des protéines provenant de la technologie de l'ADN et des techniques d'hybridomes [44]. Ces protéines sont produites par des cellules vivantes, tels que des bactéries, des levures, des plantes, ou des cellules de mammifères, utilisées comme "usine de fabrication" [34]. Leur grande taille et leur structure complexe nécessite pour leur production d'impliquer une fabrication complexe et un processus de contrôle qualité qui sont très sensibles aux modifications au cours et au-delà du processus de production (résumé dans la Fig. 4) [40].

Le développement et la fabrication des produits à base de protéines recombinantes comprennent :

- ✓ Le clonage de la séquence codante d'ADN dans un ADN vecteur approprié ;
- ✓ Le transfert de ce vecteur dans une cellule hôte;
- ✓ Dépistage ou screening de la cellule qui forme le produit dans la qualité souhaitée et la quantité requise;
- ✓ Sous-clonage et développement de cette cellule en se basant sur le rendement d'expression, et les propriétés de croissance, etc, en une banque de cellules mères et de travail respectivement, à partir de laquelle tous les cycles de production qui suivent seront effectués;
- ✓ Croissance de la cellule recombinante dans les vaisseaux du bioréacteur de grande taille en fonction des besoins d'approvisionnement;
- ✓ La purification de la protéine cible en utilisant un processus à multi-étapes en aval de la fabrication;
- ✓ L'introduction dans une formulation et l'élaboration d'un dispositif approprié pour le transport, le stockage et d'utilisation pour les patients [34].

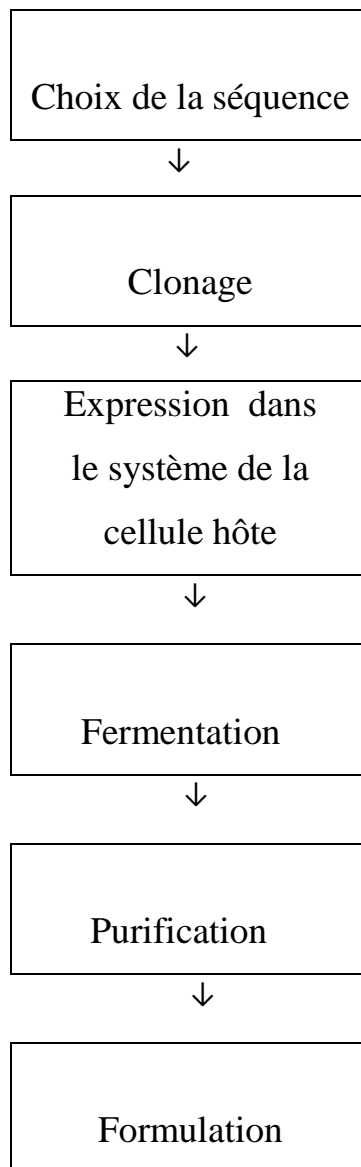


Fig 4 : Résumé des étapes principales de production des biopharmaceutiques [45].

L'ensemble du processus doit être exécuté dans des conditions strictement contrôlées, conditions validées dans des systèmes fermés afin d'assurer la cohérence et éviter toute contamination, en conformité avec les exigences des bonnes pratiques de fabrication(BPF).

Un deuxième fabricant visant à dupliquer un produit protéique indépendamment, doit courir à travers une procédure analogue à celle ci-dessus, mais ne sera pas en mesure de le reproduire de manière identique à moins qu'il n'ait accès au matériel de l'innovateur (comme les banques de cellules) et de l'information (procédures opérationnelles standards). Particulièrement, le transfert du l'ADN vecteur dans la cellule hôte représente un événement unique qui ne peut être reproduit d'une manière identique, le résultat serait une lignée cellulaire de fabrication avec des propriétés différentes. Les conditions utilisées pour la fermentation des cellules vont dépendre des propriétés de la banque de cellules mères et ne peuvent donc pas être identiques pour un procédé de fabrication seconde. En outre, les détails en amont et en aval de fabrication, les méthodes et les critères retenus pour les analyses en cours de fabrication ne sont pas dans le domaine public et ne sont donc pas connues du second fabricant indépendant.

Le motif et la variabilité de la microhétérogénéité des protéines dépendront de la manière dont la protéine est fabriquée. Toutes les variations n'auront pas une incidence sur la sécurité clinique et le profil d'efficacité, mais puisque seul un nombre limité de caractéristiques peuvent être évaluées analytiquement, on ne peut assumer à priori que les protéines qui sont fabriquées par des procédés différents ont des propriétés identiques. Il convient de souligner que des variations d'un lot à un autre lot sont inévitables, même si elles sont bien contrôlées, conformément à des procédures de fabrication des protéines et qui sont acceptables dans les limites définies par les spécifications, mais habituellement, elles sont beaucoup plus petites que les différences entre les produits fabriqués par des procédés de fabrication totalement différents[34].

Tout changement dans le processus de fabrication (fig.5) peut avoir des effets profonds sur l'activité biologique et l'innocuité du produit final. Un exemple en est la modification des caractéristiques de glycosylation de la protéine. En fait les protéines dans les cellules de levure contiennent des niveaux élevés de groupes de sucre de type mannose, les rendant plus vulnérables à la dégradation et réduisent ainsi leur demi-vie. Chaque étape du processus de production est un domaine de recherche et d'enquêtes intensives, du choix du vecteur d'expression, des lignées cellulaires hôtes, protocoles de purification, les évaluations de contrôle de la qualité, en passant par la formulation du produit final [40].

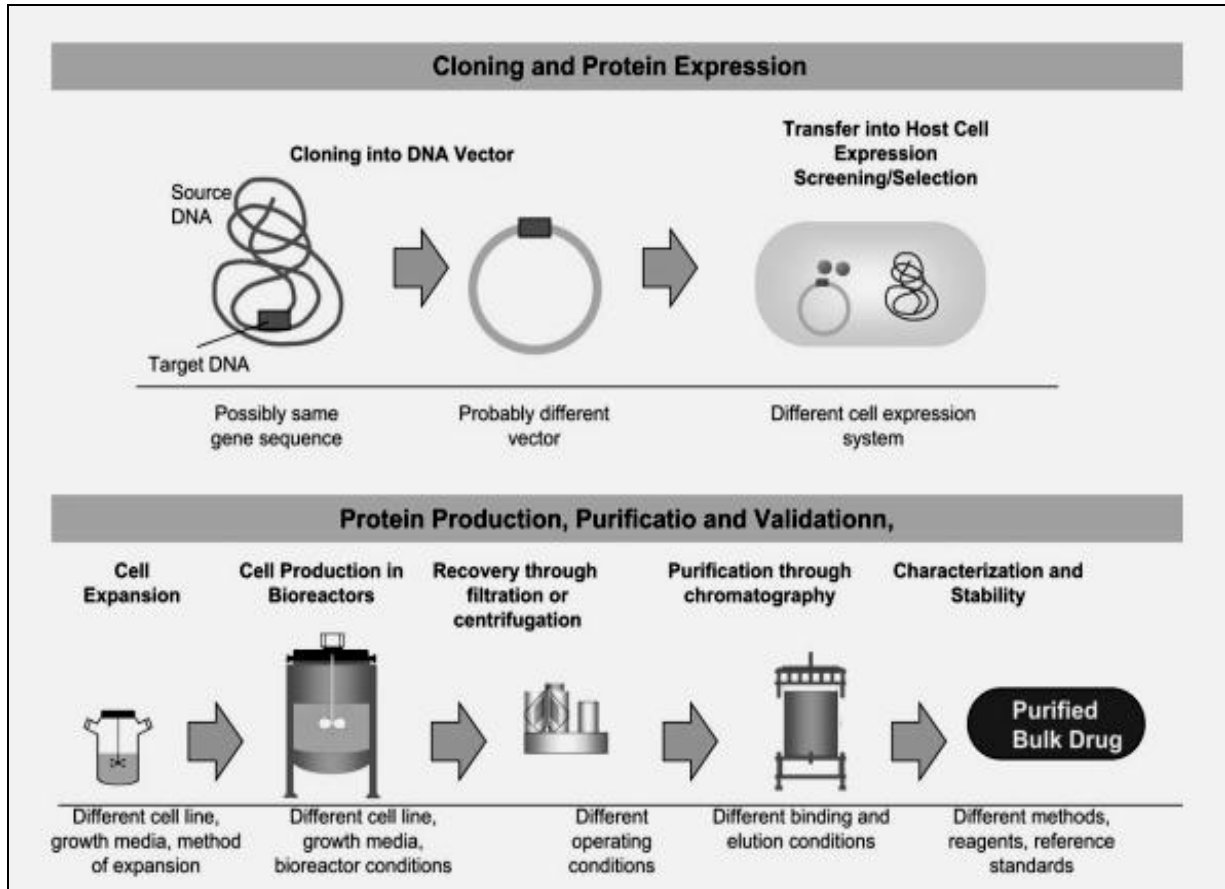


Fig 5: Processus de production de protéines recombinantes: les sources de variation entre les fabricants [46].

Un certain nombre de cellules hôtes peuvent être utilisées, mais elles appartiennent généralement à l'une des cinq catégories: les plantes, bactéries, levures, insectes et mammifères. Selon le type de produit désiré [47.48], les cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) sont devenues des cellules hôtes standards de mammifères utilisées pour la production de protéines recombinantes, bien que le myélome de souris (NS0), les reins de bébé hamster (BHK), le rein embryonnaire humain (HEK-293) ou les cellules dérivées de la rétine humaine (PER-C6) sont toutes des alternatives. Toutes ces lignées cellulaires ont été adaptées à croître dans les cultures de cellules en suspension et sont bien adaptées à grande échelle dans les réservoirs agités des bioréacteurs. L'avantage de cellules CHO et l'ONS, c'est qu'il ya des plates formes technologiques bien caractérisées qui permettent le transfert de l'ADN vecteur dans la cellule, l'amplification et la sélection des bons clones producteurs. En fait les cellules animales sont utilisées en raison de leurs capacités d'ajouter des hydrates de carbone (glycanes) aux protéines synthétisées [49]. Et c'est le cas des anticorps monoclonaux(AcM) sous forme d'IgG dont la production dans des bactéries n'est toujours pas maîtrisée, car cette expression ne permet pas l'obtention de molécules ayant des propriétés fonctionnelles correctes du fait de l'absence de la N-glycosylation [50] (Tableau II).

