

Chapitre trois : Applications des biotechnologies dans le domaine médical

I- Production d'hormone

I-1 Définition

Une hormone est une molécule qui permet de transmettre des messages chimiques dans l'organisme et capable d'agir à très faible dose. Elle est sécrétée par une glande du système endocrinien à la suite d'une stimulation et est libérée dans l'organisme, essentiellement par la circulation sanguine. D'une manière générale, les hormones ont une action spécifique sur un ou plusieurs organes cibles dont elles modifient le fonctionnement, soit en stimulant une de ses fonctions, soit au contraire en l'inhibant.

I-2 Exemple l'hormone de croissance humaine

Cette hormone est sécrétée par l'hypophyse (**une petite glande située à la base du cerveau**) joue un rôle crucial dans la croissance et le développement de l'enfant ; sa déficience conduit au nanisme. Initialement, la maladie était soignée par des injections d'hormones extraites des corps de personnes décédées, ce qui rendait ce traitement très cher et risquait de transmettre des maladies.

Grâce aux biotechnologies, le gène codant l'hormone de croissance a été identifié, isolé, puis inséré dans le code génétique de la bactérie *Escherichia coli*. Celle-ci peut se multiplier rapidement et produire cette hormone en grande quantité et sans aucun risque.

Dans un premier temps, des chercheurs ont réussi à extraire de cellules humaines le gène de l'hormone de croissance puis à l'intégrer dans l'ADN des bactéries de l'espèce *Escheridia coli*. La production industrielle d'hormone "humaine" se fait alors dans de grandes cuves où l'on cultive ces bactéries génétiquement modifiées : les conditions de vie de ces bactéries sont soigneusement contrôlées pour favoriser leur multiplication. Les bactéries utilisent le gène humain et produisent de l'hormone de croissance humaine. Il faut alors extraire et purifier l'hormone ainsi produite. (**Figure 1**)

1-3 Exemple l'hormone de croissance végétale

Les auxines (acide indole-3-acétique (AIA), sont des hormones végétales, ou **phytohormones**, régulateur de croissance présentes dans tout le règne végétal, qui jouent un rôle majeur dans le contrôle de la croissance et du développement des plantes. Elles interviennent dès les premiers stades de l'embryogenèse, puis contrôlent aussi bien l'organisation du méristème apical (phyllostaxie) et la ramification des parties aériennes de la plante (dominance apicale) que la formation de la racine principale, l'initiation des racines latérales et des racines adventives (rhizogenèse), et interviennent dans les tropismes en réponse à la gravité (gravitropisme) ou à la lumière (phototropisme). Ces multiples effets résultent du contrôle qu'elles exercent sur la division cellulaire, l'élongation cellulaire et certaines étapes de différenciation.

II- Production de vaccins

II-2 Définition

La vaccination consiste à introduire chez un individu une préparation antigénique dérivée ou proche d'un agent infectieux déterminé, de manière à créer une réponse immunitaire capable de le protéger contre la survenue d'une maladie liée à cet agent infectieux. La pratique de la vaccination dans une collectivité ou une population permet le contrôle sinon l'élimination de certaines infections contagieuses : les vaccinations constituent un instrument essentiel en santé publique.

De ce fait, ils présentent une variabilité de production importante, ce qui explique les difficultés rencontrées pour maîtriser la reproductibilité des procédés de fabrication. 70% du temps de fabrication sont consacrés aux contrôles de qualité et de sécurité qui sont effectués à chaque étape de la fabrication.

La fabrication d'un vaccin comprend deux principales étapes :

- la production de la substance active ;
- la production pharmaceutique.

II-2 Les étapes de la production industrielle des vaccins

2-1 La production de la substance active

Il s'agit de produire un antigène capable de stimuler la production d'anticorps par notre système immunitaire. Cet antigène provient du germe (virus, bactéries ou parasite) qui provoque la maladie et peut être :

- **Un germe vivant et atténué** (vaccin vivant atténué : oreillons, rougeole, ou tuberculose BCG par exemple)
- **un germe ou une fraction de germe inactivé(e)** (vaccin inactivé), ou une toxine.
- **vaccins recombinants** : Certains vaccins sont produits par **génie génétique** : ils utilisent une cellule animale ou une levure pour la production de l'antigène vaccinal (exemple : hépatite B).

Chaque type de vaccin est produit de manière spécifique mais leur fabrication suit, en général, les mêmes étapes

1. Constitution de la banque de germes:

Point de départ du procédé, la banque de germes regroupe des virus ou des bactéries qui doivent garder des propriétés constantes afin de garantir des vaccins de qualité. Le germe doit être très bien caractérisé, notamment sans aucune mutation.

2. Mise en culture et amplification :

Il faut parfaitement maîtriser les paramètres de la culture comme la durée, la température, la pression, la composition du milieu de culture, le nombre de germes, l'aération, etc. Certains milieux de multiplication sont constitués de cellules, certaines cultures se font sur des œufs de poule (grippe, fièvre jaune).

3. Récolte :

Cette opération consiste à extraire l'antigène que l'on a produit, du milieu de culture.

4. Purification et concentration:

Cette opération consiste à enlever toute impureté de la substance et à la concentrer grâce à des procédés physiques (centrifugation par exemple).

5. Inactivation de la substance produite si nécessaire :

L'inactivation par la chaleur ou par des agents chimiques comme le formaldéhyde permet de supprimer le pouvoir pathogène tout en gardant les propriétés immunologiques, c'est-à-dire la capacité à déclencher une réponse immunitaire vis-à-vis de l'antigène fabriqué sans pour autant déclencher la maladie.

6. Fabrication des valences antigéniques:

Cette étape consiste à rassembler les substances antigéniques actives en un seul composé, par exemple les trois types du vaccin contre la poliomyélite inactivé.

