

République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

UNIVERSITÉ SAAD DAHLAB BLIDA - 1



FACULTÉ DE MÉDECINE

DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Thèse d'exercice

PRESENTÉE EN VUE DE L'OBTENTION DU DIPLÔME DE DOCTEUR EN
PHARMACIE

BIOTECHNOLOGIE EN SANTÉ HUMAINE : ÉTAT DES LIEUX, APPLICATIONS ET PERSPECTIVES EN ALGERIE.

Session : Juillet 2017

Présentée par :

- **LEBAL** Soufiane
- **MAMMAR BASSATA** Amine

Devant le jury :

Présidente : **Dr. BENHAMIDA** Soumeya, Maître assistante en pharmacologie.

Examineurs : **Dr. IMOUDACHE** Hichem, Maître assistant en chimie minérale.

Dr. Benghezal Islem, Maître assistant en biophysique pharmaceutique.

Promotrice : **Dr. KHADER** Nadia, Maître assistante en biophysique pharmaceutique.

“ Certes dans la création des cieux et de la terre, dans l’alternance de la nuit et du jour, dans le navire qui vogue en mer chargé de choses profitables aux gens, dans l’eau qu’(Allah) fait descendre du ciel, par laquelle Il rend la vie à la terre une fois morte et y répand des bêtes de toute espèce dans la variation des vents, et dans les nuages soumis entre le ciel et la terre, en tout cela il y a des signes (preuves) pour un peuple qui raisonne ” .

Sourat Al-Baqara, 162.

“Pour être parfait, il faut avoir les mains chinoises, la langue arabe, et l’esprit français”

(Inconnu)

Dédicace

À la mémoire du défunt,
Oncle Lebal Kaci ;

À qui je dois tout, À qui aucun mot ne peut
exprimer ma gratitude...
Mes chers parents !

À mes chers frères et sœurs ;

À mes chers amis et collègues ;

À tous les étudiants en Pharmacie de la promo
2011/2012 ;

À tous mes enseignants des différents cycles ;

À tous ceux qui m'ont soutenu à réaliser ce travail ;

À tous ceux qui par un mot m'ont procuré du
courage ;

À tous ceux que j'ai omis de citer ;

Je dédie ce travail...

Lebal Soufiane

Dédicace

Je dédie ce modeste travail :

À mes chers parents qui m'ont toujours soutenu et encouragé, qui se sont sacrifié pour moi, qui ont fait de leur vie une mission pour me voir réussir et qui ont fait de moi ce que je suis aujourd'hui.

Je vous aime, vous êtes ma fierté, qu'Allah vous protège et vous garde pour nous.

À mon grand-père Derder Ali qu'Allah lui accorde son vaste paradis, qui m'a dit une fois : « on compte sur toi, tu connais le devoir », j'aurai tellement aimé te faire part de cette étape de ma vie et te voir fier de moi comme je l'ai toujours été de toi.

À ma grande mère Derder Yamina qu'Allah lui accorde son vaste paradis, que je n'ai jamais connu mais que j'aime très fort, pour ta gentillesse, ta patience, et ta bonté et pour avoir mis au monde et fais de mon père le pilier qui me soulève.

À mon grand-père Yahia et man grand-mère Zineb qu'Allah vous protège, pour vos précieuses prières sans lesquelles je n'aurai jamais pu arriver.

À mon grand frère Anes, qui m'inspire confiance et fierté, pour son soutien, son dévouement et sa patience à me soutenir et notre petite famille.

À ma petite sœur Amel qui nous a toujours honorés et qui suit mes pas, pour tout l'aide que tu m'as procuré durant mon cursus, mon herbier en est témoin, j'espère que je te serai d'aide également et que tu continueras toujours dans ton excellence.

À llyes mon ami d'enfance, mon frère et mon confident, pour tous les moments de difficulté plus que de confort où tu étais toujours à mes côtés, pour ton amitié, ta loyauté, ton écoute et tes conseils.

À ma famille unique et exceptionnelle, grands et petits, pour vos prières et support, qu'Allah nous garde soudés pour toujours.

À mes amis qui, ni la distance, ni le temps, ni les circonstances ne les ont empêchés d'être à mes côtés Bahaa, Othmane, Abd Elhakim, Reda, Nabil et Abd Elrahim.

À mes chers voisins, Tata Dalila, les Benyahias pour être si compréhensifs et toujours à la hauteur.

À M^{me} Tahar mon enseignante au primaire, à M^{me} Merzoug mon enseignante des maths au moyen, à M^{me} Benaïda mon enseignante des sciences naturelles au lycée et à M^{me} Talbi mon professeur de parasitologie, pour votre sérieux, dévouement et engagement à nous apprendre et éduquer avec passion et patience.

À Yacine le photocopieur qui m'a accompagné durant tout mon cursus avec des polycopiés en bonne et due forme, et Salim l'agent de sécurité pour sa gentillesse et son "bonjour !" qui ne le quitte jamais.

Mammar Bassata Amine

Remerciements

On remercie d'abord Allah le tout puissant pour la grâce de la foi et pour nous avoir aidé à élaborer ce travail ;

Nos sentiments de reconnaissance vont en second lieu à nos parents pour tout ce qu'ils ont fait pour nous ;

On voudrait également remercier le membre du jury d'avoir accepté d'évaluer notre travail et de l'enrichir par leurs propositions ;

On tient ensuite à remercier notre promotrice Dr. Khader Nadia pour sa proposition de ce thème exceptionnel, pour ses consignes ainsi que sa bienveillance ;

Nos vifs remerciements au chef du département de pharmacie ainsi qu'aux enseignants des différents cycles d'études qui ont contribué à notre formation, en signe d'un profond respect ;

On voudrait également adresser nos remerciements au Dr. Benhamida ainsi qu'au Directeur général du LNCPP de nous avoir accordé des stages pratiques au niveau du ministère de la santé et du LNCPP ;

Nos remerciements vont également à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Qu'ils trouvent ici le témoignage de notre profonde gratitude...

Table des matières :

Dédicace	ii
Remerciements	iv
Liste des tableaux	viii
Liste des figures	ix
Liste des abréviations	xi
Introduction générale	1
Partie théorique	
I. Biotechnologie en santé humaine ou biotechnologie rouge.....	5
I.1 Définition	5
I.2 Historique et développement	6
I.2.1 Biotechnologie rouge ‘’ancienne’’	6
I.2.2 Biotechnologie rouge ‘‘nouvelle’’ : Biologie moléculaire et génie génétique	7
II. Applications de la biotechnologie rouge.....	9
II.1 Applications en diagnostic	9
II.2 Applications en thérapeutique	10
II.3 Applications en médecine personnalisée.....	11
III. Maîtrise de la biotechnologie rouge (Outils et connaissances)	12
III.1 La biologie moléculaire et le génie génétique	12
III.2 Bases fondamentales de la biologie moléculaire	13
III.2.1 Le clonage d’expression (recombinaison génétique)	13
III.2.2 Le séquençage de l’ADN	16
III.2.3 La réaction en chaîne par polymérase (PCR en anglais pour Polymerase Chain Reaction)	16
III.2.4 L’édition du génome	17

III.2.5	Expression et purification	19
III.2.6	Recherche et séparation	21
III.2.7	La génomique et la protéomique	22
III.3	La bioinformatique	22
III.3.1	Collecte et stockage des informations	23
III.3.2	Harmonisation	23
III.3.3	Analyse	24
III.	Outils de la bioinformatique	24
IV.	Les produits de la biotechnologie en santé humaine	25
IV.1.	Les médicaments biologiques	26
IV.1.1	Les vaccins	26
IV.1.2	Les médicaments dérivés du sang ou produits sanguins stables	27
IV.1.3	Les produits sanguins labiles	27
IV.1.4	Les anticorps polyclonaux	27
IV.1.5	Les anticoagulants : L'héparine.....	27
IV.2	Les biomédicaments et les biosimilaires	28
IV.2.1	Les protéines recombinantes	28
IV.2.2	Les anticorps monoclonaux	32
IV.3	Les thérapies innovantes	36
IV.3.1	Thérapie génique	36
IV.3.2	Thérapie cellulaire somatique	43
IV.3.3	Thérapie tissulaire	47
IV.4	La nanomédecine et la microbiotechnologie	48
IV.4.1	La nanomédecine	48
IV.4.2	La microbiotechnologie	53
V.	Bioéthique et biotechnologie en santé humaine	53

V.1	Définition	53
V.2	Risques et conséquences	54
V.3	Instances nationales et internationales	55
V.4	Solutions entreprises	55
Partie pratique		
I.	Plan de travail	58
II.	Résultats et discussion	59
II.1.	Etat des lieux et applications de la biotechnologie rouge en Algérie	59
II.1.1	Etude randomisée	59
II.1.2	Formations et recherche scientifique	59
II.1.3	<i>Réglementation</i>	62
II.1.4	Etude statistique	63
II.1.5	Contrôle qualité des médicaments de biotechnologie	69
II.2	Perspectives	71
II.2.1	Algérie vision 2020	71
II.2.2	Partenariat SAIDAL - Novo Nordisk	71
Conclusion		72
Références bibliographiques.....		75
Annexes.....		I
Résumé et mots clés.....		xvi

Liste des tableaux :

Tableau 1 : Comparaison entre les vecteurs rétroviraux et adénoviraux.

Tableau 2 : Les projets de recherche nationaux PNR s'intéressant au domaine de la biotechnologie en santé humaine.

Liste des figures :

Figure 1 : Les principaux repères historiques de la biotechnologie rouge ancienne.

Figure 2 : Les principaux repères historiques de la biotechnologie rouge moderne

Figure 3: Etapes générales du clonage d'expression.

Figure 4 : Mécanisme d'action des enzymes de restriction.

Figure 5 : Exemple d'un plasmide.

Figure 6 : Principe de la PCR.

Figure 7 : Mécanisme d'action de la CRISPR-Cas9.

Figure 8 : Criblage « bleu-blanc ».

Figure 9 : Exemple de la fiche GENBANK d'un plasmide d'*E. faecalis*.

Figure 10 : Principales étapes de la technique des hybridomes.

Figure 11 : Comparaison entres Ac humain et humanisé.

Figure 12 : Différentes étapes du phage display.

Figure 13 : Essais cliniques approuvés de thérapie génique dans le monde.

Figure 14 : Répartition des essais cliniques de thérapie génique dans les différentes spécialités.

Figure 15 : Les différentes cellules souches.

Figure 16: Puce à ADN.

Figure 17 : Principe d'utilisation de la puce à ADN.

Figure 18 : Les étapes d'une expérience de biopuce à ADN.

Figure 19: Lab-on-chip.

Figure 20: Répartition des laboratoires (en bleu) et centres de recherche (en rouge) en biotechnologies et en santé humaine en Algérie.

Figure 21 : Principales étapes de l'enregistrement d'un médicament.

Figure 22 : Représentation graphique du pourcentage des médicaments de biotechnologie par rapport aux médicaments conventionnels enregistrés en Algérie par noms commerciaux NC (Nomenclature nationale mars 2017).

Figure 23 : Représentation graphique du pourcentage des médicaments de biotechnologie par rapport aux médicaments conventionnels enregistrés en Algérie par dénomination commune internationale DCI (Nomenclature nationale mars 2017).

Figure 24 : Représentation graphique du pourcentage des différents médicaments de biotechnologie enregistré en Algérie (Nomenclature nationale mars 2017).

Figure 25 : Représentation graphique du pourcentage des différents sous type des médicaments de biotechnologie enregistrés en Algérie (Nomenclature nationale mars 2017).

Figure 26 : Représentation graphique de la répartition des pays les plus engagé en termes d'exportation des médicaments de biotechnologie vers l'Algérie (Nomenclature nationales mars 2017).

Figure 27 : Représentation graphique de la répartition des laboratoires les plus engagés en termes de médicaments de biotechnologie importés (Nomenclature nationale mars 2017).

Figure 28 : Représentation graphique des classes thérapeutiques bénéficiant le plus des médicaments de biotechnologie (Nomenclature nationale mars 2017).

Figure 29 : Représentation graphique du nombre d'enregistrements des médicaments de biotechnologie depuis le premier enregistrement (Nomenclature nationale mars 2017).

Liste des abréviations :

2D : Bidimensionnel ou deux dimensions.

3D : 3 dimensions.

ADN : Acide désoxyribonucléique.

ADNc : Acide Désoxyribonucléique complémentaire.

ADNr : Acide Désoxyribonucléique recombinant.

AGSP : Algerian genom sequencing project ou projet du séquençage du génome des populations algériennes.

AMM : Autorisation de mise sur le marché.

ARN : Acide Ribonucléique.

ARNm : Acide Ribonucléique messenger.

ATMP : Advanced Therapy Medicinal Products / produits désignés comme produits médicaux de thérapie avancée.

ATRBSA : Agence thématique de biotechnologie et sciences agroalimentaires.

ATRSS : Agence thématique de recherche en sciences de la santé.

BAC: Bacterial Artificial Chromosome.

BCG: Bacille Calmette-Guérin.

BHK: Baby hamster kidneys / reins de bébé d'Hamster.

BPF : Les bonnes pratiques de fabrication.

CDR : Complementarity-determining region / région déterminant la complémentarité.

CE50 : Concentration efficace médiane.

CGR : Concentré de globules rouges.

CHO : Chinese hamster ovaries / ovaries d'Hamster de chine.

CIB : Comité international de bioéthique.

CLV : Certificat de libre vente.

CNRBT : Centre national de recherche en biotechnologie.

CPP : Certificat de produit pharmaceutique.

CRISPR-Cas9 : Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats / courtes répétitions palindromiques regroupées et régulièrement espacées.

CSA : Cellule souche adultes.

CSE : Cellule souche embryonnaire.

CTD : Commun technical document.

CTS : Centre de transfusion sanguine.

CUPSAT: Cologne University Protein Stability Analysis Tool.

D.Ph : Direction de la pharmacie.

DE : Décision d'enregistrement.

DGRSDT : Direction générale de la recherche scientifique et du développement technologique.

DHFR: Dihydrofolate réductase.

DisProt: Database of Disordered Proteins.

DOPE : Dioleylethanolamine.

E. coli : *Escherichia coli*.

E. faecalis : *Enterococcus faecalis*.

ECH : Echantillon.

ELISA : Enzyme-linked immunosorbent assay (dosage d'immunoabsorption par enzyme liée).

ENSB : Ecole nationale supérieure de biotechnologie.

ER : Enzyme de restriction.

F_{ab} : Fragment Antigen Binding / fragment liant l'antigène.

FDA : Food and Drug Administration ou Agence américaine des produits alimentaires et médicamenteux.

FOB : Free on board ou Franco à bord.

GS : Glutamine synthétase.

GSK : GlaxoSmithKline.

GvHD : La réaction du greffon contre l'hôte.

H1N1 : la grippe A.

HAC : Human Artificial Chromosome.

h-CG: human Chorion Gonadotropin ou Hormone chorionique gonadotrope humaine.

HDR : Homologous Directed Repair (réparation homologue dirigée).

HIV : virus de l'immunodéficience humaine,

HLA : Human leukocyte antigen.

HSF : Human Splicing Finder.

HSV : *Herpes simplex* virus / virus de l'herpès simplex.

HTS : High-throughput sequencing (Séquençage à haut débit)

IFN : Interféron.

IPA : Institut pasteur d'Alger.

IPS : Induced Pluripotent Stem cells / cellules souches pluripotentes induites.

IR : Infrarouge.

Kb : KiloBase (unité de mesure de l'ADN).

LAL : Lysat d'ameobocyte de lymule.

LEEM : Les entreprises du médicament.

LNCPP : Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques.

LPP : Lypopolysacharides.

Mb : MegaBase (unité de mesure de l'ADN).

MSPRH : Ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière.

MuLV : Murinn leukaemia virus / virus de la leucémie murine.

NGS : Next-generation sequencing.

NHEJ : Non-Homologous End-Joining (réparation par jonction d'extrémités non homologues).

NIH : National institutes of health.

OCDE : Organisation de coopération et de développement économique.

OGM : Organismes génétiquement modifiés.

OMS : Organisation mondiale de la santé.

OTC : Oxytétracycline.

OtcR : Oxytetracyclin regulator / régulateur de l'oxytétracycline.

PBTSH : Produits de biotechnologie en santé humaine.

PCR : Polymerase Chain Reaction / réaction en chaîne par polymérase.

PEI : Polyéthylénimine.

PIR : Protein Information Resource.

Plac : lac promoter.

PolyPhen: Polymorphism Phenotyping.

PME : Petites et moyennes entreprises

PNR : programmes nationaux de recherche.

PONDR: Predictor of Natural Disordered Regions.

PSL : Produits sanguins labiles.

PSS : Produits sanguins stables.

QMS : Quality management system ou système Management de la Qualité.

qPCR : Quantitative PCR (PCR en temps réel).

R&D : recherche et développement.

RCP : Résumé thérapeutique du produit.

RT-PCR : Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction

S. rimosus : Streptomyces rimosus.

SARP : Streptomyces antibiotic regulatory protein / protéine de la régulation antibiotique de Streptomyces.

scF_v : single-chain variable fragment / fragment variable de chaîne unique.

SDM : Site Directed Mutagenesis.

SDS-PAGE : Sodium dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis (électrophorèse en gel de polyacrylamide contenant du laurylsulfate de sodium).

SIFT : Scale-invariant feature transform.

STD : Standard.

SV40 : Virus Simien 40.

UE : l'Union européenne.

ULB : Ultra Large Bande.

UNESCO : *United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization* (Organisation des Nations unies pour l'éducation, la science et la culture).

USA : United States of America (États-Unis d'Amérique).

USTHB : Université des sciences et technologies Houari Boumediene.

X-gal: X-galactosidase.

α AT : α 1-antitrypsine.

β -gal : β -galactosidase.

μ g: Microgramme.

A red rounded rectangle button with a slight gradient and a shadow.

INTRODUCTION GENERALE

Depuis le début du XX^e siècle, les biotechnologies sont en pleine expansion sur le plan technique, économique et médiatique. Il s'agit actuellement de la technologie émergente la plus au point et la plus susceptible d'avoir un avenir, elle est considérée par plusieurs spécialistes comme science clé du XXI^e siècle et l'un des secteurs d'avenir. Avec la hausse des prix des produits pétroliers cette technologie propre et durable est un outil de choix qui pourrait se substituer au pétrole avec son impact écologique et ses réserves limitées.

La biotechnologie regroupe deux domaines d'importance majeure qui ont fait leur preuve : la biologie et la technologie. La biologie est la science qui étudie les êtres vivants, c'est la croisée de tous les chemins et l'une des matières principales dans les formations médicales.[1]

Quant à la technologie qui est aussi vieille que l'apparition de l'être humain, c'est l'application des connaissances et du savoir-faire pour créer des outils et des machines afin de faciliter la vie de l'homme. L'exploitation et l'évolution de la biologie ainsi que la technologie et la fusion entre elles, a abouti à la biotechnologie.