Tableau II : Caractéristiques différentes des protéines selon les cellules hôtes [51].

Protein feature	Prokaryotic	Eukaryotic	Eukaryotic
	Bacteria	Yeast	Mammalian cells
Concentration	High	High	Low
Molecular weight	Low	High	High
S-S bridges	Limitation	No limitation	No limitation
Secretion	No	Yes/No	Yes
Aggregation state	Inclusion body	Singular, native	Singular, native
Folding	Misfoldiing	Correct folding	Correct folding
Glycosylation	No	Possible	Possible
Retrovirus	No	No	Possible
Pyrogen	Possible	No	No

Le processus de développement des cultures cellulaires, établit les milieux nutritifs appropriés et les conditions physiologiques spécifiques pour la croissance cellulaire notamment les niveaux de l'O₂, du CO₂ et le pH de milieu, ainsi que les manipulations nécessaires pour atteindre des niveaux élevés de production de protéines.

La culture cellulaire à l'amont du processus de fabrication présente la protéine exprimée à l'aval du processus, pour une transformation ultérieure en une substance pure et active (fig.6), Cette transformation en aval est généralement composée d'une étape de récolte qui sépare les cellules de la protéine produite, ainsi qu'un certain nombre d'étapes de séparation ultérieures qui épurent le produit protéique des impuretés restantes de la culture cellulaire [52]. Une fois que la protéine est récupérée à partir de sa source productrice et puis concentrée, elle doit être purifiée pour atteindre l'homogénéité. En d'autres termes, tous les contaminants protéiques et d'autres contaminants potentiels d'importance médicale potentielle doivent être supprimés. La purification est généralement réalisée par chromatographie sur colonne. Le mélange des protéines est appliqué dans la colonne (généralement) dans des conditions qui favorisent la rétention sélective de la protéine cible. Idéalement, cette protéine cible devrait être la seule retenue sur la colonne, mais cela est rarement atteint dans la pratique. Après l'application, la colonne est lavée (irriguée) par la phase mobile, afin de débusquer tous les matériaux non consolidés. La composition de la phase mobile est alors modifiée afin de faciliter la désorption de la protéine liée. Les fractions d'élution sont recueillies dans des éprouvettes, qui sont ensuite analysées à la fois pour les protéines totales et pour la protéine cible. Les fractions contenant la protéine cible sont ensuite mises en commun et soumises à la prochaine étape dans le processus de purification.

Différentes techniques chromatographiques ont été développées qui séparent les protéines les unes des autres en se basant sur leurs différences en terme de propriétés protéiques spécifiques (Tableau III). L'utilisation de l'une de ces méthodes pour exploiter la spécificité moléculaire se traduit généralement par une augmentation spectaculaire de la pureté de la protéine cible. Une combinaison de méthodes peut être employée pour produire des préparations de protéines hautement purifiées [24].

Tableau III : Les techniques chromatographiques les plus couramment utilisés dans les protocoles de purification des protéines. La base de la séparation est inscrite dans chaque cas [24].

Technique	Base de la séparation
Chromatographie échangeuse d'ions	Les différences de charge de surface des protéines à un pH donné.
Chromatographie de filtration sur gel	Différences de masse / forme de protéines différentes.
Chromatographie d'affinité	Biospécifiques basée sur l'interaction entre une protéine et un ligand approprié
Chromatographie d'interactions Hydrophobes	Les différences dans l'hydrophobie de surface des protéines
Chromatofocusing	Sépare des protéines sur la base de leurs points isoélectrique.
Chromatographie à l' Hydroxyapatite	Interactions complexes entre les protéines et le phosphate du calcium de milieu, (mal élucidé).

L'équipe de développement du processus évalue une large gamme de technologies de séparation et de conditions expérimentales afin de déterminer les conditions optimales pour la séparation du produit protéique des impuretés

provenant du processus pour s'assurer que tous les produits fabriqués selon le procédé répondent aux spécifications prédéterminées de la qualité.

La définition de la formulation dans laquelle la protéine est livrée est d'une haute priorité dans la plupart des projets de développement des processus [52], car les effets de dégradations peuvent être très complexes : perte de l'activité biologique, changements de la pharmacocinétique, de la pharmacodynamique, de la toxicité, de la biodistribution, des voies d'élimination, de l'antigénécité, et de l'immunogénécité, etc. Mais il ya des modifications dites non protéiques que la formulation doit protéger et c'est le cas de la glycosylation qui contrôle la demi-vie, l'immunogénécité et le mécanisme d'élimination de médicament, et le cas de la phosphorylation qui contribue dans de nombreux cas à l'activité biologique et à la spécificité de l'action [25].

Les solutions chimiques sont évaluées pour leur capacité à maintenir le biopharmaceutique stable et intact, et la protéine biologiquement active pour la durée de vie souhaitée [52]. Notamment l'utilisation par exemple des agents tensio-actifs pour prévenir / réduire l'agrégation, ou l'utilisation des antioxydants, tels que l'acide ascorbique pour ralentir l'oxydation des protéines [25]. Les produits biopharmaceutiques sont généralement relativement fragiles à température ambiante et nécessitent une chaîne du froid pour le transport et le stockage. Des études de stabilité à long terme (plusieurs années) sont effectuées sur la protéine en utilisant une gamme de températures suivie par la caractérisation détaillée pour détecter tout changement dans la structure chimique ou dans l'activité biologique [52].

Tout le processus est accompagné par des outils sophistiqués d'analyse qui sont capables de faire une caractérisation biochimique approfondie de produit

protéique. Par exemple, la glycosylation, qui est souvent considérée comme un attribut de qualité critique, qui peut être caractérisée par un certain nombre d'outils orthogonaux, comme l'analyse de composition en monosaccharides, profil oligosaccharidique, électrophorèse capillaire, la chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS), et la matrice assistée par laser désorption/ionisation-temps de vol (MALDI-TOF) MS. Cela permet une comparaison approfondie des caractéristiques biochimiques du produit biosimilaire avec celle du produit de référence [53].

En raison de cette énorme complexité des molécules et des procédés de fabrication, les fabricants de biosimilaires ont souvent de grandes difficultés ou sont même confrontés à l'impossibilité de produire des molécules réellement identiques à la substance originale. On peut par conséquent dire que, dans la fabrication des biosimilaires, «le produit, c'est le procédé!»[54].

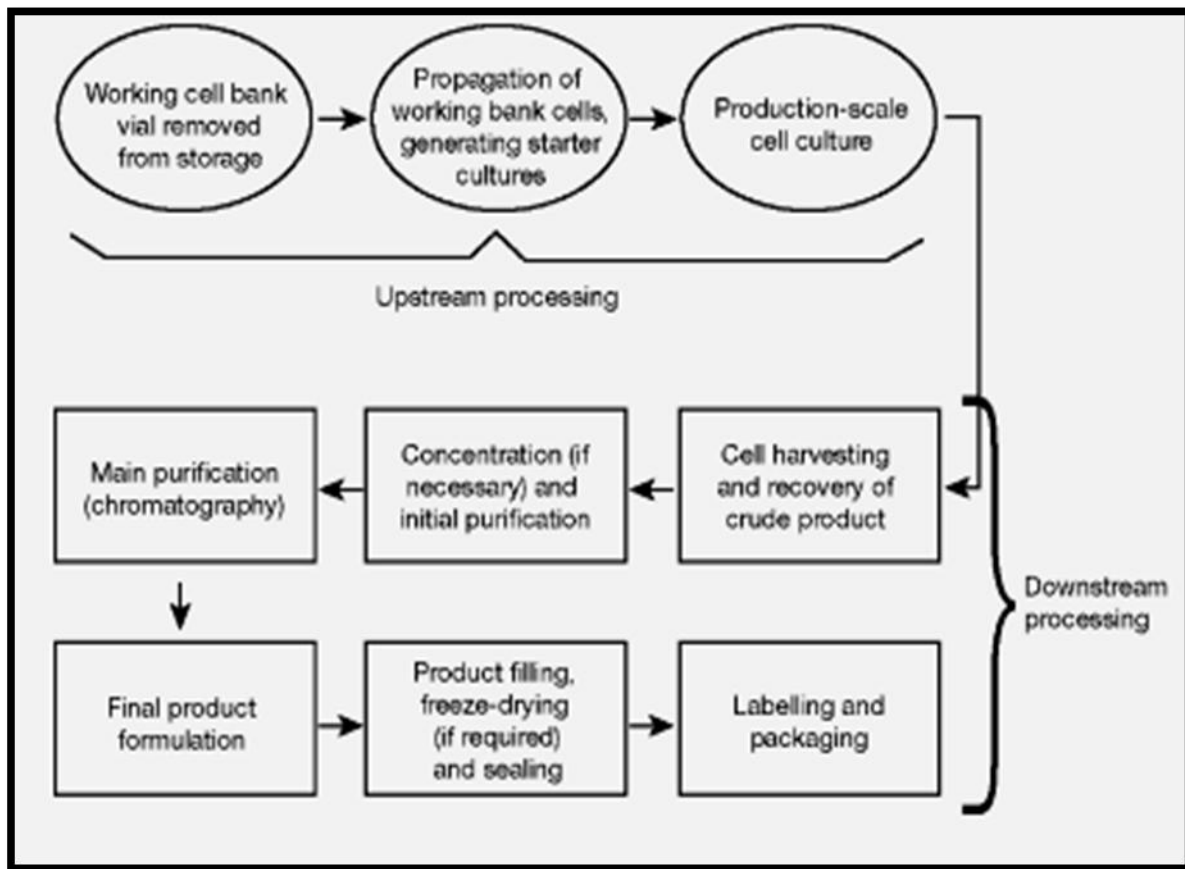


Fig .6 : vue générale de processus de production des biopharmaceutiques [54].

III.STATUT LEGAL ET REGLEMENTAIRE :

Il a été reconnu depuis longtemps par les autorités de réglementation que des différences dans le processus de fabrication de produits biopharmaceutiques conduiront nécessairement à des différences dans les caractéristiques des produits qui ne peuvent être entièrement évaluées par la caractérisation analytique. Par conséquent, non seulement les essais physico-biologiques, mais aussi le processus de fabrication assure une part dans la détermination de la qualité du produit (le processus est égal au produit), soulignant l'importance du contrôle des processus, et la validation paramétrique. En conséquence, les protéines thérapeutiques obtenues par un processus de production indépendant ne

peuvent jamais être identiques, mais au mieux, être "similaire ", c'est à dire possédant la même sécurité clinique, même profil d'efficacité à défaut de ne pas être "la même" molécule [34].