2-2 La mise en forme pharmaceutique

La mise en forme pharmaceutique permet d'obtenir le produit final qui sera proposé en pharmacie.

1. Assemblage des valences pour les vaccins combinés :

Les valences sont associées comme par exemple pour le vaccin Diphtérie - Tétanos Poliomyélite - Coqueluche acellulaire.

2. Formulation :

Des adjuvants et des stabilisants peuvent être ajoutés : les adjuvants servent à améliorer l'efficacité et augmenter la réponse immunitaire ; les conservateurs et les stabilisants améliorent la stabilité du composé. Des conservateurs peuvent être utilisés dans les présentations multidoses.

3. Répartition aseptique :

Le produit est mis en flacon ou en seringue de manière stérile (sans germe inopportun).

4. Lyophilisation si nécessaire :

Cette étape permet de retirer l'eau dans un produit en le transformant en poudre, ce qui assure une meilleure stabilité et donc une meilleure conservation.

5. Conditionnement :

Cette étape consiste en l'étiquetage et la mise en boîte sous forme de lots qui représentent un ensemble homogène de fabrication de doses, de 50 000 à 1 million de doses par lot selon le type de vaccin.

6. Contrôle et libération des lots :

Les vaccins ont la particularité de faire l'objet d'un double contrôle : par l'industriel et par une autorité indépendante. Lorsque ces deux contrôles sont satisfaisants, les lots sont libérés et prêts à être commercialisés.

7. Livraison des lots dans les pharmacies, hôpitaux, centres de vaccination, etc.

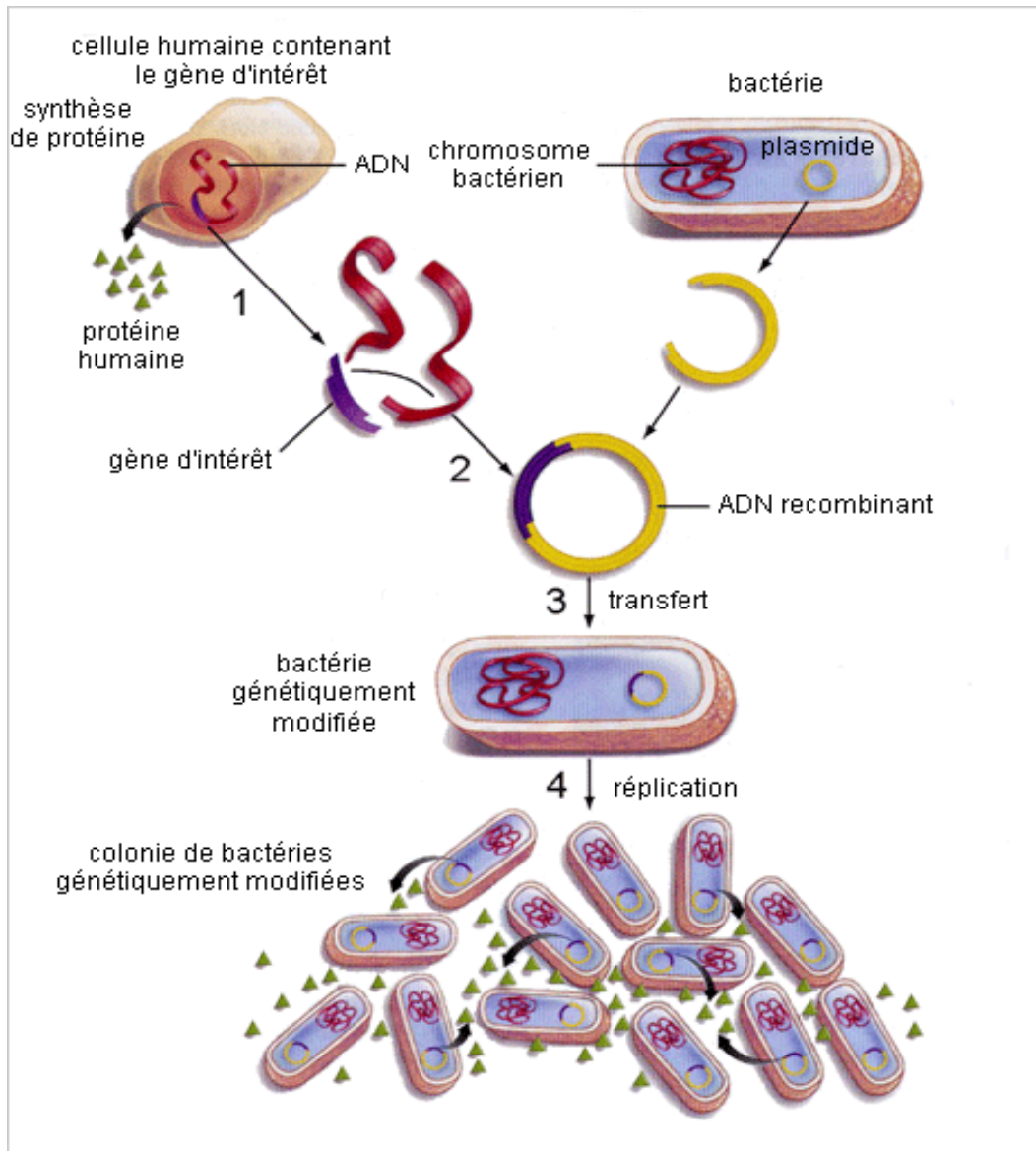


Figure 1 : le gène d'intérêt est isolé à partir du génome humain (1) puis inséré dans le plasmide d'une bactérie (2). Le plasmide modifié est alors transféré dans la bactérie (3), qui se multiplie rapidement en colonie, laquelle produit la protéine humaine d'intérêt en grandes quantités (4).