La bibliographie décrit plusieurs définitions de la biotechnologie, selon L'OCDE «La biotechnologie est l'application de la science et de la technologie à des organismes vivants, de même qu'à ses composantes, produits et modélisations, pour modifier des matériaux vivants ou non-vivants aux fins de la production de connaissances, de biens et de services.». Donner une définition conventionnelle de la biotechnologie s'avère difficile car ce domaine englobe différentes activités scientifiques et de production et couvre une vaste gamme de concepts, scientifiques comme technologiques. Toutefois, cela n'a pas freiné la progression du développement biotechnologique.

Au carrefour de plusieurs disciplines, et du fait de son implication de plus en plus dans la vie quotidienne, la biotechnologie possède un vaste champ d'application réparti sur plusieurs domaines qui sont symbolisés chacun par une couleur :

- Les biotechnologies blanches (industrielles) : ont pour objet la production et les processus à l'échelle industrielle ainsi que l'utilisation de la biomasse comme matière première renouvelable ;
- Les biotechnologies vertes (agro-alimentaires) : utilisent le génie génétique pour transférer certains gènes d'une espèce de plante à une autre et améliorer de façon ciblée la résistance et la rentabilité ;
- Les biotechnologies jaunes (environnementales) : consistent à la protection de l'environnement et au traitement ou à l'élimination des pollutions ;

- Les biotechnologies bleues (marines) : utilisent des processus et des organismes de la biologie marine à des fins techniques ;
- Les biotechnologies rouges (médicales) : « Healthcare biotechnologies » en anglais, touchent le domaine de la santé, en particulier l'industrie pharmaceutique notamment la recherche et le développement. [2]

Grâce à la biotechnologie, les sciences de la santé ont connu une importante progression par la mise en place de nouvelles méthodes de production de nouveaux médicaments à grande échelle ou des diagnostics plus précis. Dans les autres domaines, la biotechnologie se concentre spécifiquement sur le développement de procédés moins polluants entraînant une moindre consommation d'énergie, et le recyclage des ressources naturelles. [3]

Bien que la biotechnologie avec tous ses domaines se révèle d'une importance majeure et pour laquelle les pays développés ont entrepris des efforts importants notamment pour la biotechnologie rouge, son application en Algérie reste restreinte et est réduite à une grande partie au secteur de l'agroalimentaire par de petites entreprises, des travaux de recherche, des mémoires de fin d'études alors que l'industrie pharmaceutique, un secteur vital en pleine expansion, se débat toujours dans les anciens procédés, et n'a toujours pas investi dans le marché de la biotechnologie.

Alors pourquoi ne pas relever le défi et entreprendre une stratégie qui nous permettra de promouvoir la biotechnologie rouge en Algérie, d'exploiter cet arsenal scientifique et de faire de l'Algérie le leader de ce secteur en Afrique ?

On va essayer dans notre travail de répondre aux problématiques précédentes en initiant ainsi tout ce qui est en rapport avec la biotechnologie en santé humaine :

- Ses débuts et son émergence avec l'apparition de la biologie moléculaire et du génie génétique ;
- Ses applications en thérapie, en diagnostic et en médecine personnalisée ;
- Ses différents produits qui ont révolutionné le marché du médicament et l'éthique les régissant.
- L'état des lieux, les applications et les perspectives en Algérie.

En proposant une stratégie aux autorités compétentes, inspirée de l'expérience des pays qui ont percé dans ce secteur de la santé, et que pourra entreprendre l'Algérie pour nous amener à exploiter la biotechnologie en santé humaine pleinement et dans les plus proches années à suivre.

A red rounded rectangle button with a slight gradient and a thin dark border. The text is centered in red, uppercase letters.

PARTIE
THEORIQUE

I. Biotechnologie en santé humaine ou biotechnologie rouge:

La santé est le premier secteur d'investissement des biotechnologies en raison de la forte valeur ajoutée des produits concernés, la perspective de vieillissement de la population et par conséquent une demande accrue adressée aux professionnels de la santé (notamment dans les pays développés), la recherche de nouvelles approches et nouveaux traitements pour les maladies graves surtout d'ordre génétique et infectieux en particulier les infections virales (HIV, H1N1, Ebola et Zika récemment) , ainsi qu'une source biologique fiable de ces traitements. [4]

De ce fait, la biotechnologie en santé humaine ou biotechnologie rouge est devenue à l'heure actuelle un outil technologique complémentaire voire principal dans le futur proche, utilisé dans la production de molécules à usage thérapeutique (les médicaments biologiques tels que les vaccins et les biomédicaments tels que les protéines recombinantes), le diagnostic de plusieurs pathologies et le développement de thérapies innovantes (thérapie génique, cellulaire et tissulaire). Elle rencontre un grand succès dans l'industrie pharmaceutique où elle permet aujourd'hui la mise sur le marché d'une dizaine de produits utilisés dans les différents domaines médicaux comme l'insuline humaine ou l'érythropoïétine en endocrinologie et les héparines en hématologie. On estime aujourd'hui que plus de 20 % des nouveaux médicaments lancés dans le monde sont directement issus des biotechnologies, et 80 % des médicaments en cours de développement sont issus des découvertes ou des outils biotechnologiques (selon la banque Burrill & Company¹) ce qui explique l'engouement des industriels et des financiers. [5]

I.1 Définition :

La biotechnologie rouge est un ensemble de méthodes et de procédés qui utilisent des agents biologiques pour produire des biens ou des services utiles à la santé humaine, que ce soit à des fins thérapeutiques (production de produits biopharmaceutiques tel que les médicaments biologiques, les biomédicaments et les biothérapies), de diagnostic (utilisation de tests notamment les tests génétiques), ou de médecine personnalisée. Elle est constituée de deux grands volets indissociables l'un de l'autre et qui sont en étroite corrélation dans un cadre éthique bien défini ; la biologie moléculaire et le génie génétique.

¹ Société de capital-risque qui investit dans les sociétés de biotechnologie en santé.

I.2 Historique et développement:

L'histoire montre que les premières utilisations des biotechnologies remontent à l'aube de l'humanité, mais c'est l'ingénieur hongrois Karl Ereky qui inventa le mot « biotechnologie » en 1913, et son œuvre *Biotechnologie der Fleisch-, Fett-, und Milcherzeugung im landwirtschaftlichen Grossbetriebe : für naturwissenschaftlich gebildete Landwirte verfasst* publiée en 1919 à Berlin a permis de poser les bases de cette nouvelle discipline.

La biotechnologie moderne en santé humaine trouve ses débuts dans divers travaux à la fin du XIX^e siècle, aboutissant à des percées spectaculaires. Parmi les innovations venant autant des microbiologistes que des chimistes et ingénieurs, figurent surtout les antibiotiques. Puis grâce à d'innombrables découvertes extraordinaires, dans des domaines aussi variés que la biochimie, la génétique et la biologie cellulaire, est finalement née la biologie moléculaire. Enrichie depuis des outils génétiques (années 1970), des techniques cellulaires (années 1980) et de la bioinformatique (années 1990) -cette dernière ayant contribué à la percée des techniques génomiques et protéomiques- a permis l'émergence du génie génétique, donnant ainsi naissance à la biotechnologie rouge, moderne, technologie clé du XXI^e siècle. [6]

On peut distinguer deux périodes qui ont marqué le développement de la biotechnologie rouge :

I.2.1 *Biotechnologie rouge ‘‘ancienne’’* :

Connue depuis plusieurs millénaires, ne reposant sur aucune connaissance théorique mais sur une utilisation empirique peu contrôlée. C'est par la rivalité et les travaux de Louis Pasteur Et Robert Koch en 1890 qui avaient abouti à l'émergence de la microbiologie et au développement des premiers vaccins que la biotechnologie en santé humaine vit le jour [7], mais c'est dans la production biotechnologique d'enzymes (amylases) que l'on trouve les précurseurs, c'est Takamine Jokichi en 1900 qui développe pour la première fois de l'alpha-amylase d'origine bactérienne avec *Aspergillus oryzea*.

L'épanouissement est venu par la suite grâce aux travaux préliminaires de Fleming en 1929, d'Abraham et Chain en 1940 sur la pénicilline, de l'équipe de Waksman en 1943 sur la streptomycine et de Smith et Worrel en 1949-1953 sur le chloramphénicol. L'équipe de Florey et Chain et celle de Perlman ont mis au point, de 1940 à 1948, les premières productions industrielles par fermentation de la pénicilline. Vinrent ensuite les fabrications par fermentation d'acides aminés dans les années soixante. Les découvertes successives des

antibiotiques (antibiotic boom 1939-1959) – plus de 4000 découvertes–, leur emploi durant la deuxième guerre mondiale a favorisé la biotechnologie par l'étude approfondie des bioréacteurs (naissance de la bioingénierie), des procédés, de l'instrumentation et des automatismes dans l'industrie pharmaceutique. Ces firmes ont appliqué systématiquement une notion fondamentale en microbiologie industrielle, celle de la "culture pure". [1]

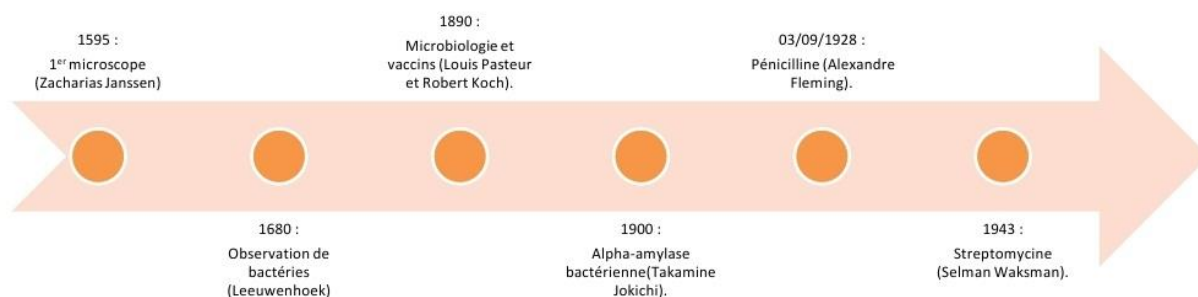


Figure 1 : Les principaux repères historiques de la biotechnologie rouge ancienne.

1.2.2 Biotechnologie rouge "nouvelle" : Biologie moléculaire et génie génétique

Apparue à la fin du XX^{ème} siècle, reposant sur des connaissances théoriques et des applications de plus en plus maîtrisées. Grâce à l'industrialisation, fruit des efforts fournis lors des deux guerres mondiales, la biotechnologie a multiplié les nouvelles découvertes notamment avec le développement intense de la chimie et de la biologie.

La génétique est née des premiers travaux de Mendel en 1865-1866 par la mise en évidence des lois de l'hérédité, Wilhelm Johanssen définit le gène en 1909 "le facteur mendélien" déterminant un caractère particulier. Puis vint l'énorme travail de l'équipe de T.H. Morgan en 1910 qui donna une explication du "mécanisme de l'hérédité mendélienne" et montra par la suite la localisation des gènes sur les chromosomes (carte génétique) et, enfin que l'hérédité était liée au sexe.

Les découvertes ininterrompues qui ont édifié la biologie moléculaire depuis les travaux de Watson et Crick sur l'ADN en 1953, puis ceux de Cohen et Chang en 1973 ainsi que la découverte d'éventuelles perturbations pouvant affecter le génome (d'origine physique ou chimique), ont démontré de plus en plus, toute la complexité du vivant. [1]

Dans cette période, encore dite "moderne" le développement des biotechnologies a permis d'aboutir à une production de protéines à usage thérapeutique ou diagnostique, et cela à un coût raisonnable et sans risques, grâce à l'expérience accumulée au cours des dernières décennies par les biotechnologies anciennes (équipements éprouvés, personnel expérimenté,

automatisation). Ce sera le cas de l'insuline 1978-1982, de l'interféron 1980-1986, de l'interleukine-II 1983, du facteur VIII 1983, des anticorps monoclonaux 1975-1983, de l'hormone de croissance humaine 1985, de l'hirudine anticoagulante 1987, du vaccin de l'hépatite B 1986-1989 et bien d'autres agents en cours d'essais et d'autorisation. [7]

Dans les premières années 70, il y eut de nombreuses créations de firmes pharmaceutiques de recherches en biotechnologies nouvelles aux Etats-Unis, la plus ancienne, Cetus, fut créée en 1970 et, peu après, Genentech en 1976 ; cette dernière connaîtra, parmi d'autres, un développement dynamique par ses travaux et stratégies. Puis, la création en Europe des centres de R&D en biotechnologie par de grandes firmes pharmaceutiques telles qu'Elf Sanofi, Novo Nordisk, GSK, etc. Des accords internationaux ont alimenté une forte compétition mondiale, rendant ce domaine d'application le premier secteur d'investissement et donnant à la biotechnologie en santé humaine l'image qu'elle a aujourd'hui.

Cependant, il ne faut pas oublier le rôle essentiel du développement du matériel d'instrumentation, des équipements pour les méthodes analytiques ou séparatives, de l'électrophorèse mono et bidimensionnelle, de la spectrométrie proche IR, du micro-séquençage des protéines, de l'imagerie informatique, de la modélisation moléculaire et leur impact dans l'évolution et la promotion de la biotechnologie d'une manière générale et donc de la biotechnologie rouge d'une manière spécifique. [8]

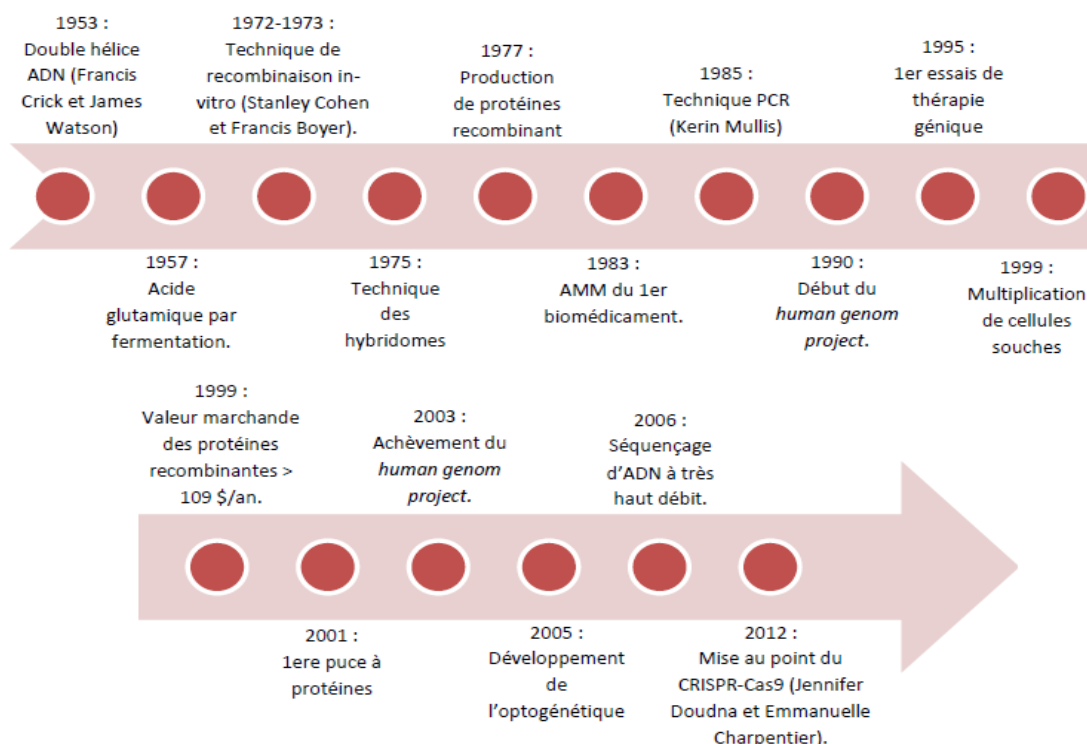


Figure 2 : Les principaux repères historiques de la biotechnologie rouge moderne.

II. Applications de la biotechnologie rouge:

Les applications de la biotechnologie en santé humaine visent à solutionner des problèmes de diagnostic, de thérapeutique des maladies graves à pronostic réservé dont l'identification doit être rapide, précise et accessible, de compréhension de la physiopathologie pour une meilleure prise en charge des malades et de médecine personnalisée pour une meilleure observance et suivi des traitements.

II.1 Applications en diagnostic :

Il s'agit de déterminer les pathologies ayant une origine totalement ou partiellement génétique, et d'en faire le diagnostic. C'est le domaine dans lequel les percées scientifiques suivies très vite par les applications, ont été les plus rapides.

Le séquençage du génome humain achevé en 2003, a permis aux scientifiques de mieux comprendre la physiopathologie des maladies. Il a donné un pouvoir supplémentaire au profilage de l'expression des gènes, une méthode de surveillance de l'expression de milliers de gènes simultanément sur une diapositive en verre appelée Puce à ADN. Cette technique peut être utilisée pour prédire l'agressivité d'un cancer, le génotypage des organismes pathogènes dans le cas des maladies infectieuses et pour le dépistage génétique prénatal de nombreuses maladies monogéniques.

Le développement d'anticorps monoclonaux en 1975 a conduit à une révolution médicale par l'avenue de l'immunoanalyse. En fusionnant des cellules productrices d'anticorps avec des cellules de myélome (technique d'hybridomes), les scientifiques ont pu générer des anticorps qui, comme de la magie, se lient à des cibles spécifiques ou déterminants antigéniques (épitopes), sur les surfaces des cellules cancéreuses par exemple. Lorsqu'ils sont marqués avec des radio-isotopes ou d'autres agents de contraste, les anticorps monoclonaux peuvent aider à détecter l'emplacement de ces cellules, améliorant ainsi la précision de la chirurgie, de la radiothérapie et montrant - dans les 48 h - qu'il s'agit d'une tumeur répondante ou non à la chimiothérapie. Ce même principe est rendu vulgaire et utilisé pour le dépistage de la troponine T liée directement à l'infarctus du myocarde, de même pour les tests de grossesse à la recherche de l'h-CG (*human chorion gonadotropin*).

La réaction en chaîne par polymérase, une méthode pour amplifier de petits morceaux d'ADN décrite d'abord au milieu des années 1980, a été cruciale pour le développement de tests sanguins qui peuvent rapidement déterminer l'exposition au virus de l'immunodéficience

humaine (VIH). Les tests génétiques sont actuellement disponibles pour de nombreux troubles monogéniques rares, comme l'hémophilie, la dystrophie musculaire de Duchenne, l'anémie falciforme, la thalassémie, etc.