L'industrie pharmaceutique en collaboration avec les organismes de réglementation des médicaments tentent de trouver un cadre réglementaire qui servira de base pour juger de l'efficacité et l'innocuité des biosimilaires. Il ya, bien sûr, d'importantes différences d'opinion entre les fabricants de produits d'origine et des fabricants potentiels des biosimilaires sur la façon dont les biosimilaires doivent être réglementés et surveillés. Les biosimilaires ne sont pas des copies exactes de leurs produits de référence, leur sécurité, activité et efficacité doivent être entièrement validées avant leur mise sur le marché [55].

Un processus juridique et réglementaire permettant l'approbation allégée des produits biosimilaires doit assurer un équilibre approprié entre la nécessaire protection de l'innovateur et l'accès au marché de la concurrence, donc l'accessibilité au produit. Ainsi, le processus d'approbation des biosimilaires doit garantir que les mêmes normes importantes et les exigences rigoureuses de qualité, innocuité et efficacité sont assurées comme pour les médicaments innovants(de référence). La « voie des génériques » applicable aux médicaments contenant de petites molécules conventionnelles, ne convient pas aux biopharmaceutiques. Des voies règlementaires spécifiques à l'autorisation des médicaments biosimilaires ont été déjà adoptées dans certaines régions du monde [34].

L'Agence Européenne d'Evaluation des Médicaments (EMA) ouvre la voie en établissant des lignes directrices de réglementation des produits biosimilaires. Son homologue américaine, la Food and Drug Administration

(FDA), n'a pas encore établi son propre ensemble de règles. Les directives de l'EMA sur les produits biosimilaires ont considéré les biosimilaires comme des entités totalement différentes de leurs produits d'origine et ont souligné l'importance du processus de fabrication de produits biopharmaceutiques. En Octobre 2005, l'EMA a reconnu la complexité des produits biopharmaceutiques en publiant un document indiquant que les biosimilaires ne sont pas des médicaments génériques et devraient être soumis à des tests rigoureux avant d'obtenir l'autorisation de mise sur le marché [40].

1. En Europe :

L'Union Européenne est la première région au niveau mondial qui a introduit un cadre réglementaire particulier pour les biosimilaires, élaboré par le Comité de l'EMA pour les médicaments à usage humain (CHMP) [34], (fig .7). La directive européenne 2001/83/CE, telle que modifiée par la directive 2003/63/CE et la directive 2004/27/CE, définit le processus réglementaire pour les produits biosimilaires et fixe les lignes directrices spécifiques [56]. Elle se compose d'une ligne directrice générale, d'une ligne directrice sur les questions de qualité, d'une ligne directrice sur les questions non cliniques et cliniques, ainsi qu'une série spécifique de lignes directrices annexes. Elles décrivent les exigences non-cliniques et cliniques pour des classes spécifiques de nouveaux produits, elles ont été adoptées pour l'insuline humaine, la somatropine, le G-CSF, et l'érythropoïétine [34], Des lignes directrices pour l'héparine à bas poids moléculaire et l'interféron alfa, viennent d'être adoptées, alors que des lignes directrices pour l'interféron bêta, et l'hormone stimulant les follicules ovariens (FSH), sont à l'étude (*concept paper*), la ligne directrice de l'érythropoïétine est révisée et adoptée. La directive comprend aussi une ligne

directrice sur l'évaluation de l'immunogénicité des protéines thérapeutique aussi adoptée, et des lignes directrices récentes qui sont à l'étude, sur l'évaluation de l'immunogénicité des anticorps monoclonaux, et sur les biosimilaires contenant des anticorps monoclonaux [57].

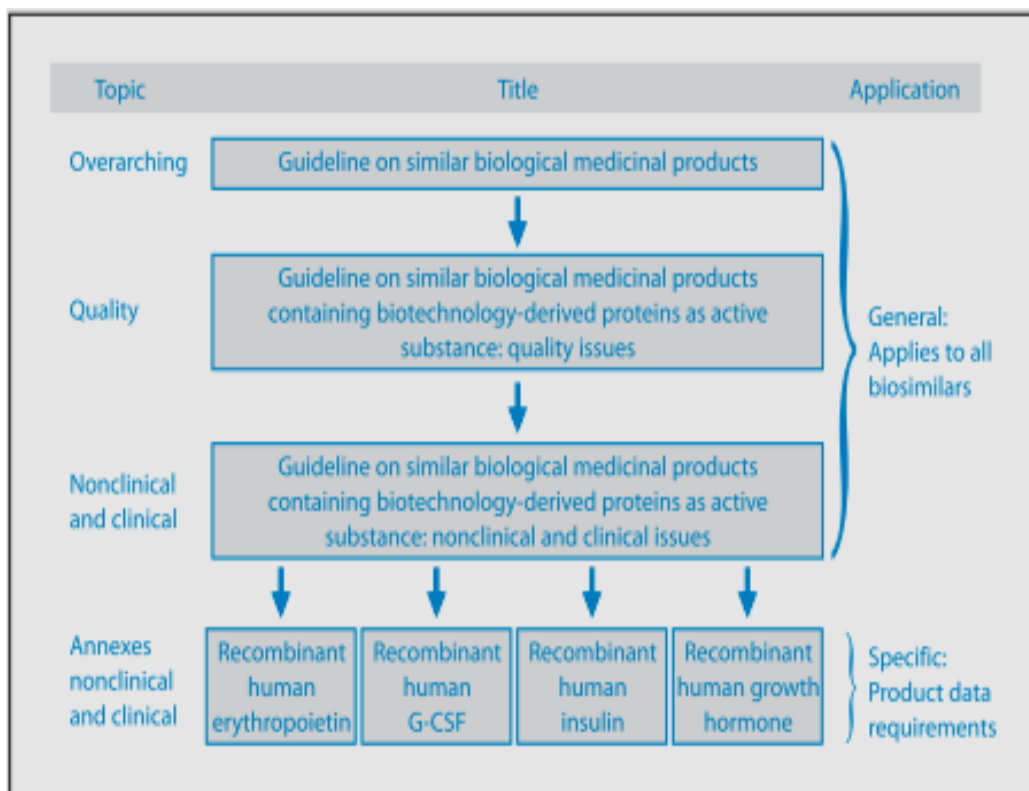


Fig .7 : Vue d'ensemble des directives de l'EMA sur les biosimilaires [36].

Les produits biosimilaires seront approuvés s'ils ont un produit de référence approuvé pour lequel la période de protection des données a expiré. En plus des données pharmaceutiques, chimiques et biologiques normalement requises pour une demande de médicaments génériques, les demandes d'autorisation de vente des produits biosimilaires, exigent des données supplémentaires toxicologiques et d'autres données pré-cliniques et cliniques. L'objectif sera de démontrer que le produit biosimilaire est similaire au produit

de référence en termes de qualité, d'innocuité et d'efficacité. Les produits seront traités au cas par cas, ce qui reflète la complexité et la diversité des produits en cours d'examen.

Les directives de l'EMA défendent les essais précliniques et cliniques des biosimilaires pour démontrer l'innocuité et l'efficacité avant l'autorisation de mise sur le marché, suivi d'une pharmacovigilance adaptée pour surveiller toute immunogénicité potentielle. Ces directives couvrent un large éventail de questions, notamment la fabrication, la mesure de la comparabilité, les analyses physico-chimiques et biologiques et les exigences d'essai clinique [58].

Brièvement le contenu des lignes directrices de l'EMA comprend :

- ✓ *La ligne directrice sur les médicaments biologiques similaires*, qui est entrée en vigueur en Octobre 2005 et qui a pour but d'introduire la notion de produits biologiques similaires, exposant les principes fondamentaux à appliquer et qui offre aux demandeurs un « guide de l'utilisateur » indiquant où trouver des informations scientifiques pertinentes sur les différentes lignes directrices du CHMP, afin de justifier la revendication d'une similitude [59].
- ✓ *La ligne directrice sur les médicaments biologiques similaires contenant des protéines dérivées de la biotechnologie en tant que substance active: questions de qualité* qui est entrée en vigueur en Juin 2006. L'objectif de ce document est de «fixer les exigences de qualité pour un médicament biologique se revendiquant d'être semblable à un autre déjà commercialisé». Fait important, cette directive porte sur les exigences concernant les procédés de fabrication, les méthodes d'analyse pour évaluer la comparabilité, les facteurs à considérer lors du choix d'un

produit de référence et la caractérisation physico-chimique et biologique de médicament biosimilaire.

- ✓ ***La ligne directrice sur les médicaments biologiques similaires contenant des protéines dérivées de la biotechnologie en tant que substance active: questions de non-cliniques et cliniques*** qui est également entrée en vigueur en Juin 2006. Cette ligne directrice «fixe les exigences cliniques et non cliniques pour un médicament biologique se revendiquant d'être semblable à un autre déjà commercialisé». La section non-clinique traite l'évaluation pharmaco-toxicologique. La section clinique porte sur les exigences en matière de pharmacocinétique, pharmacodynamie, études d'efficacité et de sécurité, en mettant l'accent sur l'évaluation de l'immunogénicité du médicament biologique similaire.
- ✓ ***Les Lignes directrices sur l'évaluation de l'immunogénicité des protéines thérapeutiques dérivées de la biotechnologie*** qui est entrée en vigueur en Avril 2008. Ce guide fournit un aperçu général des questions de l'immunogénicité auxquelles les entreprises biopharmaceutiques doivent répondre de manière adéquate pour l'approbation d'un produit biosimilaire ou lorsqu'un changement de fabrication se produit. La ligne directrice traite les facteurs qui pourraient influencer l'immunogénicité et les conséquences potentielles de l'immunogénicité, le développement, la conception et l'interprétation des essais non-cliniques et cliniques afin d'évaluer le pouvoir immunogène d'un produit et sa comparabilité à d'autres produits, et la mise en œuvre d'un plan de gestion des risques. Un bon nombre de concepts présentés dans la ligne directrice devra probablement être adapté au cas par cas [58].

- ✓ Six directives spécifiques aux produits ont été formulées et adoptées pour le développement de produits biosimilaires contenant de l'EPO recombinante, la somatotropine recombinante, l'insuline recombinante humaine, le facteur recombinant stimulant les colonies de granulocytes humains, l'interféron-alpha recombinant et l'héparine à bas poids moléculaire recombinante, d'autres directives sont à l'étude pour l'interféron-béta recombinant et la FSH recombinante [57]. Ces documents énoncent les données pré-cliniques et cliniques conditionnant l'autorisation de commercialisation, tout en décrivant la taille des essais nécessaires et les meilleures orientations pour démontrer l'équivalence pour chaque produit, par comparaison avec un produit de référence [58].

Un exemple de ligne directrice spécifique est l'EMEA/CHMP/94526/05: annexe de la directive sur les biosimilaires contenant des protéines dérivées de la biotechnologie en tant que Substances actives: questions de non-cliniques et cliniques, orientations sur les biosimilaires contenant EPO recombinante. Cette ligne directrice est entrée en vigueur à partir de Juillet 2006 et « elle fixe les exigences non cliniques et cliniques pour les médicaments contenant l'EPO prétendant être semblables à un autre déjà commercialisé ». Les exigences réglementaires sont plus strictes pour l'EPO que pour les autres protéines recombinantes, ce qui reflète sa plus grande complexité moléculaire et son histoire clinique (à savoir les anticorps médiés par l'érythroblastopénie). L'efficacité thérapeutique équivalente au produit de référence doit être démontrée dans au moins deux essais cliniques randomisés, sur groupes parallèles, qui sont de préférence en double aveugle. Le document indique également que les patients souffrant d'anémie rénale seront la meilleure population de l'étude et ça,

après une phase initiale d'augmentation de la posologie (titration), la phase comparative doit être d'au moins 12 semaines, suivie par une étude de maintien d'au moins 3 mois. L'équivalence thérapeutique doit être démontrée à la fois chez des patients atteints d'une maladie rénale chronique en deux situations avant la dialyse et après l'hémodialyse, et à la fois pour les deux voies d'administration intraveineuse et sous-cutanée. Les essais cliniques doivent associer au moins 300 patients, et au moins 12 mois de données d'immunogénicité doivent être fournis [58].

L'EMA insiste par le biais de sa directive que les médicaments biotechnologiques ne peuvent pas être simplement fabriqués comme les médicaments chimiques conventionnels. Toutefois, les lignes directrices acceptent des différences mineures dans la substance active, tels que la variabilité dans les modifications post-traductionnelles. Cette reconnaissance est essentielle à l'égard de l'innocuité des nouveaux produits biotechnologiques qui seront approuvés dans un proche avenir. L'autre partie importante des lignes directrices indique que les fabricants des biosimilaires doivent identifier un produit de référence unique et effectuer des tests pour démontrer la similarité biophysique. Il est également obligatoire pour le fabricant de fournir des quantités suffisantes de données non-cliniques (des études pharmacodynamiques et toxicologiques in vitro et in vivo) et cliniques visant à démontrer la similarité clinique pour le médicament de référence[36].

Cette directive (2004/27/EC) indique que les études de comparabilité entre le biosimilaire et le médicament de référence autorisé dans la Communauté devront être réalisées, mais elle n'aborde pas les conditions pour chaque test. Ces études devraient être menées à différents niveaux :

- ✓ Equivalence physico-chimiques ;
- ✓ Equivalence biologiques ;
- ✓ Equivalence pré-clinique ;
- ✓ Equivalence Clinique [60].

Différents tests in vitro sont actuellement utilisés pour comparer les aspects structurels des biosimilaires avec leurs molécules d'origine, y compris les évaluations de la séquence primaire d'acides aminés, la charge et des propriétés hydrophobes. Ainsi la détermination de la structure d'ordre supérieur est réalisée en utilisant la résonance magnétique nucléaire ou la spectroscopie de masse, et les prévisions d'immunoréactivité font appel à des épreuves basées sur des anticorps conformationnels-dépendants. Toutefois, les tests in vitro ne peuvent pas prédire l'activité biologique in vivo. En dépit des similitudes de taille et de structure, on peut avoir des différences significatives de l'activité biologique. En outre, l'activité biologique in vivo peut également être affectée par la formulation du produit et l'emballage, en plus des traitements que peut subir la chaîne du froid, car ces paramètres peuvent influencer la présence d'impuretés et d'agrégats de protéines. En outre, l'activité biologique est difficile à évaluer de manière adéquate d'autant plus que (le cas échéant) les modèles d'animaux sont capables de fournir des données qui peuvent être extrapolées à une prévision précise de l'activité biologique chez l'homme. En définitive, les essais cliniques contrôlés demeurent le moyen le plus fiable pour démontrer la similitude entre un biosimilaires et le produit d'origine [55].

A fin de démontrer l'équivalence précliniques, les recommandations de l'EMA imposent que les études non-cliniques comparant le biosimilaire au produit de référence, puissent détecter des différences mineures entre les deux

produits. De ce fait, la directive encourage les fabricants à utiliser des technologies de pointe (tests de liaison en temps réel, analyse d'expression des gènes par puce à ADN). Des études *in vitro*, comme des tests de liaison ligand-récepteur ou des tests basés sur l'utilisation de lignées cellulaires, doivent être réalisées pour établir la comparabilité de la réactivité du biosimilaire par rapport au produit de référence. En outre, des études *in vivo* menées chez l'animal doivent être effectuées pour analyser l'activité pharmacodynamique appropriée à l'application clinique et la toxicité non-clinique grâce à au moins une étude de toxicité à doses répétées et des mesures de toxico-cinétique. Ces dernières doivent comporter la détermination du titre en anticorps, de la réactivité croisée et de la capacité de neutralisation. Enfin, s'il existe des problèmes particuliers de tolérance, ils doivent être évalués dans la même étude de doses répétées. Pour les questions cliniques la démonstration de la comparabilité du biosimilaire est basée sur des études pharmacocinétiques et pharmacodynamiques puis des essais cliniques d'efficacité et de sécurité, comparant toujours le biosimilaire au biomédicament de référence ces études peuvent être séparées ou combinées. Concernant les études pharmacocinétiques comparatives, elles doivent d'abord tenir compte des recommandations sur l'analyse pharmacocinétique des protéines thérapeutiques. Ensuite, outre des différences dans les paramètres de biodisponibilité, il faut qu'elles puissent détecter des différences dans les caractéristiques d'élimination entre le biosimilaire et le produit de référence, comme la clairance et la demi-vie d'élimination. Concernant les études pharmacodynamiques, les effets du biosimilaire et du biomédicament de référence doivent être comparés dans une population où des différences potentielles entre les deux peuvent être décelées [61]. Toutefois, ces essais

peuvent fréquemment être faibles pour détecter de rares complications iatrogènes [55].

Par ailleurs, les recommandations de l'EMA insistent sur la sécurité du biosimilaire liée au potentiel immunogénique propre aux protéines recombinantes. En effet, elles demandent que le profil de sécurité du biosimilaire soit comparé à celui du biomédicament princeps et que la collecte des données de sécurité soit poursuivie après l'enregistrement, comme pour tout nouveau biomédicament, avec la mise en place d'un système de pharmacovigilance qui tient compte des risques identifiés et potentiels. Dans le cadre de la pharmacovigilance post-marketing, mais aussi au cours du développement du biosimilaire, elles demandent d'apporter une vigilance particulière à l'immunogénicité du produit, comme c'est le cas pour un biomédicament innovateur. Les praticiens et autres professionnels de santé doivent donc être conscients que les biosimilaires ne sont pas de simples génériques des biomédicaments de référence puisqu'ils sont issus d'un procédé de fabrication spécifique et qu'ils ont été développés avec plus d'exigences qu'un médicament princeps [61].

Les directives de l'EMA précisent qu'il est peu probable que les attributs de qualité des produits biosimilaires et de référence soient identiques. Pour être acceptable les différences doivent être justifiées par le demandeur en matière de sécurité et d'efficacité du médicament [34]. Le biosimilaire est caractérisé par la composition moléculaire de son principe actif et par l'ensemble des impuretés liées au produit (related-products, dégradation-products, polymères, agrégats ...), à la cellule hôte et au procédé de fabrication (résines, infiltrats des colonnes de purification), Pour s'assurer que la structure moléculaire du principe actif présent dans le biosimilaire est comparable à celle du médicament de

référence, il faut généralement conduire des tests comparatifs appropriés sur le principe actif lui-même. Si le principe actif du médicament de référence est isolé par une méthode de préparation adaptée et validée, il doit être vérifié que la substance active isolée est représentative de la substance active du médicament comparateur et si elle est étudiée au sein du produit fini, car les excipients n'ont pas d'interférence, il n'est pas nécessaire de réaliser les études sur le principe actif isolé.

Concernant les profils de pureté et d'impureté du principe actif et du produit final, ils doivent être déterminés qualitativement et quantitativement. Ainsi les impuretés et substances liées au produit doivent être définies, toujours en utilisant des techniques de pointe. La comparaison entre biosimilaire et produit de référence concerne les voies de dégradation spécifiques et les modifications post-traductionnelles potentielles des protéines individuelles. Les études de vieillissement accéléré des deux produits peuvent aussi être utilisées pour comparer les profils de stabilité. Les impuretés liées au procédé (protéines des cellules hôtes, ADN cellulaire, réactifs, produits de dégradation) sont vraisemblablement différentes entre deux procédés de fabrication. La comparaison de ces impuretés doit être effectuée par des techniques analytiques de pointe et leur impact doit être confirmé par des études appropriées [37].

Toute différence observée dans la similarité de qualité du produit peut avoir un effet sur le nombre de données cliniques et non-cliniques nécessaires [37.34].

Par l'utilisation de ce cadre réglementaire, un certain nombre de produits biosimilaires ont déjà été agréés dans l'union européenne [34], somatropine

recombinante, EPO recombinante humaine et le filgrastim recombinant [62] (Tableau IV), et sont commercialisés dans plusieurs pays européens [34].

Tableau IV : Les biosimilaires approuvés dans l’Union Européenne [34].