Un autre domaine en développement rapide est la protéomique, qui traite de l'analyse et de l'identification des protéines. L'analyse s'effectue par électrophorèse en gel bidimensionnelle de l'échantillon suivie d'une analyse spectrométrique de masse pour chaque protéine individuellement. La technique peut être utile pour détecter des protéines associées à une maladie dans un échantillon biologique. Elles peuvent indiquer les signes précoces d'une maladie, même avant que les symptômes n'apparaissent. Un tel marqueur est la protéine C-réactive, un indicateur de changements inflammatoires dans les parois des vaisseaux sanguins qui présage l'athérosclérose. [9]

L'intégration de détecteurs biologiques (enzymes, ADN, anticorps, micro-organismes, etc.) à un transducteur capable d'émettre un signal physique a permis la mise au point des biosenseurs ou biocapteurs tels que le glucomètre (Glucose oxydase / électrode à oxygène) ou encore l'éthylotest (alcool oxydase / électrode à oxygène). [6]

II.2 Applications en thérapeutique :

Le concept de l'application thérapeutique est né de l'idée de traiter des pathologies héréditaires. Il s'est rapidement orienté vers le traitement de toutes les affections, héréditaires ou non, dans lesquelles il était possible d'imaginer que certains gènes étaient défectueux ou qu'il était possible d'envisager un rôle pour de nouveaux gènes [9]. Depuis le premier biomédicament commercialisé il y a 25 ans, les biotechnologies se sont progressivement imposées comme un moteur majeur de l'innovation thérapeutique. C'est le secteur des produits de santé qui, depuis quelques années, montre la plus forte croissance, supérieure à 10 % par an. 40 % des nouveaux produits approuvés en 2003 étaient des produits biotechnologiques et cette tendance devrait perdurer, près de 30 % des produits en développement appartiennent à cette catégorie. En attendant l'application à grande échelle de la thérapie génique, cellulaire et tissulaire, l'apport des biotechnologies à la thérapeutique est déjà très important pour la production de substances à usage médical. [10]

Les OGM (organismes génétiquement modifiés) sont utilisés à grande échelle pour la production de vaccins, de même pour les cellules recombinantes qui sont utilisées pour obtenir le vaccin de l'hépatite B.

La nanomédecine est un domaine en pleine évolution. Les scientifiques développent une grande variété de nanoparticules et de nanodispositifs, pour améliorer la détection des cancers, stimuler les réponses immunitaires, réparer les tissus endommagés et contrecarrer l'athérosclérose. La FDA a approuvé une formulation de nanoparticules de paclitaxel stabilisée à l'albumine (Abraxane® suspension injectable, réalisée par Abraxis BioScience) pour le traitement de l'adénocarcinome métastatique du pancréas. Des nanoparticules sont explorées chez les patients cardiaques aux États-Unis afin de maintenir leurs artères cardiaques ouvertes suite à une angioplastie.

Les biomédicaments sont sans doute les principaux produits qui ont concrétisé l'application thérapeutique de la biotechnologie et ont contribué significativement dans la bonne réputation de celle-ci. Deux maladies rares dues à des déficits enzymatiques spécifiques, la maladie de Pompe et la maladie de Maroteaux-Lamy sont depuis quelques mois respectivement soignées par deux biomédicaments innovants. Il s'agit de protéines thérapeutiques qui peuvent remplacer les protéines naturelles des patients lorsque leur niveau est faible ou sont absentes en raison d'une pathologie. Le dépistage à haut débit, réalisé avec des technologies robotiques et informatiques sophistiquées, permet aux scientifiques de tester des dizaines de milliers de petites molécules en une seule journée pour leur capacité à se lier ou à moduler l'activité d'une cible, comme par exemple un récepteur d'un neurotransmetteur dans le cerveau. L'objectif est d'améliorer la vitesse et la précision des protéines thérapeutiques ou la découverte potentielle de médicaments tout en réduisant le coût et en améliorant la sécurité des produits commercialisés. On peut citer l'exemple de l'insuline humaine pour le traitement du diabète et des facteurs sanguins de coagulation nécessaires au traitement de l'hémophilie.

Beaucoup de molécules utilisées pour le diagnostic ont également un potentiel thérapeutique, notamment les anticorps monoclonaux qui sont approuvés dans le traitement de nombreuses maladies comme le cancer, la sclérose en plaques et la polyarthrite rhumatoïde. Ils sont actuellement testés chez les patients comme des traitements potentiels pour l'asthme, la maladie de Crohn et la dystrophie musculaire. [9]

II.3 Applications en médecine personnalisée:

La médecine personnalisée ou encore médecine individualisée est tout simplement la prescription de traitements spécifiques et de stratégies thérapeutiques les mieux adaptées à un patient en prenant en considération les facteurs génétiques et environnementaux qui peuvent influencer la réponse à ce traitement. Les biotechnologies génomiques et protéomiques ont

facilité le développement de la médecine personnalisée, d'autres domaines tels que l'étude du métabolisme ont également fait part de ce développement. De même, la médecine personnalisée est l'une des meilleures façons d'intégrer les nouvelles biotechnologies dans la médecine pour améliorer la compréhension de la physiopathologie des maladies et la gestion des malades en utilisant la médecine génomique (mise à profit du séquençage du génome humain pour mieux adapter un traitement), la pharmacogénomique qui a pour objet l'étude des effets des médicaments sur le génome humain et la pharmacogénétique qui étudie l'influence du patrimoine génétique sur le sort des médicaments et qui s'appuient tous sur les bases du génie génétique. [8]

III. Maitrise de la biotechnologie rouge (Outils et connaissances) :

La biotechnologie est un croisement de compétences fondamentales et appliquées entre la biologie et la technologie. C'est un champ multidisciplinaire qui fait donc appel à des compétences que l'on retrouve dans des domaines bien spécifiques de la biologie comme la microbiologie, la biochimie, la génétique, l'immunologie, l'enzymologie ainsi que la biologie moléculaire et cellulaire. Celles-ci sont complétées par des compétences technologiques et techniques comme le génie génétique (ou ADN recombinant), les fermentations, les biocatalyses, le génie des procédés, etc. [11]

Les biotechnologies modernes exploitent notre compréhension des mécanismes de fonctionnement des êtres vivants, elles utilisent pour cela deux domaines clés, ni indépendants ni juxtaposés mais consécutifs et en étroite relation : la biologie moléculaire et le génie génétique, se basant sur la protéomique et la génomique pour une meilleure maîtrise à l'échelle moléculaire et appuyés par la bioinformatique.

III.1 La biologie moléculaire et le génie génétique :

Le terme « biologie moléculaire » a été utilisé pour la première fois en 1938 par Warren Weaver. C'est une discipline scientifique au croisement de la génétique, de la biochimie et de la physique, dont l'objet est la compréhension des mécanismes de fonctionnement de la cellule au niveau moléculaire, elle peut également désigner l'ensemble des techniques de manipulation d'acides nucléiques (ADN, ARN), appelées aussi génie génétique.

Le génie génétique ou ingénierie génétique, apparu en 1970 avec la découverte des enzymes de restriction, est l'ensemble des outils et des techniques de la biologie moléculaire permettant d'identifier, d'isoler, de modifier et de transférer de façon contrôlée le matériel

génétique et le faire exprimer dans des cellules eucaryotes et procaryotes en utilisant les connaissances acquises en génétique. Il s'agit donc d'un outil aux applications variées et qui permet en particulier d'intervenir avec précision sur le patrimoine génétique des êtres vivants.

III.2 Bases fondamentales de la biologie moléculaire :

Depuis la fin des années 1950, les biologistes moléculaires ont appris à manipuler les composants moléculaires des cellules et des organismes notamment l'ADN et l'ARN, supports de l'information génétique, et les protéines, molécules structurales et enzymatiques.

III.2.1 Le clonage d'expression (recombinaison génétique):

Le clonage d'expression renvoie à un ensemble d'expériences qui sont utilisées pour construire une molécule d'ADN recombinant qui peut se répliquer dans une cellule hôte. Les clones sont un groupe de cellules originaires du même progéniteur et sont identiques les unes aux autres. C'est l'étape de base de la technologie de recombinaison d'ADN. Elle commence par l'isolement du gène d'intérêt d'un organisme, amplifiant le fragment en utilisant la PCR, et en l'incorporant dans un vecteur généralement un plasmide. Le produit est ensuite introduit dans une souche hôte (*E. coli* le plus souvent) qui va être multipliée et la protéine peut maintenant s'exprimer en grandes quantités, caractérisée et isolée pour un usage spécifique ou être testée pour connaître son activité enzymatique, être cristallisée pour étudier sa structure ou dans l'industrie pharmaceutique, pour étudier l'activité de nouveaux médicaments sur la protéine en question ou l'activité thérapeutique de la protéine elle-même.

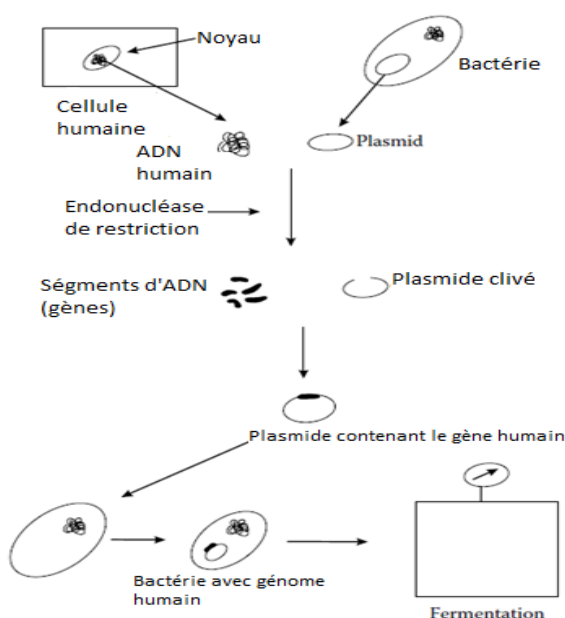


Figure 3: Etapes générales du clonage d'expression.

Les outils requis sont les enzymes de restriction, les vecteurs, l'ADN ligase et la souche hôte.

- **Les enzymes de restriction ER (Endonucléases):**

Ce sont des enzymes produites par les bactéries comme un mécanisme de défense contre l'invasion par un génome étranger, comme celui des virus le dégradant en petits fragments, protégeant ainsi l'hôte. Le génome bactérien est protégé de ses propres enzymes de restriction en raison de la méthylation de leur ADN grâce à la méthylase, la plupart des ER ne reconnaissent pas les séquences méthylées de l'hôte. Les ER isolées de différentes espèces bactériennes ont été utilisées dans le génie génétique. Ils agissent comme des ciseaux moléculaires. Ils identifient des séquences palindromiques spécifiques et réalisent soit une coupe dans l'ADN bicaténaire produisant un surplomb de 5' ou 3' qui peuvent être efficacement liés à d'autres fragments d'ADN qui ont été digérés avec la même enzyme à l'aide de l'ADN ligase. Il existe plusieurs ER's qui sont utiles pour couper l'ADN sur des sites spécifiques et sont utilisées habituellement pour le clonage de cet ADN. Ils nécessitent des conditions spécifiques pour digérer l'ADN in vitro. [9]

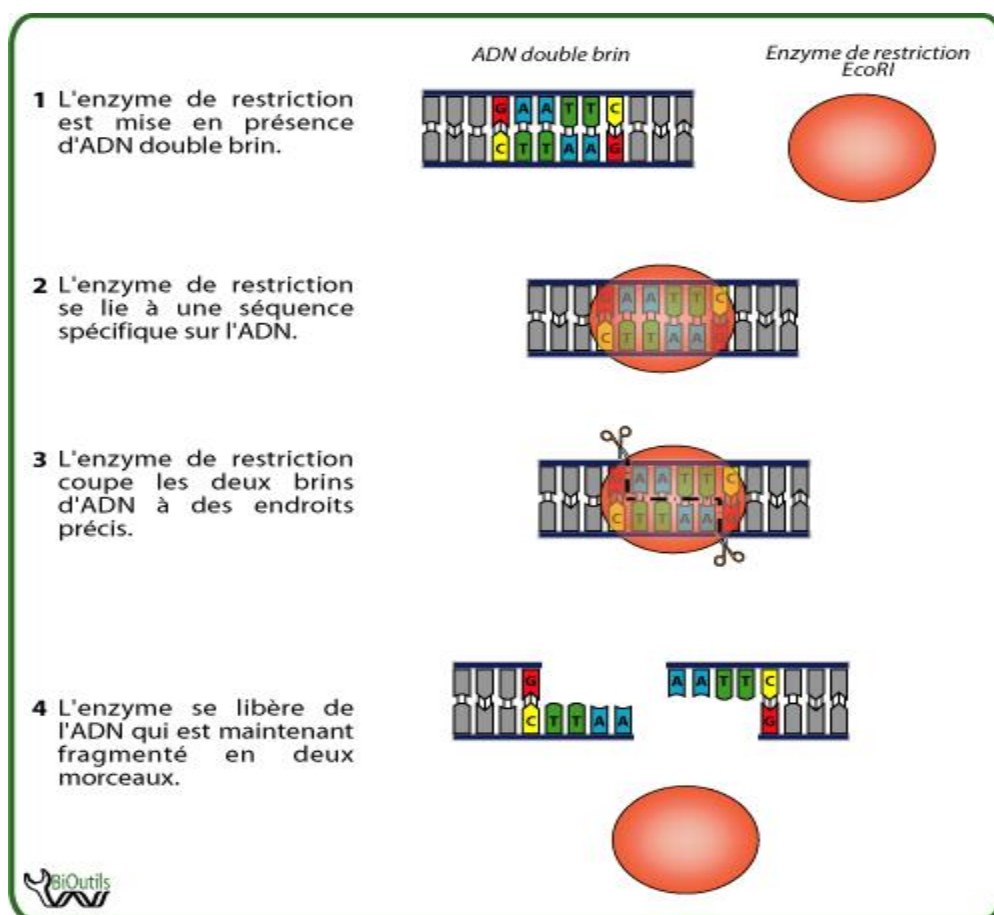


Figure 4 : Mécanisme d'action des enzymes de restriction. [12]

- **Les vecteurs d'expression :**

Les vecteurs d'expression ont tous les éléments nécessaires pour une expression optimale des gènes. Le nombre de copies plasmidiques des vecteurs d'expression est une considération importante lors du choix d'un vecteur, c'est le nombre de plasmides qui sont maintenus de manière stable dans un hôte. Les vecteurs d'expression sont équipés de promoteurs forts, d'éléments régulateurs, d'initiation appropriée, de sites de terminaison et de sites de clonage multiples, d'épitopes pour la détection des protéines par Western blot ou ELISA, et des étiquettes pour la purification par affinité. Il existe plusieurs vecteurs d'expression disponibles en fonction du système de l'hôte, du type de protéine à exprimer et de la nature de l'expérience, les plus couramment utilisés sont :

- *Les plasmides* : Ce sont des fragments d'ADN circulaires extracellulaires à réplication automatique qui se trouvent presque exclusivement dans les bactéries et parfois dans d'autres micro-organismes comme la levure de boulangerie (*Saccharomyces cerevisiae*). Les plasmides bactériens sont des vecteurs de choix pour le clonage moléculaire, ils sont faciles à répliquer, présents en plusieurs copies, et ont un haut rendement. Les bactéries *E. coli* K12 et leurs vecteurs plasmidiques sont les plus utilisés pour la production de protéines recombinantes, les plasmides les plus utilisés sont le pUC19, pBS, pACYC, et pBR322. Ils peuvent porter jusqu'à 15 Kb d'ADN. [9]

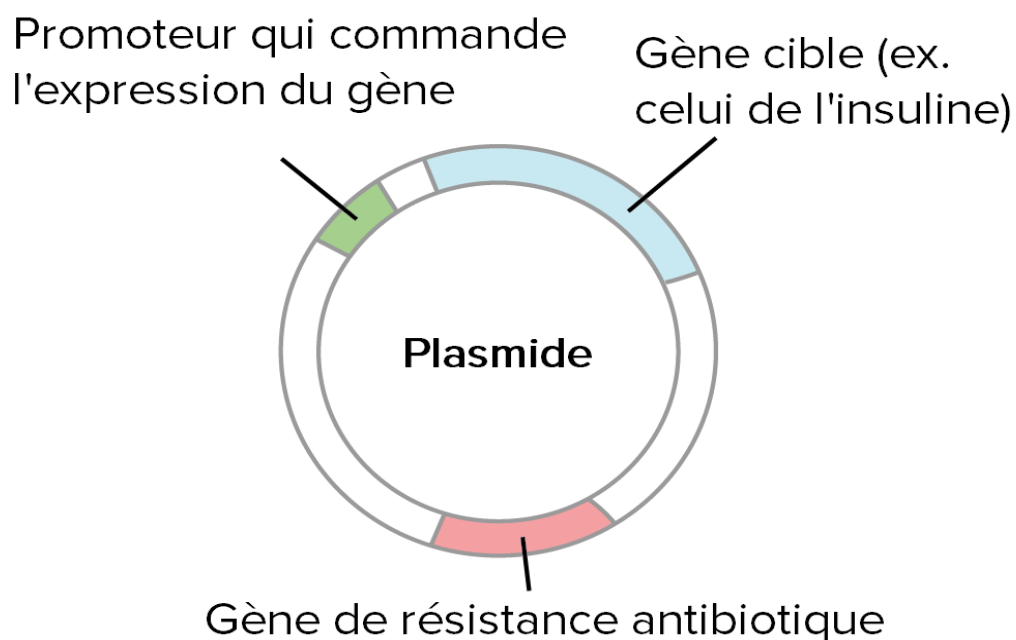


Figure 5 : Exemple d'un plasmide [13]

- Les cosmides : Ce sont des plasmides hybrides qui incorporent un segment de l'ADN du bactériophage λ qui possède le site de terminaison cohésif (cos) et contient des éléments essentiels pour emballer l'ADN en des particules λ . C'est des plasmides dérivés, utilisés pour le clonage de gros fragments d'ADN entre 30 et 45 Kb.
- Les bactériophages : Ils sont utilisés pour le transfert de grands fragments d'ADN allant jusqu'à 25 Kb, les plus utilisés sont le bactériophage λ et le M13. Le bactériophage λ infecte les *E. coli* et la partie de son génome responsable du cycle lytique -qui tue la bactérie- est remplacée par le fragment d'ADN.
- Le chromosome bactérien artificiel BAC (*Bacterial Artificial Chromosome*) : C'est une molécule d'ADN ingénierée qui utilise le plasmide de fertilité pour la transformation vers les *E. coli*. Le BAC est maintenu comme un chromosome indépendant à l'intérieur de l'hôte avec une seule copie par bactérie. Il peut porter jusqu'à 350 Kb d'ADN.

III.2.2 Le séquençage de l'ADN :

Permet de déterminer la séquence nucléotidique exacte d'un fragment d'ADN. Cette technique a une implication très importante dans la biologie moléculaire, car la connaissance de la séquence d'ADN a de nombreuses applications telles que la détermination de la région régulatrice et la région codante d'un gène, l'analyse de mutation, les variantes d'épissage et les séquences homologues. Cette technique a été développée indépendamment par deux groupes de scientifiques, Maxam et Gilbert ont inventé le séquençage de l'ADN par méthode de clivage chimique, et Sanger a mis au point une méthode de séquençage par terminaison de chaîne didésoxy. Il existe d'autres techniques plus récentes et plus performantes comme le pyroséquençage et le séquençage à haut débit (HTS pour *high-throughput sequencing*).

III.2.3 La réaction en chaîne par polymérase (PCR en anglais pour Polymerase Chain Reaction) :

C'est une technique extrêmement flexible de copie d'ADN qui permet à une simple séquence d'ADN d'être copiée des millions de fois, ou d'être altérée par des moyens prédéterminés. Par exemple, la PCR peut être utilisée pour introduire des sites d'enzymes de restriction, ou pour muter des bases particulières de l'ADN. La PCR peut aussi être utilisée pour déterminer si un fragment particulier d'ADN se trouve dans une bibliothèque d'ADN complémentaires. La PCR a de nombreuses variations, comme la PCR à transcription inversée (RT-PCR en anglais pour *Reverse Transcription PCR*) pour l'amplification de l'ARN, et, plus récemment, la PCR en temps réel (qPCR) qui permet la quantification de l'ADN et de l'ARN. Contrairement à la

PCR conventionnelle où l'amplification est quantifiée et détectée à la fin de la réaction, en PCR en temps réel, la quantité d'ADN est mesurée après chaque cycle en fonction du rendement croissant du signal fluorescent produit par l'accumulation du fluorochrome. [9]

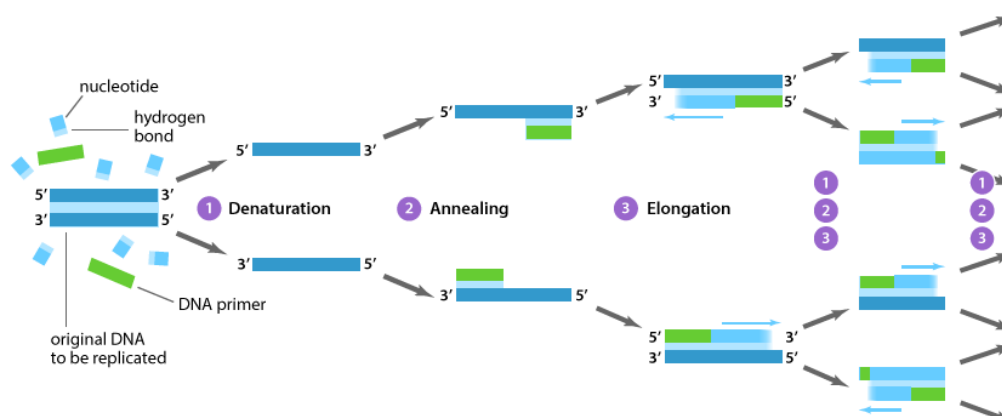


Figure 6 : Principe de la PCR. [14]

III.2.4 L'édition du génome :

L'édition ciblée du génome produit des changements spécifiques dans le génome des organismes et des lignées cellulaires. La plupart des méthodes d'édition du génome exploitent les principes des mécanismes de réparation de l'ADN pour manipuler le génome (recombinaison homologue et La réparation par jonction d'extrémités non homologues NHEJ) en plus d'autre techniques plus récentes et plus sophistiquées dont le Recombineering et le CRISPR/CAS9.

- **Le CRISPR-Cas9 :**

Cas9 (CRISPR associated protein 9) est une endonucléase, avec deux zones de coupe active, une pour chaque brin de la double hélice de l'ADN. CRISPR (Clustered Regularly Interspaced Palindromic Repeats) (Courtes répétitions palindromiques groupées et régulièrement espacées), sont des familles de séquences répétées dans l'ADN de bactéries, mais n'ont pas encore été observées chez les eucaryotes. Chez les virus, il a été montré que des phages codent pour le système CRISPR-Cas.

Cas9 associée aux séquences CRISPR est retrouvée dans l'immunité adaptative de *Streptococcus pyogenes*, parmi d'autres bactéries. Le *S. pyogenes* utilise l'outil CRISPR-Cas9 pour détecter et défaire l'ADN étranger. CRISPR-Cas9 effectue cette détection par déroulement de l'ADN étranger et la vérification de complémentarité avec l'ARN guide. Si une séquence d'ADN est apparentée à l'ARN guide, Cas9 découpe l'ADN invasif. En ce sens, l'outil

CRISPR-Cas9 a un certain nombre de ressemblances avec le mécanisme de l'interférence par ARN chez les eucaryotes.

Les propriétés du CRISPR-Cas9 sont mises à profit pour induire des cassures double brin dans l'ADN. Ces ruptures sont exploitées pour réaliser les applications suivantes :

- Délétion : « CRISPR/Cas9 Gene Knock-Out Application Note » et correction : « CRISPR/Cas9 Gene Editing Application Note » dans le cas de maladies liées à des mutations génétiques.
- Insertion d'un tag : « CRISPR/Cas9 Gene Tagging Application Note » dans les cas de maladie nécessitant par exemple une protéine d'activité thérapeutique.

À travers deux types de réparation : la jonction d'extrémités non-homologues (NHEJ *Non Homologous End Joining*) et la réparation homologue dirigée (HDR *Homologous Directed Repair*).

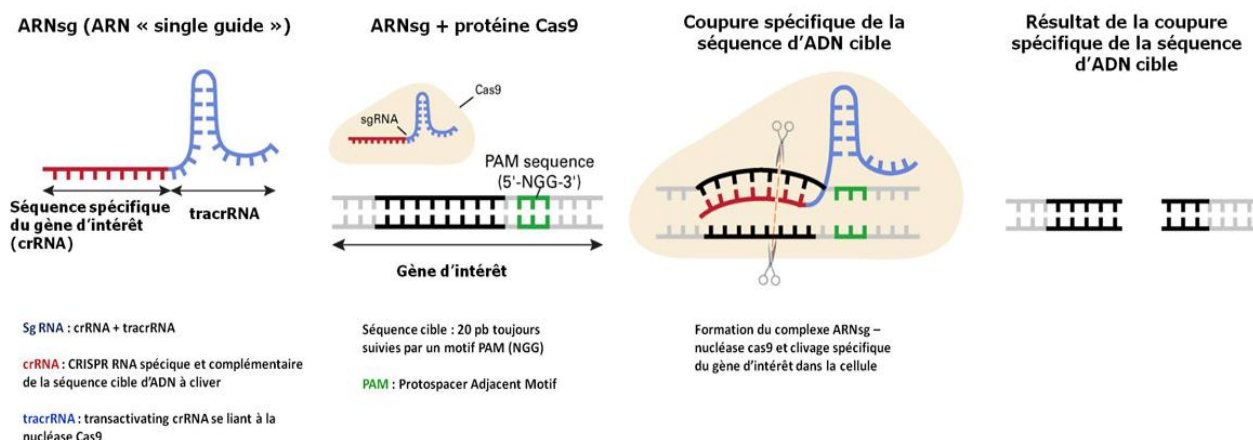


Figure 7 : Mécanisme d'action de la CRISPR-Cas9. [15]

• Le recombineering :

C'est une technologie du génie génétique in vivo qui exploite le mécanisme de recombinaison homologue du bactériophage λ (le système Red) pour ingénier des molécules d'ADN telles que les chromosomes, les plasmides, et les épisomes, en utilisant l'*E. coli* comme hôte [16]. C'est un système rapide, simple et efficace qui n'a pas besoin de sites de restriction ou d'enzymes pour la manipulation de l'ADN. Le système Red du bactériophage λ est formé de gènes de recombinaison gam, bet et exo. Le produit du gène gam, GAM bloque l'endonucléase bactérienne protégeant l'ADNr, les produits des gènes exo et bet, respectivement EXO et BETA vont intégrer l'ADNr dans le génome de la bactérie par recombinaison homologue.

- **Mutagenèse dirigée SDM (*Site Directed Mutagenesis*):**

Le SDM est un processus par lequel un changement spécifique et intentionnel est incorporé dans un fragment d'ADN clone. Il peut être utilisé pour introduire une mutation ponctuelle, une suppression ou une insertion dans un gène. Les méthodes les plus largement utilisées actuellement intègrent des mutations dans le plasmide par PCR inverse avec des amorces standards. Actuellement, en divisant l'insertion entre les deux amorces, des insertions allant jusqu'à 100 Pb peuvent être créées en une seule étape en utilisant cette méthode.

III.2.5 Expression et purification :

L'expression et la purification des protéines recombinantes se réfèrent à un ensemble de techniques par lesquelles une protéine d'intérêt est produite sous une forme fonctionnelle en quantité suffisante dans un organisme hôte en utilisant les mécanismes de synthèse des protéines de l'hôte. La protéine recombinante exprimée est purifiée pour étudier sa structure, ses fonctions, ses modifications, sa localisation et son interaction. En pratique, ça consiste à cloner le gène d'intérêt dans un vecteur d'expression et à l'exprimer dans un hôte approprié qui permet la purification de la protéine recombinante sous une forme fonctionnelle en quantité suffisante.

- **Les systèmes d'expression des protéines :**

Les systèmes procaryotes et eucaryotes sont utilisés pour l'expression des protéines en fonction de la propriété des protéines, des exigences d'activité fonctionnelle et du rendement. Les systèmes d'expression les plus importants sont les bactéries (peu exigeantes, croissance rapide et manipulation génétique facile) outre ces systèmes, il en existent d'autres, comme les levures, les cellules mammifères et les systèmes acellulaires.

- **Les promoteurs :**

Appelés également séquences promotrices, ce sont des régions de l'ADN situées à proximité d'un gène et sont indispensables à la transcription de l'ADN en ARN. Le promoteur est la zone de l'ADN sur laquelle se fixe initialement l'ARN polymérase, avant de démarrer la synthèse de l'ARN. Plusieurs promoteurs existent et chacun possède ses propres avantages et limitations en ce qui concerne l'expression de protéines hétérologues. Souvent, des combinaisons de promoteurs et de régulateurs sont utilisées pour obtenir un niveau d'expression favorable. Les systèmes de promoteurs les plus couramment utilisés pour l'expression des protéines:

- P_{lac} / P_{lacUV5} le mieux étudié et le plus utilisé dans les systèmes d'*E. coli*.
 - tac / trc qui est un promoteur hybride.
- **Les marqueurs de sélection :**
 - Gènes résistants aux antibiotiques : qui empêchent la croissance d'*E. coli* qui ne contient pas le plasmide contenant ces gènes.
 - Le phénomène d'addiction au plasmide : Ici, un gène essentiel est fourni par le plasmide qui manque à l'hôte et donc l'hôte qui perd le plasmide est incapable de survivre. Différents sous-types de systèmes de dépendance au plasmide existent tels que les systèmes à base de toxines / antitoxines, les systèmes à base de métabolisme et les systèmes de titrage opérateur-répresseur. Par exemple, le gène de la dihydrofolate réductase (DHFR) synthétise le métabolite essentiel. Dans un milieu pourvu de métabolites (DHFR), les cellules transformées ont un avantage sélectif en raison de la présence de gènes DHFR entraînant leur croissance au dépend des autres.
 - Le criblage: C'est une technique de dépistage qui permet une détection rapide et pratique de bactéries recombinantes dans des expériences de clonage moléculaire à base de vecteur. Il existe plusieurs techniques de criblage dont le criblage "bleu-blanc" où les bactéries sont cultivées en présence de X-gal (galactoside). Les cellules transformées avec des vecteurs contenant de l'ADN recombinant produiront des colonies blanches (β -galactosidase-) ; Les cellules transformées avec des plasmides non recombinants (que le vecteur) se développent en colonies bleues (β -galactosidase +). Cette méthode de criblage est habituellement effectuée en utilisant une souche bactérienne appropriée, mais d'autres organismes tels que la levure peuvent également être utilisés.



Figure 8 : criblage « bleu-blanc ».

- **Étiquettes d'affinité et purification d'affinité:**

Les marqueurs d'affinité sont des moyens pour une détection et une purification facile des protéines recombinantes provenant d'E. coli, ils sont également utilisés pour augmenter la solubilité de la protéine. Il s'agit de suites d'acides aminés (marqueur peptidique) ou d'un grand polypeptide (protéine de fusion) qui n'interfèrent généralement pas avec le fonctionnement des protéines qui sont exprimés en tandem avec la protéine souhaitée pour former une protéine chimérique. Elles sont purifiées en utilisant des colonnes d'affinité où la protéine marquée se lie spécifiquement et est ensuite éluée. Par conséquent, un site de clivage est habituellement incorporé dans le vecteur. Dans le cas de l'élimination des étiquettes par digestion enzymatique, les vecteurs d'expression possèdent des séquences qui codent pour des sites de clivage de protéase en aval du gène codant pour l'étiquette. [9]

III.2.6 Recherche et séparation :

- **L'électrophorèse :**

C'est une technique de séparation dont le principe de base est que l'ADN, l'ARN et les protéines peuvent être séparés par un champ électrique selon leur charge électrique ou leur taille. Dans l'électrophorèse en gel d'agarose, les acides nucléiques sont séparés en fonction de leur taille. Les protéines peuvent être séparées en fonction de leur poids en utilisant un gel SDS-PAGE ou selon leur charge électrique en utilisant un gel isoélectrique.

- **Le transfert ou blot :**

C'est une technique qui permet de rechercher la présence d'une molécule déterminée (ADN, ARN, protéine, etc.) dans un échantillon biologique. Le transfert consiste à transférer les molécules à analyser sur un support solide (membrane en nitrocellulose ou en nylon), éventuellement après une étape de séparation comme une électrophorèse sur gel, puis à utiliser une sonde spécifique de la cible recherchée (fragment d'ADN ou d'ARN, anticorps, etc.) et qui est préalablement marquée par un fluorochrome, un radio-isotope ou un antigène. Il en existe plusieurs variantes en fonction des molécules analysées et des méthodes de détection utilisées :

- Transfert de L'ADN (Southern blot).
- Transfert de l'ARN (Northern blot).
- Transfert des protéines (Western blot). [17]

III.2.7 La génomique et la protéomique :

- **La génomique :**

C'est l'ensemble des disciplines de l'étude du génome [18]. Elle se divise en deux branches ; la génomique structurale qui étudie l'architecture et l'évolution des génomes, son objectif est d'obtenir la séquence du génome dont le matériel d'étude est l'ADN afin d'établir une cartographie des gènes et la génomique fonctionnelle qui vise à déterminer la fonction et l'expression des gènes dont le matériel d'étude est l'ARN et les protéines à l'aide de la transcriptomique et la protéomique. [19]

- **La protéomique :**

C'est l'ensemble des études concernant l'expression, la fonction et l'interaction des protéines, sur la base d'un génome (génomique fonctionnelle). La méthode de recherche principale en protéomique est basée sur la séparation (par électrophorèse sur gel bidimensionnel), la quantification (à l'aide de bibliothèque d'anticorps) et l'identification (par séquençage de la séquence N-terminale et comparaison avec des bases de données pour les protéines supérieures à 1 µg et par spectrométrie de masse pour les protéines inférieures à 1 µg).

L'objectif est souvent d'identifier des protéines qui sont des marqueurs pour une pathologie donnée. Cependant, à l'aide de la protéomique, il est également possible de déterminer la fonction cellulaire d'une protéine définie et par conséquent un éventuel effet thérapeutique de cette dernière en cas de pathologie impliquant une anomalie qualitative ou quantitative de cette protéine [6].

III.3 La bioinformatique :

Indispensable et inséparable de la biotechnologie, la bioinformatique est le domaine de science dans lequel la biologie, l'informatique et les technologies d'information se rencontrent pour former une seule discipline, elle permet d'obtenir des informations biologiques des organismes obtenus par protéomique et génomique et d'en faire des données analysables, modélisables et stockables en des bases de données permettant ainsi une meilleure application et compréhension de la protéomique et de la génomique.

III.3.1 Collecte et stockage des informations :

La collecte et le stockage des informations biologiques (séquences nucléotidiques, gènes, protéines) se fait dans des bases de données accessibles en ligne, c'est un ensemble structuré et organisé permettant le stockage de grandes quantités d'informations afin de faciliter leur utilisation (ajout, mise à jour, recherche et éventuellement analyse). On envisage deux types de ces bases de données : les bases de données généralistes (banque nucléotidique et banque protéique) tel que GenBank² contenant plus de 14 milliards de bases (décembre 2000) la PIR (*Protein Information Resource*) à Washington avec environ 200 000 entrées. Et, les banques de données spécialistes, banques génomiques tel que Sanger Center³ qui contient tous le génome humain avec 24 autres génomes, et banques fonctionnelles : transcriptome, protéome, métabolome...etc.