Biosimilaire	compagnie	DCI	Produit de Référence	Date d’approbation
Omnitrope	Sandoz	Somatropin	Genotropin	12 Avr 2006
Valtropin	Biopartners	Somatropin	Humatrope	24 Avr, 2006
Binocrit	Sandoz	Epoetin alfa	Erypo/Eprex	28 Août, 2007
Epoetin alfa Hexal	Hexal	Epoetin alfa	Erypo/Eprex	28 Août, 2007
Abseamed	Medice	Epoetin alfa	Erypo/Eprex	28 Août, 2007
Silapo	Stada	Epoetin zeta	Erypo/Eprex	18 Déc, 2007
Retacrit	Hospira	Epoetin zeta	Erypo/Eprex	18 Déc, 2007
Ratiograstim	Ratiopharm	Filgrastim	Neupogen	15 Sept, 2008
Tevagrastim	Teva	Filgrastim	Neupogen	15 Sept, 2008
Biograstim	CT Arzneimittel	Filgrastim	Neupogen	15 Sept, 2008
Filgrastim ratiopharm	Ratiopharm	Filgrastim	Neupogen	15 Sept 2008
Zarzio	Sandoz	Filgrastim	Neupogen	6 Fèv 2009
Filgrastim Hexal	Hexal	Filgrastim	Neupogen	6 Fèv 2009

Toutefois l'EMA a rejeté en Juin 2006, l'Alpheon, une version biosimilaire de Roferon-A (IFN- α -2a), Les raisons incluaient la qualité et les différences cliniques entre l'Alpheon et le produit de référence, l'insuffisance des données sur la stabilité de la substance active, la validation insuffisante de processus pour le produit fini ainsi qu'une validation insuffisante des tests de l'immunogénicité. Un autre cas de rejet de biosimilaire concernait trois différentes formulations d'insuline humaine ayant Humulin comme produit de référence qui ont été retirées par Marvel en 2008. Les principales inquiétudes du CHMP étaient la comparabilité des insulines de Marvel et les insulines (Humulin) d'Eli Lilly qui n'avait pas été démontrée. La société postulante n'avait pas fourni suffisamment d'informations sur la façon dont la substance active ou les produits finis ont été fabriqués et les processus utilisés pour leur obtention, n'ont pas été validés.

Le tableau V énumère certains types de différences entre les biosimilaires qui ont été autorisés jusqu'à présent par le CHMP de l'EMA et les produits innovateurs. La liste comprend des cellules hôtes et des formulations complètement différentes, des différences dans le niveau d'impuretés et dans les types et les niveaux de la glycosylation. Ces variations ont le potentiel d'avoir un effet majeur sur l'efficacité et la sécurité clinique d'un produit. Cependant les études cliniques des biosimilaires testés jusqu'à présent, ont montré que pour les produits à l'étude, ces différences n'ont pas affecté l'efficacité ou influencé le niveau des réactions indésirables chez l'homme par rapport au produit de référence[62].

Tableau V : certaines différences de la qualité entre les biosimilaires et les produits de référence [62].

Different host cells	Different levels of impurities	Different formulation	Different glycosylation
Valtropin	Abseamed, Binocrit and Epoetin alfa Hexal	Retacrit and Silap	Abseamed, Binocrit and Epoetin alfa Hexal
	Zarzio and Filgrastim Hexal	Biograstim, Filgrastim, Ratiopharm, Ratiograstim and Tevagrastim	Retacrit and Silap
		Zarzio and Filgrastim Hexal	

2. Aux Etats Unis :

Aux États-Unis, les médicaments pharmaceutiques et les produits biologiques sont approuvés par la *Food and Drug Administration* (FDA) selon deux mécanismes de réglementation distincts:

- ✓ Les médicaments chimiques sont régis et approuvés par le *Center for Drug Evaluation and Research* (CDER). en vertu de l'article 505 de la Loi *Food, Drug, and Cosmetic* (FD&C Act).
- ✓ Les produits biologiques sont réglementés et autorisés par le *Center for Biologic Evaluation and Research* (CBER), en vertu de l'article 351 de la Loi *Public Health Service* (PHS Act).

La distinction entre ces deux mécanismes de régulation en matière de répartition des produits pharmaceutiques n'est pas absolue, car certains produits biologiques, y compris les hormones comme l'insuline, l'hormone de croissance humaine, ménotropines, et hyaluronidase, ont été longtemps régis par le CDER,

d'autres produits tels que les cytokines, les immunomodulateurs et les produits sanguins ont été réglementé par CBER, tandis que d'autres tels que les protéines recombinantes, les anticorps monoclonaux, et les hormones ont été réglementés comme des médicaments par CDER. En 2003, certains produits protéiques ont été transférés du CBER à CDER. Sans aucun changement concernant l'autorité réglementaire applicable qui convient, les produits biologiques qui avaient été transférés au CDER ont continués d'être régis par l'article 351 de la Loi sur PHS [63].

La FDA a souligné la nécessité de mettre en application de nouveaux règlements pour l'approbation abrégée et précoce des biosimilaires. Des réunions sur les considérations scientifiques pour cette nouvelle classe de produits se sont tenues en 2004 et 2005, aussi bien qu'un atelier à l'Académie des Sciences de New York en 2005. La FDA a admis cette dernière expérience considérable dans la révision et l'examen des produits protéiques et qu'elle a l'intention de préparer un document d'orientation largement applicable aux biosimilaires qui sera fondé sur une base scientifique, au cas par cas. Cependant, pour des raisons principalement historiques, les produits protéiques aux États-Unis sont autorisés dans les deux cadres juridiques cités la loi FD&C et la loi PHS.

La loi FD&C distingue des dispositions concernant: les produits génériques (l'article 505 (j)) et les applications allégées se fondant, dans une certaine mesure, sur les conclusions de l'agence concernant la sûreté et l'efficacité d'un produit approuvé (article 505(b)(2))[34]. Par contre l'article 351 de la Loi PHS n'a aucune disposition pour les applications allégées qui permettrait l'octroi de licences aux produits biosimilaires. La FDA a, cependant, l'autorité d'agir sur les molécules biologiques relativement simples et petites réglementées par le CDER sous la

section 505 du FD&C tant que les progrès en technologie ont permis d'évaluer avec un niveau élevé de confiance la similitude entre les biosimilaires et certains produits marqués [63]. Le produit Omnitrope (somatropin de Sandoz) a été approuvé par la FDA sur la base de l'article 505 (b) (2) , mais cette voie de normalisation ne peut pas être employée pour la plupart des futurs biosimilaires potentiels tels que des époétines ou des interférons. Ainsi aux États-Unis, actuellement il n'y a aucun cadre juridique qui réglemente l'approbation allégée pour les produits biologiques [34].

En raison de la complexité structurale, la FDA considère qu'il n'y a pas de générique en matière de produits biologiques. Même sous la section 505 (b) (2), une certaine efficacité clinique formelle et des études de sécurité sont en général nécessaires pour approbation de chaque produit. Un nouveau processus est nécessaire, qui est uniquement spécifique aux attributs cliniques et scientifiques des protéines. Un tel cadre probablement, sera développé en même temps que la législation pour des biosimilaires [64].

IV.PROBLEMES POSES PAR LES BIOSIMILAIRES :

1. Immunogénicité :

Un facteur qui distingue les biosimilaires des médicaments génériques conventionnels est leur capacité à induire une réponse immunitaire. L'immunogénicité inchangée est de loin la considération de sécurité la plus importante, puisque les changements du profil d'immunogénicité peuvent avoir une répercussion énorme sur la sécurité des produits [60], comme la perte de l'efficacité ou son amélioration, la neutralisation d'une protéine native ainsi que les effets immunitaires généraux (allergies, l'anaphylaxie, maladie sérique). Une

telle réponse peut inclure une première réponse à la protéine thérapeutique et plus tard une large réponse comprenant les protéines endogènes. Dans beaucoup de cas, aucune conséquence clinique n'est trouvée mais dans de rares cas une réaction liée aux anticorps peut être sérieuse et même potentiellement mortelle [36]. Le potentiel immunogène peut être influencé par beaucoup de facteurs, y compris la constitution chimique de la molécule (variations de séquence des acides aminés et de modèles de glycosylation), dégradation physique (telle que la formation des agrégats) et décomposition chimique (telle que l'oxydation). L'état autoimmun (profil de la maladie) ou le type principal de classe d'histocompatibilité du patient sont également connus pour jouer un rôle dans la réponse immunogène. Bien que les mécanismes exacts demeurent inconnus, la voie de l'administration peut également avoir un effet.

Le changement de cette dernière n'élimine pas la réponse immunogène à une protéine donnée et le risque d'immunogénicité augmente progressivement de la voie locale, à la voie intraveineuse, intramusculaire, jusqu'à l'administration sous-cutanée [40].

La plupart des efforts ont porté sur l'évaluation de cette immunogénicité par des études non cliniques, en faisant appel à des méthodes sophistiquées telles que les analyses d'immunoréactivité (radioimmunoanalyse, résonance extérieure de plasma, ou immuno-essai en phase solide basé sur enzyme) ou des essais biologiques cellulaires fonctionnels. Les études non-cliniques peuvent également inclure des études récepteur-ligand, des analyses cellulaires, des études d'activité pharmacodynamique, et un programme non-clinique restreint de toxicité [35]

Malheureusement, l'immunogénicité des biosimilaires ne peut pas être entièrement prévue en utilisant des études précliniques [36]. D'ailleurs dans les études chez l'animal les protéines humaines seront reconnues comme des

protéines étrangères par les animaux. Pour cette raison, la valeur prédictive de modèle animal pour l'évaluation de l'immunogénicité est jugée faible, car dans ce modèle il ya des situations à considérer qui sont en faveur de l'évaluation de l'immunogénicité. Par exemple : la formulation et la voie d'administration étudiées dans le modèle animal peuvent aider à la réduction du potentiel de l'immunogénicité, mais l'évolution des technologies de *in vivo* et *in vitro*, le cas de la souris transgénique, peut être utile pour évaluer l'immunogénicité potentielle d'un produit protéique donné [65].

Pour cette raison des études cliniques de l'immunogénicité sont requises avant l'approbation. Une pharmacovigilance robuste demeure toujours une partie critique du processus [36], car les problèmes peuvent être rencontrés dans la période post-autorisation, et donc des essais complémentaires systématiques sur l'immunogénicité pourraient s'avérer nécessaires [60]. L'histoire de l'Éprex (Johnson & Johnson), contenant de l'érythropoïétine alpha, était une leçon qui illustre l'impact important de l'immunogénicité sur le patient. L'utilisation de ce produit pour traiter l'insuffisance rénale, était accompagnée d'une érythroblastopénie sévère, isolée, non-régénérative, qui provoque brutalement une anémie, caractérisée par une cessation de production de globules rouges [40].