III.3.2 Harmonisation :

Pour une meilleure interprétation de ces bases de données chaque entrée est organisée selon une fiche conventionnelle comportant plusieurs informations organisées comme suit :

- Locus : identification (nom et taille de la séquence).
- Définition : description de la séquence.
- Accession/Version : numéro d'accès dans la base.
- Informations diverses : taxonomie, publications, références, etc.
- Origine : Séquences (par bloc de caractères/par ligne).
- // : fin d'entrée de la base.

```

LOCUS       KC297657                673 bp    DNA         linear   BCT 18-MAR-2013
DEFINITION  Enterococcus faecalis strain 493/96 plasmid OrfC gene, partial cds;
            RNAI (rnaI) and RNAII (rnaII) genes, complete sequence; and OrfD
            gene, partial cds.
ACCESSION   KC297657.1
VERSION     KC297657.1
KEYWORDS    GI:460758767
SOURCE      Enterococcus faecalis
            Enterococcus faecalis
ORGANISM    Bacteria; Firmicutes; Bacilli; Lactobacillales; Enterococcaceae;
            Enterococcus
REFERENCE   1 (bases 1 to 673)
AUTHORS     Wardal,E., Sadowy,E. and Bryniewicz,W.
TITLE       Diversity of plasmid-associated genes among Enterococcus faecalis
            clinical isolates
JOURNAL     Unpublished
REFERENCE   2 (bases 1 to 673)
AUTHORS     Wardal,E. and Sadowy,E.
TITLE       Direct Submission
JOURNAL     Submitted (10-DEC-2012) Molecular Microbiology, National Medicines
            Institute, Chelmska 30/34, Warsaw 00-725, Poland
COMMENT     ##Assembly-Data-START##
            Sequencing Technology :: Sanger dideoxy sequencing
            ##Assembly-Data-END##

FEATURES             Location/Qualifiers
     source            1..673
                        /organism="Enterococcus faecalis"
                        /mol_type="genomic DNA"
                        /strain="493/96"
                        /isolation_source="hospitalized patient"
                        /host="Homo sapiens"
                        /db_xref="taxon:1251"
                        /plasmid="unnamed"
                        /country="Poland"
                        /PCR_primers="fwd_name: par-F, fwd_seq:
                        ccattgcactactaggaacc, rev_name: par-R, rev_seq:
                        ctgctagcaagcaggttaag"
                        <1..65
                        /codon_start=3
                        /transl_table=11
                        /product="OrfC"
                        /protein_id="ACM14172.1"
                        /db_xref="GI:460758768"
                        /translation="YKCSWCKRVYTLRKDHKTR"
     gene              90..334
                        /gene="rnaI"
     misc_RNA          90..334
                        /product="RNAI"
                        /note="par toxin"

ORIGIN
1 agtataaatg ttctctggtg aaacagagtt acacgcttag aaaagatcat aaaacagcta
61 gataaatgtg tgaaggtttt attattgaat tggcagaant tcaatctatg ctataaataa
121 taaggcagct cgctctgagt ggaggtgtgt tatttktgaa agatttaag tcgttggtta
181 tcgcaccaat ctttgttaga ttggtctctg aaatgatctt tcgtgtgttg gacgaggaa
241 acgatagocg aaagtaagct gotatcaaca cacacgctag aagtogcaac tagtgtaaaa
301 aaaagcaatc ctattcgccg taggatttct ttctgtgta tctgtacgat ttaagtcctg
361 ttgcgacttt tagtatagca tatittttat ttgggtcaag ttttgtgact atgcaggaa
421 ttgtaaaaga tacagtggta gcaattttca tcgatgtat ttatttaata aaatagtagt
481 agaaaaatat atttatgtat aaacttatag ttatgaatct gtatagttag ttataataat
541 ttgtattttt ttaggaaatc ttgagctttt gaattgaata agaaggagtg attttatgga
601 tttaaagtae atgtgttttt gtaattcaat gtattctttg aaagaatgg agctaattca
661 actagcttca caa

//

```

Figure 9 : Exemple de la fiche GENBANK d'un plasmide d'*E. faecalis*

² www.ebi.ac.uk/embl/index.html

³ www.sanger.ac.uk

III.3.3 Analyse :

L'analyse des entrées des bases de données permet en fonction de la nature de l'information de :

- Pour les séquences nucléotidiques : simplifier les tâches de traduction.
- Pour les gènes : repérer les exons, les introns, les opérons, les sites de restriction ainsi que les mutations.
- Pour les protéines : prédire la structure tridimensionnelle (3D) d'une protéine et donc son activité fonctionnelle (sites actifs dans le cas des enzymes), c'est la modélisation, et proposer plusieurs structures de protéines pour une même séquence. [20]

III.3.4 Outils de la bioinformatique :

Les outils bioinformatiques disponibles sont très nombreux allant de la prédiction de gènes à partir d'une séquence quelconque à l'identification de motifs particuliers (sites de fixation de protéines, etc.). Pour :

- La prédiction des changements de stabilité des protéines :
 Cupsat (Cologne University)
 FoldX (European Molecular Biology Laboratory – Heidelberg)
- La prédiction de l'agrégation des protéines :
 PONDR (Molecular kinetics - Indianapolis)
 Disprot (Indiana University School of medicine).
- La prédiction du caractère pathogène des mutations faux-sens :
 SIFT (Craig Venter Institute)
 Polyphen (Harvard University)
 UMD-Predicto (INSERM)
- La prédiction du caractère pathogène des mutations introniques :
 HSF (Human Splicing Finder). [21]

Outre ces connaissances, la maîtrise de la biotechnologie rouge repose également sur l'acquisition de compétences notamment dans le domaine de la pharmacologie, la pharmacie galénique et la chimie pharmaceutique afin d'obtenir des produits de qualité et d'efficacité assurée et de mettre en œuvre des procédés de contrôle de ces produits.

IV.3.4 Les produits de la biotechnologie en santé humaine :

Les médicaments forment la colonne vertébrale de la médecine moderne. La plus part des médicaments “traditionnels” sont des molécules organiques de bas poids moléculaire. Bien que certains, comme l’aspirine, ont une origine purement biologique, la plus part sont actuellement synthétisés par des procédés chimiques. Deux types de firmes constituent le secteur des médicaments traditionnels ; les industries de synthèse chimique qui produisent les matières premières en grandes quantités et les industries pharmaceutiques qui acquièrent ces matières premières pour les formuler en des médicaments finis. En plus des médicaments à base chimique, une gamme de substances pharmaceutiques, à l’instar des hormones et des médicaments dérivés du sang, sont obtenus par extraction directe à partir de sources biologiques. De telles substances peuvent être qualifiées comme produits de biotechnologie. Cependant, l’avènement des biomédicaments suivis par les biosimilaires, a révolutionné le médicament ainsi que le traitement de nombreuses maladies dans divers domaines thérapeutiques dont l’oncologie, l’hématologie, la gastro-entérologie, la rhumatologie ou l’endocrinologie. Plus révolutionnaires encore, sont les thérapies innovantes qui ouvrent des horizons et des approches futuriste vers une meilleure prise en charge des patients.

Avant de parler des produits de la biotechnologie en santé humaine, il est indispensable d’enlever toute ambiguïté régnant sur la terminologie, puisque Il n’existe aucune appellation universellement admise pour désigner ces médicaments et donc des termes tel que “médicaments biologiques”, “biomédicaments” et “produits pharmaceutiques de biotechnologie” ou “médicaments de biotechnologie”, devenus une partie intégrante de la littérature pharmaceutique, sont souvent employés de manière interchangeable et peuvent avoir par conséquent des significations différentes pour diverses personnes. Le terme “médicaments biologiques” désigne certains produits pharmaceutiques traditionnels dérivés de sources biologiques à l’instar des hormones, des antibiotiques et des métabolites végétaux, des médicaments dérivés du sang, des vaccins, des allergènes et des toxines utilisées pour la prévention ou le traitement de maladies humaines. Quant au terme “biomédicament”, utilisé pour la première fois dans les années 1980, est venu pour désigner une classe de protéines thérapeutiques produites par biotechnologie moderne, spécialement par génie génétique, ou dans le cas des anticorps monoclonaux par la technique des hybridomes ,actuellement ça concerne toute protéine ou acide nucléique utilisés pour des fins de diagnostic ou de thérapeutique, produits par des moyens autres que l’extraction directe à partir d’une source biologique native (non-ingénié). Enfin, le terme “produits pharmaceutiques de

biotechnologie’’ ou ‘’médicaments de biotechnologie’’, qualifie tout produit pharmaceutique utilisé pour un but de thérapie ou de diagnostic, produit complètement ou en partie par des techniques de biotechnologie ancienne ou moderne, englobant, par exemple, les antibiotiques extraits des champignons, les protéines thérapeutiques extraites de sources natives, tel que l’insuline du pancréas du porc, et les produits issus du génie génétique, tel que l’insuline recombinante.[22]

Dans certains cas, la classification de ces produits s’avère un peu difficile, comme par exemple certains antibiotiques semi-synthétiques obtenus par modification chimique d’antibiotiques naturels produits par fermentation.

IV.1. Les médicaments biologiques :

IV.1.1 Les vaccins :

Selon l’OMS « Un vaccin est une préparation administrée pour provoquer l’immunité contre une maladie en stimulant la production d’anticorps. On trouve dans les vaccins des suspensions de micro-organismes inactivés ou atténués, ou des produits ou dérivés de micro-organismes. L’injection est la voie d’administration la plus courante, mais certains vaccins sont donnés par voie orale ou en pulvérisations nasales ». [23]

On distingue les vaccins monovalents contenant une seule souche d’un antigène vaccinant unique ciblant une seule souche du pathogène, les vaccins polyvalents (virus de la grippe) contenant deux souches ou plus du même antigène ciblant plusieurs souches d’un même pathogène et les vaccins combinés contenant plusieurs antigènes vaccinant ciblant plusieurs maladies différentes. On distingue 4 types de vaccins selon leur mode de préparation :

- **Vaccins inactivés** : issus d’agents infectieux inactivés (détruits chimiquement ou par la chaleur), tels que les vaccins destinés contre la grippe, la poliomyélite (injectable), le choléra, la peste ou l’hépatite A.
- **Vaccins vivants atténués** : issus d’agents vivants atténués (ayant perdu naturellement ou artificiellement par mutation, leur caractère pathogène). Tels que les vaccins destinés contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la varicelle, la tuberculose (vaccin BCG), la poliomyélite (vaccin oral) ainsi que le vaccin contre le zona.
- **Vaccins synthétiques** : constitués d’antigènes purifiés modifiés par génie génétique. C’est l’exemple des vaccins contre les virus de l’hépatite B ou les papillomavirus.
- **Les anatoxines** : produites à partir de toxines inactivées (chimiquement ou par la chaleur), c’est l’exemple des vaccins contre le tétanos ou la diphtérie. [24]

IV.1.2 Les médicaments dérivés du sang ou produits sanguins stables :

Ce sont des médicaments à base de sang ou de composants de sang préparés industriellement. Il s'agit notamment de l'albumine, des facteurs de coagulation ou encore des immunoglobulines d'origine humaine. Ces produits sont préparés par des techniques, bien améliorées depuis, dont l'origine remonte au fractionnement d'Edwin Cohn, et parfois remplacés maintenant par des produits obtenus par génie génétique. [25]

IV.1.3 Les produits sanguins labiles :

Ce sont des produits issus du sang d'un donneur, destinés à être transfusés à un patient. Il s'agit notamment du sang total, du plasma (plasma frais congelé riches en protéines sanguines, en facteurs de coagulation et en anticorps polyclonaux) et des cellules sanguines d'origine humaine (les concentrés érythrocytaires ou concentrés de globules rouges (CGR) et les concentrés plaquettaires). Parmi ces produits on distingue les produits autologues, destinés au donneur lui-même, des produits homologues, destinés à une personne autre que le donneur. Ils sont préparés par les centres de transfusion sanguine CTS et administrés en ambulatoire ou lors d'une hospitalisation. [26]

IV.1.4 Les anticorps polyclonaux :

C'est un mélange hétérogène d'anticorps dirigés contre différents épitopes d'un même antigène. Ils sont généralement obtenus par immunisation d'animaux (Lapin, mouton, chèvre, cheval, etc.). Les anticorps polyclonaux sont largement utilisés en sérothérapie et en séroprophylaxie en raison de la facilité de leur obtention et constituent parfois le seul traitement pour les nouvelles maladies surtout infectieuses à morbidité rapide tel que le virus Ebola. [27]

IV.1.5 Les anticoagulants : L'héparine

C'est un anticoagulant qui fait partie des glycosaminoglycanes de 3-60 kDa synthétisé physiologiquement par les mastocytes. Il est fabriqué par extraction d'intestins porcins ou de poumons bovins. Il active l'antithrombine *III* qui par liaison à la thrombine, inhibe la formation de la fibrine.

IV.2 Les biomédicaments et les biosimilaires :

D'après la terminologie précédente, les biomédicaments regroupent diverses classes de médicaments dont le point commun est de faire appel à une source biologique comme matière première du principe actif qu'ils renferment (protéines ou acides nucléiques). On les distingue des médicaments dont le principe actif est issu de la synthèse chimique qui restent les plus représentés dans la pharmacopée actuelle. [28]

Ce sont donc des molécules complexes produites à partir d'une cellule ou d'un organisme vivant et non par synthèse chimique. Ils répondent à des besoins médicaux jusqu'alors non satisfaits en ciblant des points spécifiques de l'organisme avec moins d'effets secondaires et de rejets, comparés aux médicaments traditionnels, de ce fait ces traitements de pointe constituent un réel espoir pour les patients [29]. En 2013, 7 des 10 premiers médicaments dans le monde (en termes de chiffre d'affaires) étaient des biomédicaments.

Or les traitements par biomédicament coûtent en général 20 fois plus chers que les petites molécules « standards », souvent des dizaines de milliers de dollars par an. Par conséquent, dans certains pays, beaucoup de ceux qui en ont le plus besoin ne sont pas ou risquent de ne pas être pris en charge par les organismes payeurs [30], on touche là à l'un des problèmes majeurs concernant ces produits, mais qui sera comblé dans les années à venir puisque actuellement, les biomédicaments occupent 20% du marché mondial, avec une hausse estimée à 50% dans l'avenir le plus proche.

Quant aux biosimilaires, ils sont aux biomédicaments ce que sont les génériques pour les médicaments de référence, ce sont des produits successeurs aux biomédicaments de référence. De la même manière, leur mise au point peut être entamée dès l'expiration du brevet du biomédicament de référence, offrant ainsi des produits supposés être de la même qualité que les références, à moindre prix et constituant de ce fait une des solutions à la problématique de la disponibilité et du coût.

Cette classe de médicaments de biotechnologie est représentée par deux types de produits : les protéines recombinantes et les anticorps monoclonaux.

IV.2.1 Les protéines recombinantes :

Les protéines recombinantes sont produites par la technologie de l'ADNr, connue également sous le nom de génie génétique ou de clonage de gènes, à travers laquelle des gènes humains responsables de la production d'une protéine spécifique sont transférés à un organisme tel que

l'*Escherichia coli* qui est ensuite cultivée par fermentation pour obtenir une production à grande échelle de protéines thérapeutiques.

Cette technique consiste à combiner le matériel génétique de deux sources biologiques différentes *in vitro* et d'introduire le matériel recombiné dans une cellule hôte.

Un des aspects du génie génétique consiste au transfert d'un gène d'une cellule végétale ou animale dans un plasmide bactérien. Des enzymes appelées endonucléases de restriction, sont utilisées pour couper l'ADN de la cellule. Par exemple un fragment d'ADN codant une protéine particulière peut être coupé d'une cellule humaine pour être transféré vers une bactérie. La même enzyme est utilisée pour ouvrir un site au niveau de la molécule d'ADN de la bactérie, permettant ainsi une intégration facile des gènes humains dans le génome de la bactérie. Un nouveau hybride appelé molécule d'ADN_r, est le résultat, et est ensuite incorporé dans une nouvelle bactérie à l'aide de vecteurs. La nouvelle lignée est cultivée d'une manière sélective et purifiée, et si le gène incorporé est exprimé, la bactérie sera de ce fait productrice d'une protéine humaine. Les protéines humaines pourront être fabriquées à grande échelle par des procédés de fermentation et de purification.

Cependant, il existe plusieurs inconvénients liés à l'utilisation de *L'E. coli* et d'autres organismes plus sophistiqués, comme par exemple les levures, ces inconvénients sont liés principalement à la glycolisation, l'addition de résidus glucidiques à une protéine de structure. Les protéines produites par *E. coli* ne sont pas glycolysées, néanmoins chez les cellules eucaryotes, la glycolisation post-traductionnelle est une modification commune apportée aux protéines. De plus, lors de l'utilisation de l'*E. coli*, la lyse de la bactérie est nécessaire pour récupérer la protéine, et puisque la lyse libère d'autres protéines et composantes cellulaires, une purification minutieuse est nécessaire. D'autres organismes peuvent être et ont été utilisés comme bioréacteurs pour la fabrication de protéines recombinantes, comme par exemple les cellules végétale et insectes.

Parmi ces protéines recombinantes on peut citer comme exemple :

IV.2.1.1 Les hormones : l'insuline

C'est une hormone hypoglycémiant formée de deux chaînes polypeptidiques A et B, retrouvée chez tous les vertébrés où elle régule la concentration du glucose dans le sang. Il s'agit donc d'un médicament indispensable pour le traitement du diabète. Jusqu'à 1985 on obtenait l'insuline par extraction des tissus d'animaux (insuline porcine et insuline bovine), prélevés en abattoir. Depuis, on a su mettre au point des procédés biotechnologiques qui utilisent des souches recombinantes, obtenues par génie génétique, d'*E. coli* et de

Saccharomyces cerevisiae permettant d'obtenir une insuline humaine ou h-insuline. On utilise aujourd'hui un ADNc synthétique pour obtenir la pro-insuline, pourtant l'ADN codant pour ce précurseur peut être obtenu avec d'excellent rendement à partir des cellules β des îlots de Langerhans du pancréas humain, car cette approche permet une optimisation du codon utilisé lors de l'expression au sein de la souche d'*E. coli* K12. L'utilisation de la tryptophane-synthétase assurant la formation des ponts disulfures entre les chaînes A et B, permet d'obtenir directement une pro-insuline recombinante, qui par divers procédés enzymatiques et chimiques est transformée en insuline par clivage de la chaîne C. Cette insuline recombinante est extraite et purifiée par la suite.

Il existe actuellement d'autres types d'insulines dites de nouvelle génération où on peut citer comme exemple un dérivé de la h-insuline, au sein duquel la séquence concernant la lysine et la proline dans la chaîne B est inversée et qui montre une meilleure biodisponibilité, c'est l'insuline LysPro qui est obtenue par mutagenèse d'*E. coli* recombinantes.

IV.2.1.2 Les facteurs de coagulation : le facteur VIII (FVIII)

Une anomalie du FVIII est responsable d'un trouble de coagulation appelé hémophilie A. le traitement de cette maladie est purement substitutif par injection de ce facteur manquant. L'obtention de cette protéine de haut poids moléculaire synthétisée au niveau du foie se faisait à partir du sang de donneurs sains, en l'isolant par un procédé de cryo-précipitation, suivi d'une immuno-chromatographie fractionnée. Cette protéine de substitution peut être conservée par lyophilisation. Cependant, cette technique nécessitait des milliers de donneurs par an pour le traitement d'un seul hémophile et comportait un grand risque de transmission de maladies infectieuses. Le challenge lié au clonage du FVIII résidait dans les quantités infimes d'ARNm codant pour ce facteur qu'on a pu isoler. En utilisant une lignée cellulaire isolée d'un lymphome, on a pu obtenir un ADNc complet grâce à la technique de la marche sur le génome ou "*genome walking*" qu'on a pu exprimer dans des cellules CHO (*Chinese hamster ovaries*) et BHK (*Baby hamster kidneys*) grâce à un vecteur spécifique, composé des éléments du SV40 (Virus Simien 40) et d'un adénovirus.

IV.2.1.3 Les inhibiteurs enzymatiques : α 1-antitrypsine (α AT)

C'est un inhibiteur enzymatique de nature glycoprotéique, synthétisé par le foie avec plus de 90% de la fraction α_1 -globulines du sérum. Cette glycoprotéine inhibe l'élastase (sécrétée par les granulocytes neutrophiles du système immunitaire) et empêche ainsi une protéolyse du tissu pulmonaire majoritairement composé d'élastine. Il existe une déficience génétique liée à

la α AT qui baisse le rendement de la synthèse hépatique de cet inhibiteur enzymatique, par conséquent les sujets adultes souffrants de ce syndrome meurent d'un emphysème pulmonaire. L'apport d'une α AT substitutive peut ralentir la progression des effets néfastes de la maladie. L' α AT est surtout obtenue par fractionnement de plasma de donneurs sains. Une synthèse par génie génétique au niveau des *Saccharomyces cerevisiae* est également possible, l'utilisation de cette bactérie est préférable à l'*E. coli* en raison de l'activité fortement dépendante de la glycolisation. La voie la plus prometteuse et la plus économique serait une expression de cette glycoprotéine recombinante dans le lait de moutons transgéniques.

IV.2.1.4 Les molécules immunologiques : Interférons

Les interférons (IFN) sont des médiateurs immunologiques sécrétés par diverses cellules du système immunitaire, leur liaison à leurs récepteurs déclenche une réponse immunologique. Les espèces mammifères en synthétisent au moins trois types : interférons α , interférons β et interférons γ . Ils sont impliqués dans la régulation de 20 à 30 types de gènes.

Bien que l'on ait remarqué très tôt le potentiel énorme offert par les interférons pour la thérapie, il a fallu attendre le génie génétique pour rendre leur utilisation possible.

Aujourd'hui, on obtient les IFN- α par isolement d'ARNm de leucocytes et induction des ADNc, suivi d'une hybridation des fractions d'ADNc (en pool) avec de l'ARNm d'IFN- α à l'état brut, puis traduction de l'ARNm hybridé dans un système acellulaire, et enfin vérification de l'activité antivirale et expression des fractions d'ADNc obtenus. Dans la mesure où la glycolisation des interférons n'a que peu d'influence sur l'activité thérapeutique, on utilise couramment l'*E. coli* comme hôte. On peut également les exprimer avec succès dans d'autres organismes comme : *Saccharomyces cerevisiae* et *Pichia pastoris*, dans des cellules animales et aussi dans le lait d'animaux transgéniques. [6]

IV.2.1.5 Les vaccins recombinants :

La recombinaison génétique a ouvert de nouvelles voies de production des vaccins à condition de connaître le ou les antigènes actifs portés par le virus, la bactérie, la toxine ou le parasite et d'isoler le ou les gènes qui les codent (ou leur ADN complémentaire dans le cas des virus à ARN).

Ces gènes sont alors insérés dans différents systèmes vecteurs-hôtes :

- L'expression par un système procaryote ou eucaryote permet l'obtention d'antigènes qui, purifiés, fournissent les principes actifs de vaccins sous-unitaires.

- L'expression par des systèmes viraux (*Poxvirus*, *Herpès*, ...) donne naissance à des virus recombinants qui sont utilisés comme vaccins vivants ou, dans de plus rares cas (intégration de l'antigène néoformé au niveau de l'enveloppe ou de la capside virale), comme vaccins inactivés.
- Des bactéries peuvent également être utilisées comme vecteur (BCG,...). [31]

Chacun de ces vecteurs présente des avantages et des inconvénients, les virus sont capables de produire des antigènes modifiés ou de les exprimer dans le cytoplasme de la cellule hôte, tandis que les bactéries ne peuvent généralement pas modifier les antigènes et les présentent de manière extra-cytoplasmique dans la plupart des cas. D'autre part, le nombre d'antigènes qui peut être produits par une bactérie est, en principe, plus élevé que celui qui peut être produit par des virus. Enfin, une bactérie peut être éliminée par un traitement aux antibiotiques, en cas de virulence, ce qui est plus difficile pour un virus.

L'utilisation de plantes transgéniques comme vecteurs a été discuté pour la production de vaccins destinés aux programmes de vaccination dans les pays du tiers monde (vaccination via l'alimentation).

Actuellement, les chercheurs visent à développer des vaccins à ADN. L'idée est née lors de l'injection de l'ADN codant pour certaines structures de surface de *Plasmodium falciparum* responsable du paludisme, dans la rate de souris, et que celles-ci se sont mises à produire des anticorps contre ce parasite. Cette voie de recherche n'en est qu'à ses débuts.

IV.2.1.6 Les antibiotiques : l'oxytétracycline

L'oxytétracycline OTC est un antibiotique à large spectre du groupe des tétracyclines industriellement produit par *Streptomyces rimosus*. Il agit sur la capacité des bactéries à produire des protéines essentielles à leur croissance et arrête donc la propagation de l'infection.

L'activateur SARP, codé par le gène *OtcR*, assure l'activation de la biosynthèse de l'OTC du *S. rimosus*, une surexpression de ce gène par la transformation d'un plasmide contenant deux ou trois copies d'*OtcR* en présence du promoteur SF14 dans *S. rimosus* a multiplié la production de l'OTC par 6. [32]

IV.2.2 Les anticorps monoclonaux :

Ils consistent en un mélange homogène d'anticorps reconnaissant le même épitope d'un antigène. Ils sont le produit d'une fusion entre un lymphocyte B et une cellule cancéreuse (myélome) appelée technologie des hybridomes. L'animal servant à l'obtention de ces

anticorps (couramment des souris) est immunisé à l'aide d'un antigène donné, en cas de réponse immunitaire positive, l'animal est sacrifié pour en prélever la rate contenant les lymphocytes recherchés. Ces lymphocytes sont ensuite fusionnés *in vitro* avec les lymphocytes de cellules tumorales murines (myélome) qui présentent l'avantage d'être cultivables et de se diviser sans limite (immortelles), cette fusion donne naissance aux hybridomes qui ont à leur tour la caractéristique de se diviser à l'infini et qui expriment maintenant à leurs surfaces des anticorps spécifiques de l'antigène utilisé pour l'immunisation de la souris. On en isole les meilleurs à l'aide d'essais immuno-enzymatiques et de techniques de clonage cellulaire et on les conserve par congélation, les rendant ainsi pratiquement inépuisables. Cette technologie permet alors l'obtention, de façon reproductible d'anticorps monoclonaux dirigés contre tout antigène ou haptène. [6]

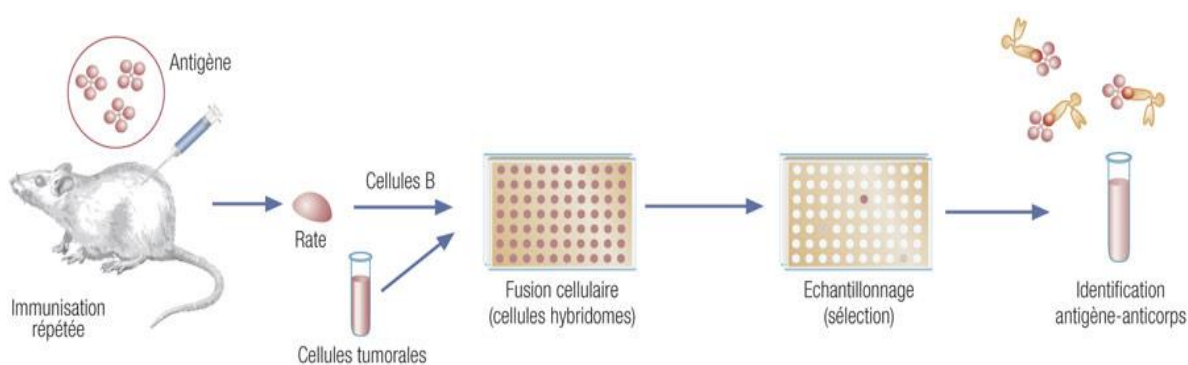


Figure 10 : Principales étapes de la technique des hybridomes. [33]

IV.2.2.1 Les anticorps humanisés :

Les anticorps monoclonaux obtenus via l'immunisation d'une souris (anticorps murins) ou tout autre animal peuvent provoquer en cas d'utilisation thérapeutique ou d'un diagnostic *in vivo*, des réactions d'une réponse immunitaire (allergie). On constate aussi souvent que la région constante des anticorps d'origine animale ne se fixe pas suffisamment bien aux récepteurs humains. L'obtention directe d'anticorps humains connaît des contraintes ; d'un côté, il n'est pas éthique d'utiliser des êtres humains pour des essais, de l'autre, on ne maîtrise pas bien la culture des myélomes humains. On a donc cherché à développer des méthodes pour l'obtention indirect d'anticorps humanisés et on dispose ainsi de différentes techniques : l'immunisation *in vitro* qui consiste à mettre en contact des cultures de cellules humaines avec l'antigène en question en présence de certains facteurs de croissance et de cytokines qui les stimulent afin de synthétiser des anticorps, l'autre technique consiste à isoler des anticorps à partir de rate de souris immunodéficientes qui avaient été auparavant mises en contact avec

des lymphocytes humains. La technique la plus récente appelée « *grafting* » consiste à produire par génie génétique des anticorps recombinants d'origine humaine portant les régions déterminant la complémentarité à l'antigène (CDR). [6]

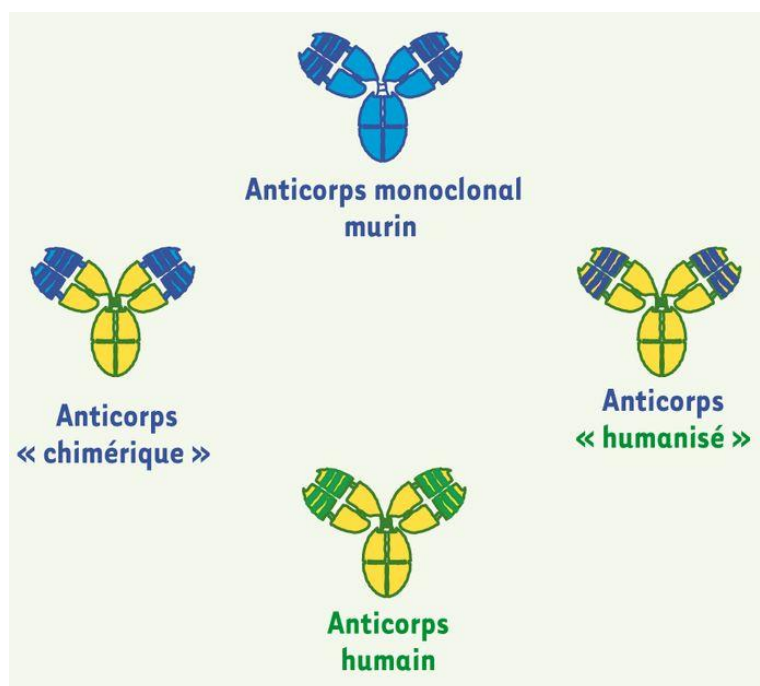


Figure 11 : Comparaison entres Ac humain et humanisé. [34]

IV.2.2.2 Les anticorps recombinants :

Les méthodes du génie génétique permettent d'exprimer le gène d'un anticorps dans sa forme native ou après recombinaison, dans différents organismes hôtes. Lors de l'expression dans les microorganismes, on reste limité aux fragments d'anticorps. En revanche, on peut fabriquer un anticorps complet à l'aide de culture cellulaire d'eucaryotes, de *Baculovirus*, dans le lait d'animaux transgéniques ou encore à l'aide de plantes transgéniques.

Contrairement à la technologie des hybridomes, la fabrication de fragments d'anticorps par génie génétique permet d'établir une très large bibliothèque d'anticorps. La méthode retenue ici est celle du « *phage display* » qui consiste à isoler à l'aide de la technologie PCR la totalité des lymphocytes B de souris (ou de lymphocytes B naïfs d'origine humaine) sous forme d'ADNc puis on l'intégrera dans des vecteurs d'expression de type M13. Cette bibliothèque est ensuite fusionnée avec un gène codant pour une protéine virale. Via un cycle d'infection dans *E. coli*, on obtient ensuite jusqu'à 10^{10} phages auxiliaires qui contiennent dans leur génome chacun un gène codant pour un fragment F_{ab} ou scF_v (en fonction de la construction) et qui présente à leur surface le produit du gène en question.

Les applications résultantes de ces nouvelles techniques sont nombreuses. Rien que pour le diagnostic médical, les anticorps recombinants offrent un potentiel énorme. Les anticorps bi-fonctionnels et à double spécificité sont utilisables pour transporter des principes actifs (dans le rôle d'un antigène) à l'endroit où le médicament est sensé agir (*targeting*) ; on les utilise par exemple pour la désintoxication, les thérapies immunosuppressives et anticancéreuses. Dans le domaine des recherches protéomiques, on utilise les anticorps recombinants pour identifier puis quantifier les différentes protéines. [6]

IV.2.2.3 Les anticorps catalytiques :

Ce sont des anticorps monoclonaux ou recombinants qui sont capables de catalyser des réactions chimiques et dont l'activité catalytique reste loin d'atteindre celle des enzymes. La structure de leurs régions CDR est proche de celle du centre fonctionnel des enzymes. C'est l'exemple de l'anticorps catalytique 17E8 qui hydrolyse l'ester de phényle du formyl-norleucine et qui contient comme différence une diade Ser-His à la place de la triade Ser-His-Asp des sérines-hydrolases. Les anticorps catalytiques sont obtenus sur des animaux qui ont auparavant été immunisés à l'aide d'analogues d'un stade intermédiaire d'une réaction catalysée ou par la méthode du « phage display ». [6]

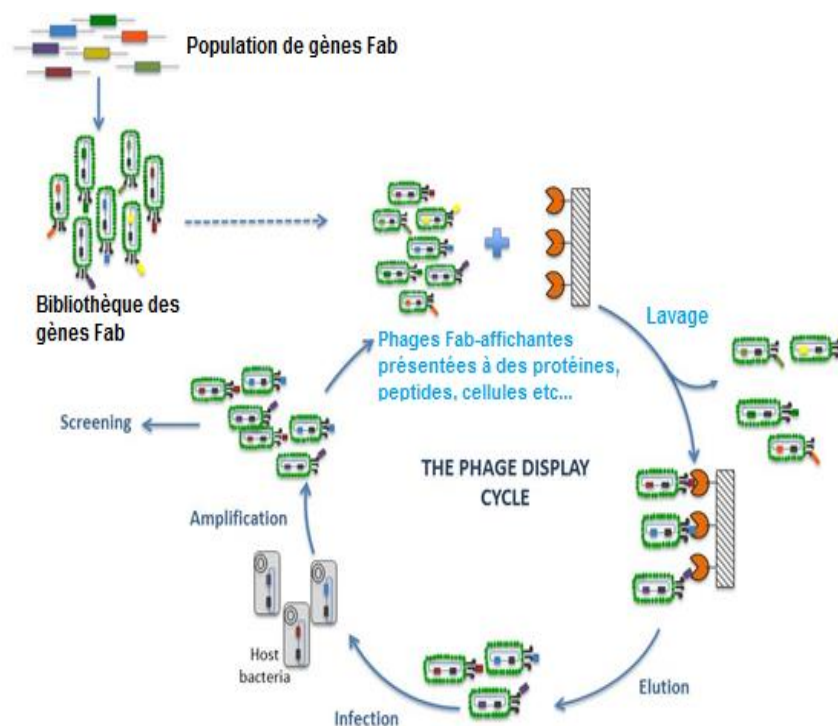


Figure 12 : Différentes étapes du phage display. [35]

IV.3 Les thérapies innovantes :

La meilleure compréhension des mécanismes de l'expression des gènes a permis la naissance de ce qu'on appelle les thérapies innovantes.

Pour la plus grande partie des maladies humaines génétiques il n'existe pas de thérapie, ces maladies peuvent avoir comme origine une déficience génétique qui est une atteinte d'un ou de plusieurs gènes, qui peut être soit héréditaire ou acquise [6] Le principe des thérapies innovantes a été fondé sur cette problématique, où on se voyait utiliser les gènes (thérapie génique), les cellules (thérapie cellulaire) et les tissus (thérapie tissulaire) pour pallier les faiblesses des médicaments et la non disponibilité des biomédicaments afin d'assurer un traitement pour ce type de pathologies. On envisage même d'utiliser ces concepts pour traiter des maladies non héréditaires.

IV.3.1 Thérapie génique :

On regroupe sous le terme de thérapie génique l'ensemble des procédés thérapeutiques reposant sur l'utilisation de l'ADN comme molécule thérapeutique. [1]

Appelée également génothérapie, elle consiste à faire pénétrer des gènes dans les cellules d'un individu pour traiter une maladie. Ces gènes vont remplacer d'autres gènes mutés ou défectueux, ou sur-exprimer des protéines ayant une activité thérapeutique.

Le premier essai clinique de thérapie génique sur l'homme a débuté en 1990 aux USA après avis d'un comité créé par les National Institutes of Health (NIH) pour se prononcer sur le principe d'une telle expérimentation. [36]

A la fin de 1998, plus de 300 protocoles cliniques avaient été approuvés dans le monde, et plus de 3000 patients portaient en eux des cellules génétiquement modifiées, c'est en 1999 que le premier décès à cause de la thérapie génique a été enregistré ; Jesse Gelsinger qui avait accepté d'être le sujet d'une étude sur la thérapie génique. En 2013, près de 2000 essais cliniques auraient été proposés au niveau international. [36]

L'analyse cumulée des données montre que, depuis le premier essai clinique (qui s'intéressait alors au traitement du cancer), environ 66.5% des essais se focalisent sur le traitement du cancer, et 33.5% sur des pathologies très variables (cardiovasculaires, infectieuses, neurologiques, oculaires, etc.)