2. Substitution :

L'introduction des biosimilaires a soulevé beaucoup de discussions. Pour le cas des médicaments génériques d'origine chimique les substances sont identiques et les risques de la substitution sont faibles même s'ils ne sont pas nuls. Les génériques montrent une excellente tolérance et les exemples sont nombreux y compris avec les produits à marge thérapeutique étroite (anti-épileptiques, anti-arythmiques, la ciclosporine). Le principe justifiant la substitution des médicaments chimiques traditionnels est que le médicament original et son générique sont identiques et ont le même effet thérapeutique. Par conséquent, les médicaments génériques sont approuvés à la suite d'une démonstration de la bioéquivalence [36]. Pour diverses raisons, la substitution automatique n'est pas appropriée pour les produits biopharmaceutiques. Comme indiqué, les produits biosimilaires ne sont pas des versions génériques des produits innovateurs, et on a peu d'expérience clinique avec les biosimilaires au moment de l'approbation. De petites différences entre les biosimilaires et les produits innovateurs peuvent influencer les résultats cliniques. En outre, si la substitution automatique est autorisée, les patients pouvaient recevoir plusieurs produits biopharmaceutiques au cours du traitement. De telles pratiques risquent de perturber la collecte des données de pharmacovigilance. Si un événement indésirable apparaît après la substitution d'un biopharmaceutique par un autre sans documentation du changement de produit, l'événement ne pourrait être lié à un produit spécifique au cours d'évaluation de la pharmacovigilance, ou il pourrait être attribué au mauvais produit. Pour des raisons de traçabilité et de sécurité, il est essentiel que les cliniciens connaissent exactement le produit biopharmaceutique que reçoit leur patient [46], La substitution inappropriée

pourraient survenir de deux façons : dans le premier cas le médecin prescrit une marque ou un générique spécifique que le pharmacien change par un générique sans consultation du médecin. Dans le deuxième cas le médecin prescrit en DCI mais ne spécifie pas le fabricant et le pharmacien choisit un des produits ayant la même DCI. Dans la pratique, ce choix est basé sur le prix du médicament ou l'expérience personnelle. Cependant, dans les deux cas, la substitution ne doit pas se faire sans la connaissance ou le consentement du médecin. Si cela se produisait dans le cas d'un biosimilaire, il diminuerait la sécurité de la thérapie [36], car l'interchangeabilité ou la substitution doit être démontrée par des données scientifiques démontrant que deux produits peuvent être substitués en toute sécurité l'un à l'autre, et ne créent pas d'effets négatifs sur la santé, par exemple en générant une réponse immunitaire pathologique après changements répétés. En l'absence de telles données, il faut être conscient que les produits biologiques similaires peuvent ne pas être interchangeables [34]. De nombreux pays européens n'admettent pas la substitution automatique des médicaments biologiques, c'est le cas de la France et de l'Espagne dont le droit interdit maintenant la substitution d'un médicament biologique par un autre à la pharmacie sans le consentement du médecin prescripteur[58].

La réglementation future concernant les biosimilaires devraient garantir que les règles de substitution automatiques des génériques ne devraient pas s'appliquer, et toute décision de substituer un médicament biotechnologique avec un autre doit être faite avec la connaissance et le consentement préalable explicite du médecin [36].

3. Dénomination et étiquetage :

Afin de permettre la surveillance post-approbation, un médicament spécifique livré au patient doit être clairement identifié [59], Donc il est essentiel que les médecins, les pharmaciens et les patients soient capables de distinguer facilement des produits biopharmaceutiques [46]. La traçabilité du biosimilaire est un élément fondamental de la surveillance de la sécurité des médicaments. Elle n'est cependant assurée que si les biosimilaires sont parfaitement identifiés et différenciés clairement les uns par rapport aux autres [54]. La DCI comme système de nomenclature des substances médicamenteuses introduit par l'OMS ne peut ni être invoquée comme un moyen approprié pour assurer cette traçabilité, ou l'identification de la diversité biologique, y compris les produits biosimilaires. Par conséquent, il sera nécessaire que les produits biosimilaires soient commercialisés en utilisant des noms de marque [34]. À l'heure actuelle, l'EMA accorde au principe actif du biosimilaire la DCI que possède la substance de référence, à moins qu'une DCI propre n'ait été demandée. Ceci peut prêter à confusion, comme le montre l'exemple de BINOCRIT (Sandoz) et SILAPO (Stada); il s'agit de deux produits aux DCI différentes (époétine alpha ou époétine zêta), même s'ils sont comparés au même médicament de référence Eprex (époétine alpha de J&J). C'est la raison pour laquelle on discute actuellement à l'OMS pour savoir si la DCI ne devrait pas servir d'identifiant pour ces nouveaux produits [54]. Par exemple dans ce cas, l'OMS par sa politique de dénomination des protéines glycosylées annonce que les différences de glycosylation devrait se traduire par l'ajout d'une lettre grecque à la DCI, comme par exemple dans l'époétine alfa, bêta et oméga [34]. La réglementation permet pour un générique ou un biosimilaire, soit un nom de

spécialité, soit la DCI suivie du nom du fabricant comme c'est le cas actuellement pour deux biosimilaires, l'époétin alfa Hexal ® et le filgrastim Ratiopharm ®. Cette dernière possibilité pourrait être source de confusion selon la Sociétés de Néphrologie, Francophone de Dialyse et de Néphrologie Pédiatrique qui propose que la DCI suivie du nom de l'industriel ne soit pas utilisée, voire interdite, alors que la désignation du biosimilaire par un nom de spécialité reste plus pratique[66].

Il est donc important que l'étiquetage des produits princeps et des biosimilaires soient différents [36]. Cet étiquetage qui comporte le résumé des caractéristiques de produit (RCP) aussi bien que la notice explicative, devrait fournir des informations transparentes aux professionnels de santé et aux patients sur les questions concernant l'utilisation sûre et efficace d'un produit médical. Pour les petites molécules génériques conventionnelles, l'étiquetage est identique à celui du produit de référence. Cette approche, cependant, n'est pas appropriée pour les biosimilaires parce qu'ils ne sont pas identiques, mais seulement semblables à leurs produits de référence et sont autorisés sur la base de leur propre développement, y compris les données cliniques. Par conséquent, l'étiquetage devrait différencier les données cliniques de sécurité et d'efficacité qui ont été obtenues avec le produit biosimilaire lui-même de celles du produit de référence, en particulier dans des indications extrapolées où aucune étude n'a été faite avec le biosimilaire. Cette distinction n'est actuellement pas évidente [34].

4. Extrapolation de l'indication :

L'EMA approuve le concept de l'extrapolation de données pour des biosimilaires avec les justifications appropriées. Le raisonnement est que si le biosimilaire se montre comparable au produit innovateur pour une seule indication, il peut être raisonnable d'étendre l'approbation de biosimilaire à l'ensemble des indications du produit innovateur. Le fabricant du biosimilaire devrait fournir une explication scientifique adéquate [46]. Toutefois, cette extrapolation n'est autorisée que si les indications partagent le même mode d'action et si elle est « dûment justifiée par la connaissance scientifique actuelle » [60]. Si le mécanisme d'action diffère entre les indications, le fabricant du biosimilaire doit fournir des données cliniques supplémentaires, l'exemple en est le processus d'approbation pour Omnitrope qui comprenait un certain nombre d'études de comparabilité avec le produit de référence, Genotropin, y compris des études de la qualité, de la pharmacocinétique et de la pharmacodynamie, ainsi que les études d'efficacité clinique et de sécurité, et les études d'immunogénicité. Bien que les études de comparabilité de l'efficacité et de sécurité entre Omnitrope et le produit de référence (Genotropin) ont été réalisées uniquement chez les enfants présentant des troubles de croissance, cette approbation inclut l'extrapolation des données cliniques pour d'autres indications [46], ces indications comportent :

- ✓ Réduction de la neutropénie après une chimiothérapie anti-cancer ou le traitement myéloablatif suivie de greffe de moelle osseuse ;
- ✓ Mobilisation des cellules souches du sang périphérique ;
- ✓ Le traitement de la neutropénie congénitale sévère, cycliques, ou idiopathique ;

- ✓ Le traitement des neutropénies persistantes chez les patients ayant le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) [60].

Les raisons de cette extrapolation des données entre l'innovateur et le biosimilaire découlent de:

- ✓ L'histoire clinique d'utilisation sûre de l'hormone de croissance;
- ✓ La marge thérapeutique large du médicament;
- ✓ De la rareté des rapports d'anticorps neutralisants;
- ✓ La possibilité de caractériser la structure et l'activité biologique des hormones de croissance par des méthodes physico-chimiques et biologiques;
- ✓ La variété de tests disponibles pour caractériser les substances actives et des substances associées [67].

L'extrapolation des données cliniques d'une indication thérapeutique à une autre, dans le cas des biosimilaires, nécessite une évaluation du rapport risque/bénéfice, et devrait être effectuée au cas par cas [66].

CONCLUSION

Les produits biosimilaires sont des molécules très complexes, et qui ne peuvent être traités comme les médicaments conventionnels. Ils sont donc fondamentalement différents des produits innovateurs.

Un biosimilaire n'a pas un profil d'efficacité, de sécurité et d'effets indésirables parfaitement identiques à celui de la substance de référence. Bien qu'une grande variété de dosages et de contrôle soient disponibles, ils ne peuvent pas être suffisants pour prédire de façon fiable la sécurité et l'efficacité des biosimilaires.

Une substitution de l'original peut poser dans la pratique des problèmes d'efficacité et de tolérance, donc la substitution automatique doit être interdite. De même pour l'extrapolation des données cliniques d'une molécule à l'autre, nécessite une évaluation du rapport bénéfices/ risques.

Pour toutes ces raisons, le principe de précaution doit s'imposer.

Au Maroc, les biosimilaires sont déjà prescrits aux patients, en absence de toute garantie scientifique de sécurité, et sans qu'aucun cadre réglementaire garantissant l'innocuité clinique de ces produits n'a été établi. Les responsables du système de santé, ainsi que tous les acteurs concernés, doivent travailler pour garantir la sécurité des patients en comblant ce vide juridique [68].

REFERENCES

[1] **Covic A, Cannata-Andia J, Cancarini G, Coppo R, et al.** Biosimilars and biopharmaceuticals: what the nephrologists need to know – a position paper by

the ERA-EDTA Council. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2008; 23: 3731–3737.

[2] **Anonyme**, L E E M b i o t e c h & g e n o p o l e, developpement & conseil. Bioproduction, 2008, etat des lieux et recommandations pour l'attractivité de la France 2008. www.genopole.fr/media/pdf/fr/presse/081006_etudes_bioprod.pdf

[3] **Anonyme**, L'industrie des biotechnologies : contraintes et opportunités, *Science et Décision*, 2003 Octobre, <http://www.science-decision.net>.

[4] **Editors and reporters**. guide to biotechnology 2002-2003. Sixth edition. 3 june 2002 ; <http://www.bio.org/er/BiotechGuide.pdf>.

[5] **Gérard SICLET**. Biotechnologies, 2000 ; Encyclopædia Universalis France S.A. DVD Version 6.

[6] **Anonyme**. l'impact des biotechnologie sur la R&D pharmaceutique, PDG, JNB développement(conseil),numéro spécial biotechnologie de la jaune et de la rouge, 2003.
<http://diogens.plytechniques.org/site/xbiotech/NSJR/convergence/?PHPSESSID=f727e82687f0cde8c29a30da86fld8cc>.

[7] **M. Jean-Yves LE DÉAUT**. La place des biotechnologies en France et en Europe. Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques, disponible sur : http://www.assemblee-nationale.fr/12/dossiers/place_biotechnologies.asp, le 27 janvier 2005

[8] **Hulse. Joseph H**. Biotechnologies: past history, present state and future prospects , *Trends in Food Science & Technology* 2004:15.

[9] **Old R.W, Primrose S.B, and, Twyman R.M**. principles of Gen Manipulation, 2001, blackwell sciences, ltd 6^oedition.

[10] **Ebers Mark, Powell .W. Walter**. Biotechnology: its origins, organization and outputs. *Research Policy* 2007, Volume 36, Issue 4, 433-437.

[11] **Van Beuzekom Brigitte, Arundel Anthony**. OECD biotechnology statistics; 2006. www.oecd.org/dataoecd/51/59/36760212.pdf

[12] **Anonyme.** Le Journal du CNRS - juin 2009
<http://www.science.gouv.fr/fr/dossiers/bdd/res/3251/t/13/la-bioethique-en-debat>.

[13] **Anonyme.** organisation mondiale de la santé bureau régional de l'europe copenhaguen comité régional de l'europe *Cinquante et unième session, 2001.Madrid, 10 – 13 septembre.*

[14] **Anonyme.** Commission des communautés européennes, l'examen à mi-parcours de la stratégie relative aux sciences du vivant et à la biotechnologie.2007.

[15] **Anonyme.** La biotechnologie moderne et l'OCDE, *l'Obsevateur de l' OCDE*,1999. www.oecd.org/dataoecd/29/41/1890912.pdf

[16]**Anthony Arundel.** Organisation de coopération et de développement économiques , Biotechnology indicators and public policy, STI Working Papers 2003.

[17] **Van Beuzekom .Brigitte and Arundel. Anthony.** OECD Biotechnology Statistics 2009. www.oecd.org/dataoecd/4/23/42833898.pdf

[18] **Laffitte. MM. Pierre et Saunier. Claude.** Les apports de la science et de la technologie au développement durable »Tome II : « La biodiversité : l'autre choc ? L'autre chance ? », L'Office parlementaire d'évaluation des choix scientifiques et technologiques n° 131 2007.

[19] **Anonyme.** Biotechnologies médicales Les défenses du corps humain au profit de la lutte contre les maladies, *the European Association for Bioindustries*, 2009. <http://www.europabio.org/positions/Healthcare/biotech-Frenchv2.pdf>.

[20] **Carstoiu Deb, Van Dyck Elinor, Glenn Barbara, Littlehales Crispin,et al,** The Guide to Biotechnology, 2007, the Biotechnology Industry Organization (BIO).

[21]**Anonyme.** La bioéconomie à l'horizon 2030: quel programme d'action? Programme international de l'OCDE sur l'avenir, OCDE, 2009. http://www.oecd.org/department/0,3355,fr_2649_36831301_1_1_1_1_1,00.html

[22] **Anonyme.** Commission Des Communautés Européennes, Sciences du vivant et biotechnologie – Une stratégie pour l'Europe, 2001. ec.europa.eu/biotechnology/pdf/com2002-27_fr.pdf.

[23] **Anonyme.** Applications de la Biotechnologie dans l'industrie Centre d'Activités Régionales pour la Production Propre (CAR/PP) Plan d'Action pour la Méditerranée 2003. www.cprac.org/docs/BiotechnologiaFRA.pdf.

[24] **Walsh Gary.** Pharmaceutical biotechnology Concepts and Applications 2007. John Wiley & Sons Ltd.

[25] **Kayser Oliver, Rainer H. Muller.** Pharmaceutical Biotechnology, Drug Discovery and Clinical Applications, 2004. Wiley-vch verlag GmbH & co.

[26] **Gene Murano.** International Conference on Harmonization — critical discussion of the biotech 'Specifications' document, *Current Opinion in Biotechnology*, 2000 ; 11:303–308.

[27] **Anonyme.** International Conference on Harmonization: Guidance for Industry S6 Preclinical Safety Evaluation of Biotechnology-Derived Pharmaceuticals, July 1997.

[28] **Anonyme.** International Conference on Harmonization: Q5C — Stability testing of biotechnological/ biological products. 1995 www.bcg-usa.com/regulatory/docs/ich/ICHQ5C.pdf

[29] **Tunney Pré.** Programme des produits thérapeutiques, Ligne directrice à l'intention de l'industrie Qualité des produits issus de la biotechnologie: Évaluation de la stabilité des produits biologiques ou issus de la biotechnologie ICH thème Q5C, janvier 2001, <http://www.hc-sc.gc.ca/hpb/dgps/therapeut>.

[30] **Tunney Pré.** Programme des produits thérapeutiques, Ligne directrice à l'intention de l'industrie, Préparation et caractérisation des substrats cellulaires utilisés pour la production de produits biologiques ou issus de la biotechnologie ICH Q5D, janvier 2001. <http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/prodpharma/applic-demande/guide-ld/ich/qual/q5d-fra.php>

[31] **Anonyme.** International Conferences on Harmonization: Q6B — Specifications test procedures and acceptance criteria for biotechnological/biological products. ICH, <http://www.ifpma.org/ich5q.html#Biotech>.

[32] **Tunney Pré.** Programme des produits thérapeutiques, Ligne directrice à l'intention de l'industrie, Spécifications: Méthodes analytiques et critères d'approbation pour les produits biologiques et issus de la biotechnologie ICH Q6B ,OTTAWA CANADA Décembre 2001.

[33] **Brady Huggett, Hodgson John & Lähteenmäki Riku.** Public biotech 2008—the numbers, nature biotechnology, August, 2009 ; volume 27 number 8.

[34] **Georg-Burkhard Kresse.** Biosimilars Science, status, and strategic perspective, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics ,2009 ; 72 479–486.

[35] **Anurag S. Rathore.** Follow-on Protein Products: Scientific Issues, Developments and Challenges, Trends in Biotechnology , 2009 ; Vol.27 No.12.

[36] **Michał Nowicki.** Basic Facts about Biosimilars, Kidney Blood Press Research 2007; 30:267–272.

[37] **Prugnaud J.-L.** Législation européenne sur les biosimilaires :les recommandations de l'EMEA concernant la qualité, Néphrologie & Thérapeutiques , 2009 , vol. 5, 3-5.

[38] **Beney. J , von Gunten V.** Les Biosimilaires ne sont pas des génériques, Caduceus Express, 2009 ; vol 11 n°6.

[39] **Basant Sharma.** Immunogenicity of therapeutic proteins. Part 3:Impact of manufacturing changes , Biotechnology Advances ,2007 ;25 325– 331.

[40] **Covic . A, Kuhlmann. M. K.** Biosimilars: recent developments ,International Urology and Nephrology, 2007 ;39:261–266.

[41] **Johnny Beney,** Biosimilaires : quid ? Genève, 2009 <http://www.ifpma.org/index.php?id=2375>.

[42] **Kenneth B. Seamon.** Biotechnology Medicinal Products: Opportunities and Challenges, Genève, 2007, <http://www.ifpma.org/index.php?id=2375>.

[43] **Mann Stephen.** Life as a Nanoscale Phenomenon, *Angewandte. Chemie. Int.* 2008, 47, 5306 – 5320.

[44] **Schellekens H.** Biopharmaceuticals and biosimilars, unraveling the complexity. *European Journal of Hospital Pharmacy Practice* ,2006;12: 13.

[45] **Schellekens H.** Biosimilar therapeutic agents: issues with bioequivalence and immunogenicity. *European Journal of Clinical Investigation*, 2004 ; 34(12):797–799.

[46] **Ludwig. H, Mellstedt. H, Niederwieser D.** The challenge of biosimilars, *Annals of Oncology* ,2008, vol 19 No° 3: 411–419.

[47] **Elliott. S.G, Foote.M.A, and Molineux. G.** Erythropoietins, Erythropoietic Factors and Erythropoiesis, 2009.

[48] **S. Chuck Alice, Distler Adrian , Sander Shane A , Deshpande Rohini R.** Commercial production of recombinant erythropoietins, chapter of Book : Erythropoietins, Erythropoietic Factors and Erythropoiesis, 2009, p87.

[49] **Butler Michael.** Animal cell cultures: recent achievements and perspectives in the production of biopharmaceuticals, *Applied Microbiology and Biotechnology* ,2005 ; 68: 283–291.

[50] **Dominique Bourel. Teillaud Jean-Luc.** Anticorps monoclonaux : tours et détours technologiques pour de nouveaux espoirs thérapeutiques, *Comptes Rendus. Biologies*,2006 ;329 , 217–227.