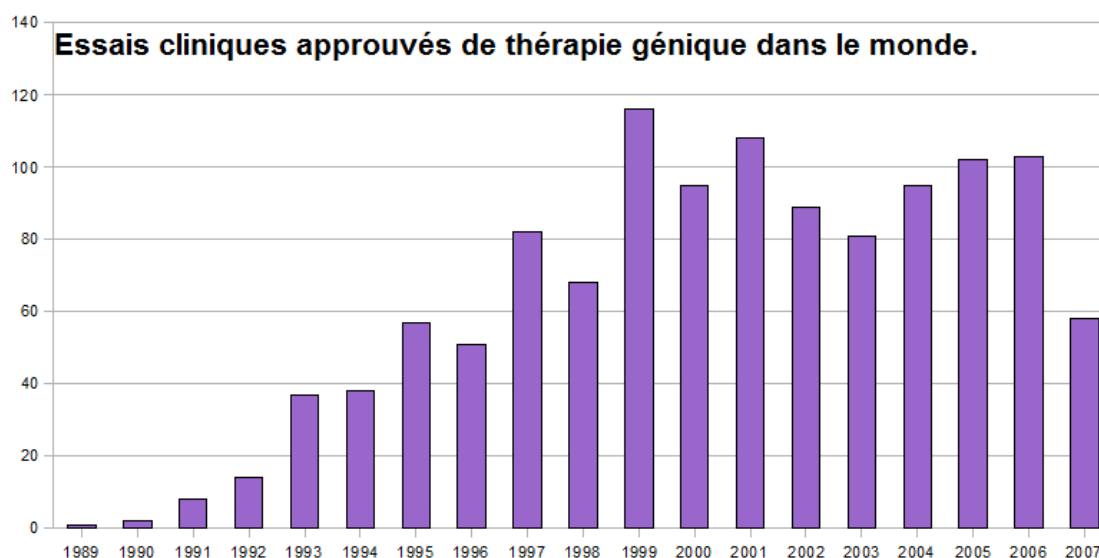


Figure 13 : Essais cliniques approuvés de thérapie génique dans le monde. [36]

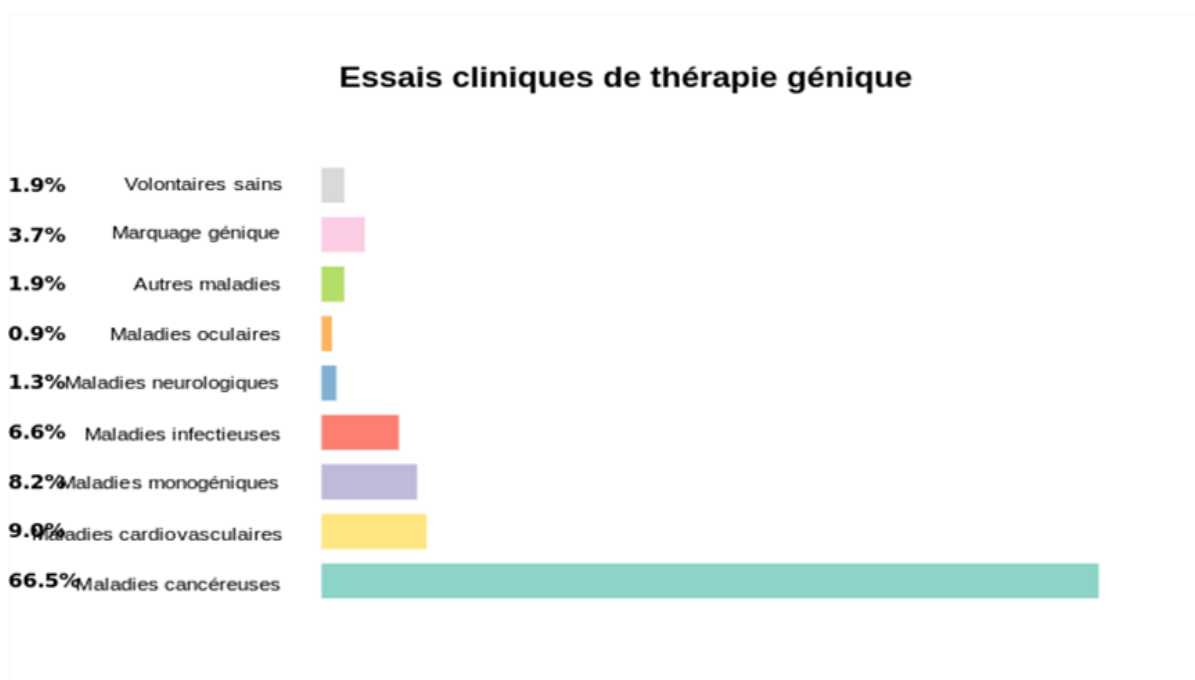


Figure 14 : Répartition des essais cliniques de thérapie génique dans les différentes spécialités. [36]

Conceptuellement, il n'est pas une pathologie qui ne pourrait pas bénéficier d'une approche de thérapie génique, que ce soit par une stratégie de restauration d'une activité génétique défaillante ou par la production d'une activité supplémentaire qui puisse avoir un impact thérapeutique: le matériel génétique transféré jouera en quelque sorte le rôle de médicament ; il peut être efficace même si la durée de son « expression » sous forme de protéine est limitée dans le temps. Pour les maladies monogéniques par contre, il s'agit d'obtenir une protéine normale qui se substituera à la protéine inopérante (voire dangereuse) issue du gène muté ; il

est donc nécessaire pour être efficace d'obtenir une expression durable, voire permanente, du matériel génétique transféré. Le transfert des gènes se fait sur des cellules somatiques du patient, il s'agit de la "thérapie génique somatique", ce qui est autorisé par les administrations et la réglementation. Cependant le transfert des gènes vers des cellules de la lignée germinale (spermatozoïdes ou ovules) ou "thérapie génique germinale", qui aura comme effet le transfert de ces gènes vers la descendance et la modification du patrimoine génétique de l'être humain, est aujourd'hui considéré comme n'étant ni techniquement justifié ni éthiquement acceptable.

La thérapie génique permet également de pallier les faiblesses des biomédicaments, plus précisément des protéines recombinantes. En effet l'introduction d'un matériel génétique dans une cellule hôte entraîne sa traduction en une protéine qui sera automatiquement glycosylée et pure puisqu'il s'agit d'une cellule eucaryote, et le résultat serait une protéine prête à accomplir sa fonction.

IV.3.1.1 Les vecteurs :

La réussite d'une telle thérapie repose d'une manière fondamentale sur l'acheminement du matériel génétique jusqu'à la cellule cible, on parle donc de vectorisation. Mais trouver un vecteur facilitant l'introduction du gène dans l'organisme de façon sélective et sans effets négatifs, et permettant d'obtenir une expression suffisamment durable de ce gène en neutralisant les réactions immunitaires vis-à-vis de ce qui est perçu par l'organisme comme étant un corps étranger, s'est avéré particulièrement difficile jusqu'à la découverte en 2012 du CRISPR-Cas9 qui est venu révolutionner le monde de la thérapie génique.

Les vecteurs utilisés peuvent être classés en deux catégories :

IV.3.1.1.1 Les vecteurs viraux "transduction" :

La propriété que possèdent les virus à pénétrer dans l'organisme, à shunter leur système immunitaire ne serait-ce que d'une façon transitoire, à transférer leur matériel génétique et à le faire exprimer chez des cellules hôtes, les a rendus le vecteur de choix pour la thérapie génique. On distingue deux types de virus qu'on utilise :

En fonction du type de la liaison du transgène avec l'ADN de l'hôte, ils peuvent être :

- **Intégratifs :**

L'ADN du vecteur viral qui contient le transgène thérapeutique s'intègre dans l'ADN de l'hôte, en conséquence, il est transmis aux cellules filles en cas de divisions cellulaires, ces vecteurs sont idéaux dans les approches où l'effet recherché doit être permanent. C'est l'exemple des rétrovirus.

- **Non intégratifs :**

Le transgène demeure dans la cellule sans s'intégrer au génome de l'hôte, ces vecteurs sont idéaux quand il s'agit de faire pénétrer un gène dans des cellules qui ne se divisent pas, car ils sont considérés comme plus sûrs. [37]

En fonction de la nature du génome à transférer :

- **Les rétrovirus :**

Ce sont des virus à ARN capables d'infecter les cellules en division qui possèdent à leur surface un récepteur reconçu par l'enveloppe virale. Ils intègrent de façon stable leur génome dans le génome des cellules infectées en laissant espérer une possibilité d'expression à long terme des gènes thérapeutiques.

C'est à partir d'un rétrovirus, le MuLV (*virus de la leucémie murine, murine leukemia virus*), que furent dérivés les vecteurs les plus utilisés. De nombreuses cellules humaines possèdent des récepteurs spécifiques de ce virus. Des lignées de cellules d'encapsulation sont isolées pour permettre la production de ces vecteurs viraux. Ces cellules synthétisent de façon constitutive les différentes protéines virales nécessaires à l'assemblage des virions, mais elles ne produisent pas de matériel génétique susceptible d'être incorporé dans les particules virales. Seules les copies du génome viral recombinant porteur du gène thérapeutique seront de ce fait encapsidées dans les particules virales. Les vecteurs dérivés du MuLV ne possèdent plus de gènes viraux mais conservent les séquences virales indispensables à l'encapsulation et à l'intégration du génome dans l'ADN hôte, qui sera transmis à la descendance puisqu'il s'agit de cellules en division, permettant de prolonger et d'éventuellement amplifier l'activité thérapeutique. [1]

- **Les lentivirus :**

Ils sont dérivés de virus humains comme le VIH, mais sont modifiés de manière à être inoffensifs. Ceux-ci semblent en effet avoir un profil d'intégration génomique plus sûr que celui des rétrovirus qui présentent un risque d'insertion aléatoire. Par ailleurs, ils pénètrent bien dans des cellules qui ne se divisent pas comme les neurones ou les cellules hépatiques. Des essais ont été menés grâce à ces vecteurs dans le traitement de l'adrénoleucodystrophie (par l'équipe de Nathalie Cartier et Patrick Aubourg, unité Inserm), dans le traitement d'hémoglobinopathies (par l'équipe de Philippe Leboulch et Yves Beuzard, à Paris) ou encore dans le traitement du syndrome de Wiskott-Aldrich.

- **Les Adénovirus :**

Ce sont des virus à ADN, capables d’infecter un grand nombre de lignées cellulaires y compris les cellules quiescentes. Ce sont les vecteurs de choix pour le transfert de gènes dans les cellules du système nerveux, du foie, de l’épithélium bronchique et de la paroi artérielle. Ils sont préparés selon le même principe des vecteurs rétroviraux, c'est-à-dire qu’on utilise des cellules trans-compétentes qui synthétisent les protéines nécessaires pour les particules virales recombinantes qui seront dépourvus de leur pouvoir pathologique, immunogène et de réplication. [1]

- **Les vecteurs dérivés des virus associés aux adénovirus (AAV) :**

Permettent le transfert de petites séquences génétiques (seulement 4kb contre 13kb avec les lentivirus). Ils sont intéressants car peu inflammatoires. Ils sont de plus en plus utilisés, par exemple pour le traitement de l’amaurose de Leber. Le premier médicament de thérapie génique autorisé en Europe en 2012 (Glybera) utilise d’ailleurs ce type de vecteur.

- **Vecteurs dérivés d’autres virus :**

Au-delà de ces vecteurs fréquemment utilisés en clinique, de nombreuses tentatives d’utilisation de vecteurs à partir d’autres virus sont décrites dans la littérature. On relèvera de nombreux travaux concernant l’utilisation du virus Herpès Simplex (HSV), des poxvirus , de virus animaux apparentés au VIH, du virus de la grippe...etc. Ces diverses tentatives témoignent d'une part de l'inexistence d'un vecteur viral universel poussant les scientifiques à tester de nouvelles voies, et d'autre part de la volonté pour certains industriels de se positionner dans le domaine avec des brevets propriétaires.

Tableau 1 : Comparaison entre les vecteurs rétroviraux et adénoviraux.

Vecteur	Rétrovirus	Adénovirus
Taille maximale du génome transféré	8 Kb.	Bien supérieur à 8 Kb.
Cellules cibles	Cellules en division ou cellules mitotiques	Cellules quiescentes y compris les cellules hépatiques.
Avantages	Expression plus longue et	Non intégratifs, pas de

	transmission à la descendance avec amplification de l'effet thérapeutique au cours.	risque de mutagenèse.
Inconvénients	Intégratifs, risque de mutagenèse inintentionnelle.	Perte de l'efficacité thérapeutique au cours des divisions cellulaires

IV.3.1.1.2 Les vecteurs non viraux ou inertes ‘transfection’ :

Les vecteurs non viraux possèdent plusieurs avantages comparés à leurs analogues viraux, en termes d'efficacité par l'acheminement de séquences génomiques de plus grande taille, de sécurité par le risque de propagation accidentelle du matériel génétique qui est négligeable et de coût par leur synthèse qui peut être réalisée facilement et en grandes quantités.

- **Les liposomes :**

Dans ce cas, le gène thérapeutique est associé à des lipides cationiques qui favorisent son entrée dans la cellule hôte, on parle de lipofection. Ces particules chargées positivement se fixent à la surface des cellules cibles chargées négativement par interaction ionique et pénètrent par endocytose. Elles sont associées également à des molécules permettant leur échappement avant la fusion avec les lysosomes qui contiennent des enzymes qui risquent de dégrader le gène transféré tel que dioleylethanolamine (DOPE). Comme exemple, on peut citer les lypoplexes utilisés dans le cadre du traitement des mélanomes et dans les essais cliniques de traitement de la mucoviscidose, les polymères cationiques ou polyplexes dont la polyéthylèneimine (PEI) et les polylysines glycolysées.

- **Les virosomes :**

Ce sont des vecteurs intermédiaires entre les vecteurs viraux et inertes. Les divers constituants des particules virales peuvent être produits séparément puis assemblés in vitro sous forme de particules pseudo-virales contenant éventuellement des composés chimiques synthétiques.

- **L'ADN nu :**

Ça consiste en l'injection directe d'ADN nu modifié et protégé des enzymes cellulaires (nucléases) grâce à des modifications chimiques. L'efficacité de transfection est faible et ne

permet pas d'envisager la restauration d'une fonction défaillante, cependant la quantité de protéines produites est suffisante pour déclencher une réaction immunitaire. Cette technique pourrait donc déboucher sur un nouveau mode de vaccination. Une autre stratégie appelée biolistique consiste à projeter dans les cellules des microbilles sur lesquelles est fixé l'ADN. Utilisée surtout pour le transfert de gènes dans les cellules végétales, elle est envisagée pour réaliser des vaccinations par transfert de gènes.

- **Le chromosome humain artificiel HAC (*Human Artificial Chromosome*)**

C'est un microchromosome qui peut être maintenu indépendamment dans la cellule humaine comme 47^{em} chromosome. Il peut porter jusqu'à 10 Mb de fragments d'ADN. C'est un système prometteur de délivrance et d'expression de gènes qui permet de pallier les problèmes causés par les vecteurs viraux.

IV.3.1.2 Les stratégies de thérapie génique:

Les protocoles de thérapie génique varient en fonction des indications et des objectifs thérapeutiques à atteindre. Cependant, ils consistent toujours à modifier génétiquement les cellules du patient, *ex vivo* ou *in vivo*, de façon pérenne ou transitoire.

IV.3.1.2.1 Thérapie génique ex vivo :

Pour faciliter le transfert du gène thérapeutique dans les cellules cibles, la stratégie la plus simple consiste à prélever les cellules à traiter chez le patient et de réaliser *ex vivo* le transfert du gène thérapeutique. Les cellules ainsi traitées sont ensuite introduites chez le malade, ce qui fait donner à cette approche le nom d'autogreffe de cellules génétiquement modifiées. Particulièrement adaptée au transfert de gènes dans les cellules hématopoïétiques, en revanche de nombreux types cellulaires ne peuvent être aisément prélevés et manipulés *ex vivo* (cellules pulmonaires, musculaires, nerveuses...), cette approche ne peut être envisagée et le gène doit être directement introduit *in vivo*.

IV.3.1.2.2 Thérapie génique in vivo :

La thérapie génique directe ou *in vivo* repose sur le transfert direct du gène thérapeutique vers le patient. Moins lourde que l'autogreffe de cellules modifiées, cette stratégie pourrait rendre l'ADN une molécule thérapeutique comme les autres en choisissant la voie d'administration pour atteindre un organe particulier (instillation bronchique, administration par aérosol, injection intra-tumorale, transfert par voie intraveineuse ...). Dans ce cas, il faut parvenir à

protéger les gènes des nucléases présentes dans la circulation, à limiter les réactions immunitaires et à favoriser le ciblage des cellules à traiter. [37]

- **Thérapie antisens :**

La thérapie antisens est basée sur l'utilisation d'oligonucléotides antisens qui sont des brins d'acides nucléiques (ADN, ARN, ou analogue chimique) complémentaires, destinés à se fixer à l'ARN messager du gène responsable d'une pathologie lors de son expression, par paire de base. Cela a pour conséquence d'inactiver le gène. [38]

- **Interférence par ARN :**

L'interférence par ARN est un phénomène où l'ARN double brin bloque l'expression d'une protéine cible en stimulant la dégradation spécifique de l'ARNm en question. De même que la thérapie antisens, l'utilisation de l'ARN interférant permet de moduler l'expression de protéines pathogènes que ce soit endogène dans le cas des cancers ou exogènes dans le cas des infections virales. [39]

- **Vaccins génétiques :**

Bien que les vaccins aient longtemps été considérés comme le plus grand exploit dans la santé humaine, au point d'éliminer toute une maladie infectieuse de la surface de la terre (variole), certaines infections restent incontrôlées par la vaccination. Deux raisons en particulier, soit les approches qui restent traditionnelles, ou bien ont été considérées trop risquées pour des maladies telles que le VIH. Les vaccins vivants atténués ont apporté beaucoup pour la vaccination, mais présentent toujours le risque de réversion vers la souche pathogène. D'où la nouvelle approche qui consiste à apporter le gène (ADN ou ARN) codant l'antigène au lieu de l'antigène lui-même, l'incorporer dans la cellule et qui sera ensuite exprimé par celle-ci pour induire une immunisation. [40]

IV.3.2 Thérapie cellulaire somatique :

La thérapie cellulaire est basée sur le concept de moduler ou de réparer une fonction biologique de l'organisme par administration unique (*One Shot*) de cellules. Les premiers produits autorisés et les récents essais novateurs, en particulier dans le domaine des immunothérapies cellulaires, ont mis en évidence le potentiel de telles thérapies pour révolutionner le domaine de la santé.

En effet, les cellules possèdent un potentiel thérapeutique distinct des petites molécules (médicaments) et des substances biologiques (biomédicaments), elles ont la capacité de

répondre et de s'adapter aux signaux environnementaux, de cibler des tissus malades spécifiques et d'exécuter des réponses complexes de manière réglementée.

Il existe deux catégories principales de produits de thérapie cellulaire d'un point de vue réglementaire dans l'Union européenne (UE): les produits à manipulation minimale qui remplissent la même fonction chez le receveur que chez le donneur, et les produits désignés comme produits médicaux de thérapie avancée ATMP (*Advanced Therapy Medicinal Products*) qui ont subi une manipulation et / ou sont conçus pour effectuer une fonction différente chez le receveur que celle effectuée chez le donneur. [41]

Le nombre de pathologies ciblées par cette thérapie est important, elle permet de traiter trois grands types: les cancers, les maladies neurodégénératives, (Parkinson, Alzheimer, Huntington...) et les pathologies entraînant la destruction de cellules, tissus, organes (cœur : infarctus, foie : cirrhose, muscles : myopathies, pancréas : diabète...).