[51] **Crommelin.Eds**, 3rd edition, Taylor & Francis CRC Press, 2007.
www.afphb.be/doc/afphb/grtr/fc/data/biosimilaires.pdf

[52] **B. Hughes, L.E. Hann.** The production of Biopharmaceuticals, *Biologics in General Medicine*,2007 ; Part I, 59-66.

[53] **Swann, P.G et al.** Considerations for the development of therapeutic monoclonal antibodies. *Current Opinion in Immunology*, 2008 ; 20, 493–499.

[54] **Frey Diana, Frei Dieter, Pfister Kurt.** Biosimilaires – statu quo et quo vadis? Forum Med Suisse, 2009; 9(5):97–100.

[55] **Mikhail Ashraf and Roger Simon D.** Biosimilars: Opportunity or Cause for Concern? Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Sciences, 2007; 10 (3): 405-410.

[56] **Leyre Zuni~ iga.** Regulatory aspects of biosimilars in Europe, Trends in Biotechnology , 2009 ; Vol.27,7.

[57] **Anonyme.** European Medicines Agency - Scientific Guidelines for Human Medicinal Products - Multidisciplinary Guidelines. Site visité le 10 Mai 2010, [http://www.emea.europa.eu/ Multidisciplinary Guidelines](http://www.emea.europa.eu/Multidisciplinary%20Guidelines)**Begon~ a Calvo and**

[58] **Schellekens Huub.** Biosimilar therapeutics - what do we need to consider? Nephrology Dialysis Transplantation Plus, 2009; 2 : i27–i36.

[59] **Anonyme.** European Medicines Agency. Guideline on similar biological medicinal products 2005. <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/043704en.pdf>.

[60] **Begoña Calvo and Leyre Zuñiga.** Biosimilars approval process , Regulatory Toxicology and Pharmacology , 2009.

[61] **London. G.** Législation européenne sur le développement des biosimilaires : les recommandations de l'EMA concernant l'efficacité et la sécurité, Néphrologie & Thérapeutiques, 2009 ; 5 : 6-9.

[62] **Moors Ellen and Schellekens Huub.** Clinical comparability and European biosimilar regulations, nature biotechnology, 2010; volume 28 number1.

[63] **Talarico Lilia , MD et al.,** Low-Molecular-Weight Heparins: Patient Safety and Clinical Data Requirements for Follow-on “Generic” Biologic Compounds, CHEST Physician, 2008. www.chestnet.org/downloads/about/chestPhysician/Sept08supplement.pdf

[64] **Scott Gottlieb.** Biosimilars: Policy, clinical, and regulatory considerations, American Journal of Health-System Pharmacy , 2008 ;Vol 65, Suppl 6.

[65] **Anonyme.** EMEA/CHMP/BMWP/14327/06: guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins, January 24 2007. www.emea.europa.eu/pdfs/human/biosimilar/1432706en.pdf

[66] **Anonyme.** Recommandations d'utilisation des biosimilaires de l'Erythropoïétine (EPO) Propositions de la Société de Néphrologie, de la Société Francophone de Dialyse et de la Société de Néphrologie Pédiatrique, mise à jour de leur propositions publiées dans le revue « Néphrologie & Thérapeutique» en 2006, www.soc-nephrologie.org/PDF/esociete/groupes/biosimilaires.pdf.

[67] **Anonyme.** European Medicines Agency. Similar biological medicinal products containing recombinant human growth hormone. 2004. <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/biosimilar/14648904en.pdf>.

[68] **Achraf Dalil.** Les copies des produits pharmaceutiques issus de la biotechnologie : génériques ou biosimilaires thèse N°86 année 2006, faculté de médecine et pharmacie de Rabat.

Ti

Résumé

Titre : Médicaments issus de la biotechnologie : mise au point sur les biosimilaires

Auteur : Moujani Abdelhadi

Mots clés : biosimilaires-biopharmaceutiques-biotechnologie-biomédicaments

Résumé

Les médicaments biologiques sont des produits en plein essor. Les brevets de certains produits arrivent déjà à échéance, ouvrant la voie à d'autres fabricants pour mettre sur le marché des produits dits biosimilaires.

Ce travail a pour objectif de faire le point sur les différents aspects de ces biosimilaires, sur leur réglementation, leur statut scientifique et certains problèmes qui leur sont liés. La première partie traite la biotechnologie et ses applications, la deuxième partie aborde la problématique des biosimilaires.

Pour définir la biotechnologie, une définition unitaire est adoptée accompagnée par une liste de techniques biotechnologiques comme guide de son interprétation. La biotechnologie trouve beaucoup d'applications dans le secteur de la santé notamment la pharmacie où elle a un impact positif en multipliant la production de protéines grâce à la technique de l'ADNr, le secteur de la production primaire, et le secteur industriel. L'industrie biotechnologique promet des avancées importantes dans le futur.

À la différence des médicaments génériques d'origine chimique, les biosimilaires sont généralement des molécules biologiques complexes jugées similaires, mais pas identiques, à des biomédicaments déjà autorisés. Les instances réglementaires européennes ont précisé les conditions qu'un biosimilaire doit remplir pour obtenir son autorisation de mise sur le marché. La démonstration de la similarité nécessite donc de nouveaux essais précliniques et cliniques.

Au Maroc, aucun cadre réglementaire garantissant l'innocuité clinique des biosimilaires n'a été établi, alors que les biosimilaires sont prescrits aux patients, sans garantie scientifique de sécurité.

Les biosimilaires sont des médicaments complexes, difficiles à manipuler, définis par leur procédé de fabrication. Une application du principe de précaution est nécessaire pour leur utilisation.

Title: Medicines Derived From Biotechnology: Focus on biosimilars.

Author: Moujani Abdelhadi.

Keywords: biosimilars-biopharmaceuticals-biotechnology.

Abstract

Biological medicinal products are booming. Patents for some products are already coming to an end, paving the way for other manufacturers to market biosimilar 'products.

This work aims to provide an update on the various aspects of biosimilars, their regulation, their scientific status and problems associated with them. The first part deals with biotechnology and its applications, the second part addresses the issue of biosimilars.

To define biotechnology, a single definition is adopted together with a list of biotechnology techniques as a guide to its interpretation. Biotechnology found many applications in the health sector including the pharmacy where it has a positive effect by increasing the protein production using the technique of rDNA, the primary production sector, and industry. The biotech industry promises important advances in the future.

Unlike generics of chemical drugs, biosimilars are usually complex biological molecules to be similar but not identical, to biopharmaceuticals already authorized. The European regulatory authorities have specified the conditions that biosimilar must fill to obtain his authorization on the market. The demonstration of the similarity therefore requires new preclinical and clinical tests

In Morocco, no regulatory framework ensuring the clinical safety of biosimilars has been established, so that biosimilars are prescribed to patients without scientific guarantee of safety. The biosimilar medicines are complex, difficult to handle, defined by their manufacturing process. An application of the precautionary principle is necessary for their use.

العنوان: الأدوية المشتقة من التكنولوجيا الحيوية: التركيز على البيومتاتلات.

المؤلف: موجاني عبد الهادي.

الكلمات الأساسية: التكنولوجيا الحيوية بيومتاتلات بيوصيدليات-

ملخص

المنتجات الطبية البيولوجية مزدهرة. و براءات الاختراع لبعض المنتجات المرجعية على الانتهاء، مما يمهّد الطريق لشركات المصنعة لتسويق منتجات بيومتاتلات.

هذا العمل يهدف إلى تقديم معلومات مستكملة عن مختلف جوانب البيومتاتلات ، والتنظيم ، وضعهم العلمي والمشاكل المرتبطة بها. الجزء الأول يتناول التكنولوجيا الحيوية وتطبيقاتها ، والجزء الثاني يتناول مسألة البيومتاتلات.

لتعريف التكنولوجيا الحيوية، تم اعتماد تعريف واحد جنباً إلى جنب مع قائمة من تقنيات التكنولوجيا الحيوية كدليل لتفسيرها. لتكنولوجيا الحيوية العديد من التطبيقات في القطاع الصحي بما في ذلك الصيدلية حيث يكون لها تأثير إيجابي من خلال زيادة إنتاج البروتين باستخدام تقنية rDNA ، قطاع الإنتاج الأولي ، والصناعة. تقدم صناعة التكنولوجيا الحيوية وعود هامة في المستقبل.

على عكس الأدوية الجينية من الأدوية الكيماوية ، عادة ما تكون البيومتاتلات جزيئات بيولوجية معقدة اعتبرت مماثلة لكنها ليست متطابقة ، والمستحضرات الصيدلانية البيولوجية المرجعية. حيث حددت السلطات التنظيمية الأوروبية الشروط التي يجب على البيومتاتلات ملؤها للحصول على إذن لها بالتسويق. مظاهر التشابه يتطلب اختبارات جديدة قبل السريرية والسريرية.

في المغرب ، ليس هناك أي إطار تنظيمي لضمان سلامة السريرية للبيومتاتلات ، بحيث يتم وصف البيومتاتلات للمرضى دون ضمانات علمية للسلامة.

الأدوية البيومتاتلات معقدة ، يصعب التعامل معها ، و التي تحددها فقط عملية التصنيع الخاصة بها. تطبيق مبدأ الحيطة ضروري لاستخدامها.

جامعة محمد الخامس

كلية الطب والصيدلة

-- الرباط

قسم الصيدلي

أقسم بالله

العظيم

- ❖ أن أراقب الله في مهنتي
- ❖ أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- ❖ أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- ❖ أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- ❖ أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- ❖ لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- ❖ D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.
- ❖ D'exercer ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé publique, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.
- ❖ D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.
- ❖ De ne pas dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.
- ❖ Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة بالرباط

أطروحة رقم: 54

سنة : 2010

الأدوية المشتقة من التكنولوجيا الحيوية:
تركيز على البيومتما ثلاث

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

عبد الهادي موجاني السيد:

المزداد في: 03 غشت 1984 بالراشدية

لنييل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التكنولوجيا الحيوية – بيومتماثلات – بيوصيدلانيات.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

السيد: ميمون زهدي
أستاذ في علم الأحياء الدقيقة

السيد: جمال توفيق

أستاذ في الكيمياء العلاجية

السيد: امحمد أنصار

أستاذ مبرز في الكيمياء العلاجية

السيد: جمال لمساوري

أستاذ مبرز في الكيمياء العلاجية

أعضاء

}