IV.3.2.1 Principe :

- Prélèvement de cellules soit chez le patient à traiter, soit chez un donneur.
- Si besoin, purification des cellules prélevées pour ne garder qu'un seul type cellulaire.
- Si besoin, modification des cellules.
- Amplification des cellules.
- Réimplantation des cellules chez le malade au niveau du tissu ou groupe cellulaire affecté.

IV.3.2.2 Les cellules utilisées en thérapie cellulaire :

La thérapie cellulaire fait appel à trois types de cellules :

• Les cellules souches :

Une cellule souche est une cellule indifférenciée, capable de s'autorenouveler, de se différencier en d'autres types cellulaires et de proliférer en culture. Elles sont issues soit de l'embryon, soit du fœtus, soit de tissus adultes avec ou sans transformation, elles peuvent aussi être obtenues par transfert de noyau. [42]

Il existe deux types de cellules souches :

➤ Embryonnaires CSE :

Elles proviennent d'un embryon à un stade précoce. Elles présentent de nombreux avantages théoriques, mais leur production pose d'importants problèmes éthiques, en particulier lorsqu'elles proviennent d'embryons surnuméraires ou qui pourraient être obtenus par clonage thérapeutique. Elles peuvent être :

- Totipotentes (Peuvent permettre le développement complet d'un individu, la manipulation des cellules totipotentes est considérée non éthique).
- Pluripotentes (Peuvent donner tous les types de cellules de l'organisme).
- Multipotentes (Peuvent donner un nombre limité de types cellulaires. Les plus importantes sont : les cellules souches mésenchymateuses et les cellules souches hématopoïétiques).

➤ **Adultes CSA :**

Elles sont présentes dans les organes de personnes adultes. Ces cellules souches, contrairement à celles de l'embryon, sont déjà "programmées" pour ne fabriquer qu'un nombre limité de tissus (cerveau, sang, foie, pancréas, intestin, os, muscles, tissus adipeux...). Elles sont présentes dans un grand nombre d'organes. En fait, ces cellules souches adultes servent à réparer les organes usés ou nécrosés. Mais elles ne se multiplient pas à l'infini. Il s'agit des cellules souches unipotentes comme les cellules souches de la moelle osseuse, les cellules souche de la peau et les cellules souches de l'intestin). [43]

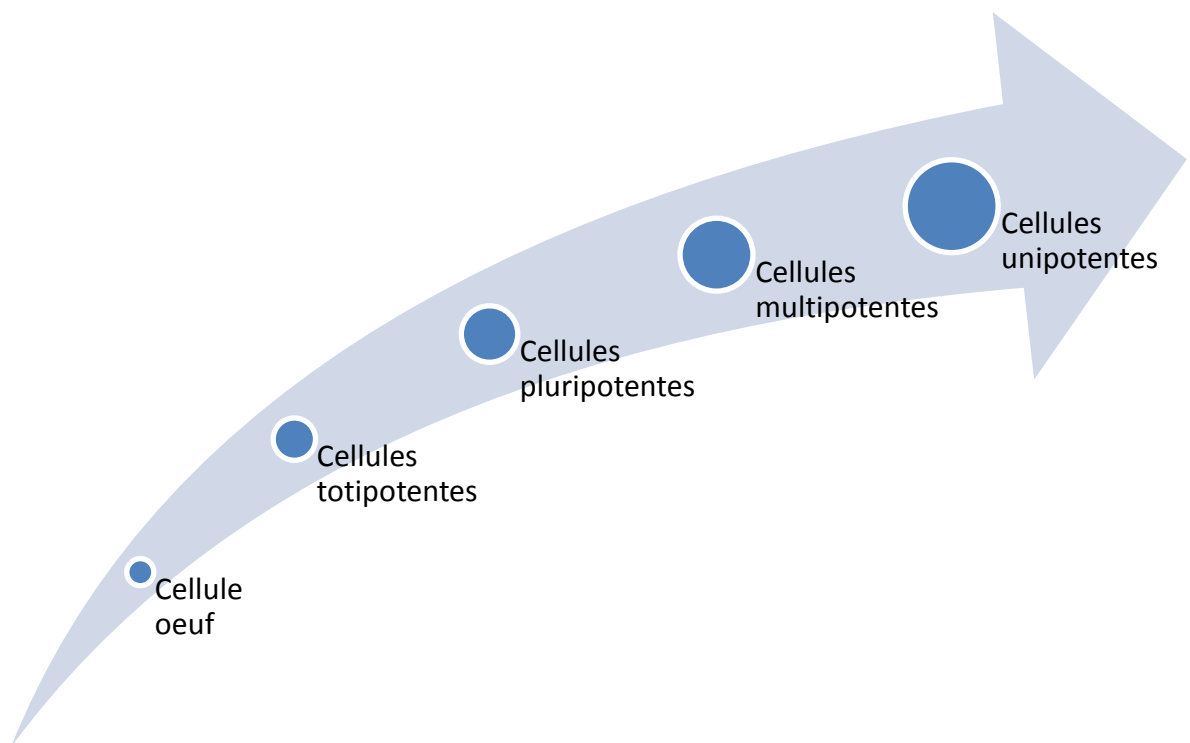


Figure 15 : Les différentes cellules souches.

- **Les cellules différenciées :**

Fonctionnelles, spécialisées et provenant d'un organe, ce sont soit des :

- **Cellules fœtales** (telles que les neurones fœtales).
- **Ou des cellules adultes** (telles que les cellules sanguines).

- **Les cellules génétiquement modifiées :**

Elles proviennent dans le cas d'autogreffe, d'un patient dont l'origine de la maladie est génétique, les cellules prélevées devront être « corrigées » par transfert de gènes. Comme il peut s'agir de cellules souches pluripotentes induites IPS (*Induced Pluripotent Stem cells*) prélevées chez des adultes et reprogrammées en cellules pluripotentes par génie génétique.

IV.3.2.3 *Le problème de la compatibilité donneur-receveur :*

L'utilisation de cellules souches allogènes peut poser des problèmes de tolérance immunitaire entraînant des rejets. En cas de greffe de moelle, par exemple, le patient receveur doit suivre un traitement immunosuppresseur pour éviter ce rejet. Avec les cellules souches embryonnaires, le problème de la compatibilité donneur-receveur est moins aigu : ces cellules paraissent en effet faiblement immunogènes et leur utilisation ne nécessite a priori qu'un traitement immunosuppresseur transitoire.

Concernant l'utilisation de cellules IPS allogènes, les chercheurs anticipent ce problème en créant actuellement des banques de cellules marquées selon leur profil immun (HLA), de manière à pouvoir choisir des cellules thérapeutiques compatibles avec le profil des patients receveurs.

Quant aux cellules souches mésenchymateuse utilisées dans les essais actuels, elles expriment faiblement les marqueurs HLA et secrètent des facteurs immunosuppresseurs qui limitent les réactions immunitaires contre le greffon. Aucun traitement immunosuppresseur exogène n'est donc nécessaire.

IV.3.2.4 *Les thérapies cellulaires 'validées':*

Des traitements par thérapie cellulaire sont désormais autorisés par les autorités de santé. L'utilisation de cellules souches cutanées pour reconstituer des feuilles d'épiderme en laboratoire et les greffer chez des grands brûlés est pratiquée depuis les années 70, l'administration de cellules souches hématopoïétiques (greffe de moelle osseuse) est utilisée dans le traitement d'hémopathies malignes depuis les années 80. Au Canada, la perfusion de cellules souches mésenchymateuses allogéniques est autorisée pour lutter contre la maladie du greffon contre l'hôte chez l'enfant (GvHD), en Corée, l'injection de cellules souches mésenchymateuses allogéniques est autorisée pour le traitement de l'arthrose depuis 2013, en Europe, « Holoclar » est le premier médicament de thérapie cellulaire à avoir reçu une autorisation de mise sur le marché en février 2015, il est indiqué en cas de brûlure ou de lésions de la cornée, Il repose sur le prélèvement de cellules souches limbiques (en périphérie

de la cornée) chez le patient et leur différenciation ex vivo en cellules épithéliales de la cornée destinées à être réimplantées. [44]

La thérapie cellulaire a permis de résoudre un grand nombre de difficultés en greffant des cellules plutôt que remplacer des organes ou des tissus en préservant un capital fonctionnel et en évitant les traitements immunodépresseurs à vie. Cependant il existe plusieurs obstacles qui freinent le développement de cette thérapie et ils sont liés principalement à la maîtrise de la culture et l'utilisation des cellules souches adultes, à l'induction de la bonne transformation des cellules souches qualitativement et quantitativement et à la mise au point d'une technique d'injection qui garantira la survie des cellules implantées.

IV.3.3 Thérapie tissulaire :

Depuis longtemps, la médecine réparatrice s'est basée sur deux principaux concepts : les greffes et transplantations, et les prothèses, cependant les difficultés retrouvées par les praticiens de la santé comme l'histocompatibilité, la disponibilité des tissus et organes prêts pour être utilisés, la mauvaise qualité de certaines prothèses, aidés par le développement de la thérapie cellulaire a permis l'émergence de la thérapie tissulaire qui vise à mettre au point des tissus imitant les tissus naturels en modifiant et en assemblant des cellules ou des tissus prélevés chez l'homme.

La thérapie tissulaire ou génie tissulaire ou encore l'ingénierie tissulaire a été définie à la fin des années 80 comme l'application des principes et méthodes d'ingénierie et de sciences de la vie orientés vers le développement de substituts biologiques qui restaurent, maintiennent et améliorent la fonction tissulaire. Les principes de l'ingénierie tissulaire reposent sur trois composantes principales :

- Un matériau naturel (nouveaux biomatériaux) à partir duquel s'organise la matrice extracellulaire (scaffold) qui sera dégradée au fur et à mesure de la formation du néo tissu ;
- Des cellules différenciées ou non, isolées etensemencées sur la matrice in vitro ;
- Des signaux humoraux et mécaniques in vivo qui orientent le comportement de la matrice et des cellules.

L'idée est de transplanter un organe « simple » autologue auquel le corps humain apporte des performances physiologiques additionnelles lorsqu'il l'assimile.

Quatre étapes fondamentales sont rapportées dans la genèse du néo-tissu :

- 1) Prolifération et différenciation cellulaires ;
- 2) Production et organisation de la matrice extracellulaire ;
- 3) Dégradation du biomatériau ;
- 4) Remodelage et croissance du néo tissu. [45]

Un des principaux challenges dans la création d'un nouveau tissu vient du fait que les cellules qui sont mises en culture en dehors du corps ne s'assemblent pas nécessairement en un organe tridimensionnel. En effet, les conditions de culture *in vitro* ne reproduisent pas complètement l'environnement *in vivo* beaucoup plus complexe car à l'intérieur du corps, des signaux sont transmis aux cellules par leur environnement extérieur. Ces signaux peuvent être chimiques, mécaniques et électriques et stimulent l'assemblage des cellules en organes. [46]

Plusieurs produits sont déjà sur le marché et sont administrés à des patients notamment dans le domaine de la cardiologie et la dermatologie qui connaît un franc succès avec des premiers produits déjà commercialisés ; Dermagraft de Smith&Nephew qui a dégagé un chiffre d'affaire de 10 millions d'euros en 2003, Apligraf de Novartis qui a été administré à plus de 80 000 patients aux USA et Integra Artificial Skin, développé par Integra Life Sciences et commercialisé par Ethicon (J&J) qui a déjà permis le traitement de plus de 10 000 patients aux USA depuis 2002. [47]

IV.4 La nanomédecine et la microbiotechnologie :

IV.4.1 La nanomédecine :

C'est l'application des nanotechnologies dans le domaine médical aboutissant à la production de nanoparticules, de nanomatériaux ou de nanosystèmes de taille inférieure à 100 nm. Elle se focalise sur le développement de nouvelles techniques médicales de diagnostic (miniaturisation des dispositifs et amélioration de leurs performances : sensibilité, seuil de détection, rapidité) permettant la détection précoce de pathologies, de thérapies (notamment dans le domaine de la lutte contre le cancer et en médecine régénérative), ou de suivi des patients.

IV.4.1.1 Application en diagnostic :

- **Dans le domaine de l'imagerie médicale :**

De nombreuses techniques d'imagerie (radiographie, IRM, scintigraphie...) reposent sur le suivi de l'évolution de produits de contraste injectés dans l'organisme. Les nanoparticules

représentent une alternative aux agents actuellement utilisés (fluorures organiques ou isotopes radioactifs), car elles pourraient améliorer la résolution et la spécificité des images obtenues, tout en étant mieux tolérées par l'organisme. Comme par exemple pour l'imagerie par résonance magnétique (IRM), qui utilise des nanoparticules d'oxyde de fer. [48]

- **Dans le domaine des analyses biologiques :**

- **Les puces à ADN:** Egaleme nt appelées puce à gènes, en anglais « DNA chip, DNA-microarray, biochip » est un support rigide (en verre, en silicium ou en plastique) de quelques cm² sur lequel de courtes séquences d'ADN (sondes) ont été déposées. Ces sondes correspondant à des oligonucléotides de synthèse ou à des produits de PCR ont la particularité d'avoir été choisies de manière à être spécifiques d'un seul et unique gène.



Figure 16: Puce à ADN. [49]

- **Rôle :** Génotypage de plusieurs maladies génétiques et d'agents pathogènes dans le cadre des maladies infectieuses.
- **Principe :** La technique des puces à ADN est basée sur le principe d'hybridation qui stipule que deux fragments d'acides nucléiques complémentaires peuvent s'associer et se dissocier de façon réversible sous l'action de la chaleur et de la concentration saline du milieu, et ce grâce à la particularité des quatre bases nucléiques de l'ADN (A, G, C, T) de s'apparier deux à deux par des liaisons hydrogènes ($A = T$ et $C \equiv G$). Si un patient est porteur d'une maladie, les brins extraits de l'ARN de ce patient (et rétrotranscrits en ADN), vont s'hybrider avec les brins d'ADN synthétiques représentatifs de la maladie.

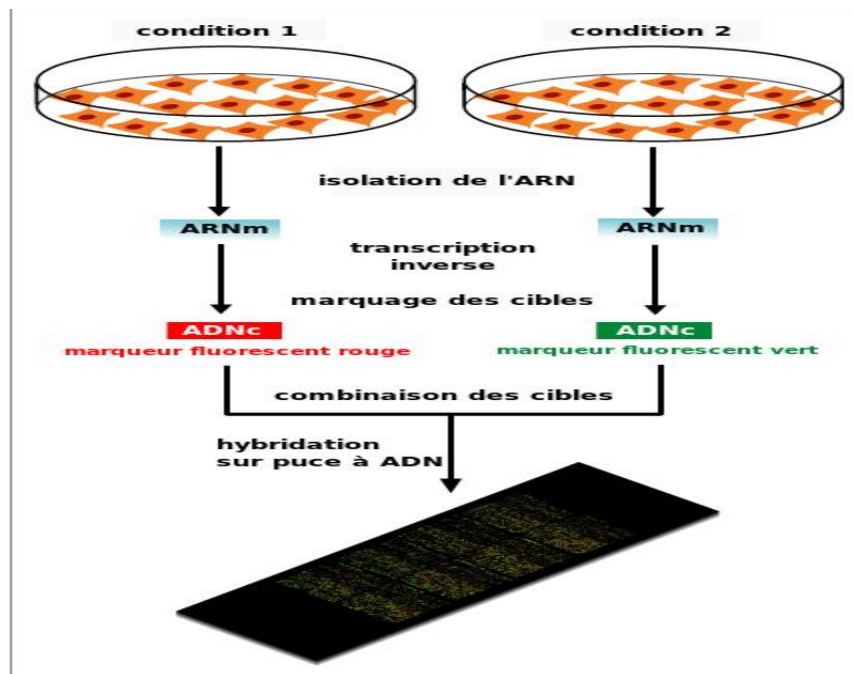


Figure 17 : Principe d'utilisation de la puce à ADN.

- **Technique** : Les ARNm sont extraits des cellules étudiées, subissent parfois une amplification et sont ensuite transformés en ADNc par la technique de rétrotranscription, ces derniers sont appelés « cibles ». Ces cibles sont marquées par incorporation de radioéléments ou de fluorochromes. Les cibles ainsi marquées sont ensuite mises en contact avec la puce (portant l'ensemble des sondes à sa surface), cette étape est nommée hybridation. Chaque brin d'ADNc va alors s'hybrider aux sondes qui lui sont complémentaires pour former un duplex sonde/cible double brin. La biopuce est ensuite lavée par des bains spécifiques pour éliminer les brins d'ADNc ne s'étant pas hybridés car non complémentaires des sondes. La biopuce va ensuite être analysée par un scanner à très haute résolution. L'image d'hybridation scannée est alors analysée informatiquement afin d'associer une valeur d'intensité à chaque sonde fixée sur la biopuce et de déterminer ainsi s'il y a eu une hybridation pour chaque sonde.

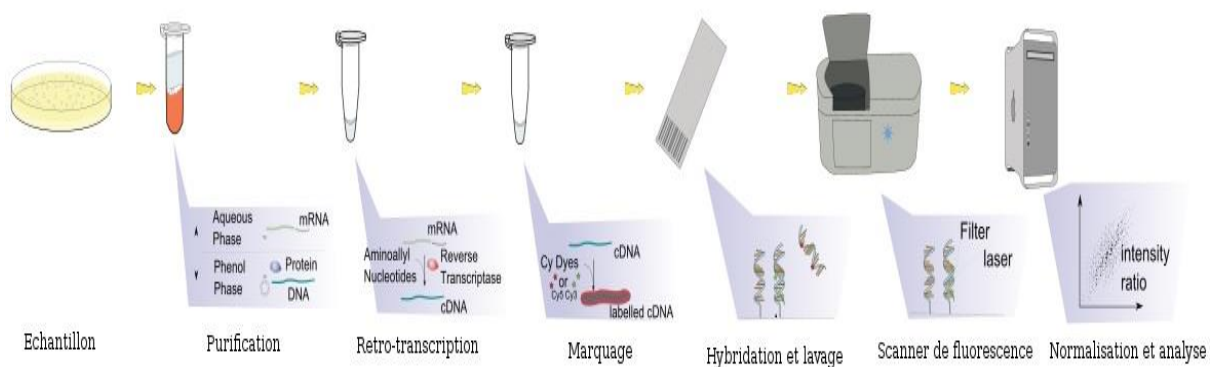


Figure 18 : Les étapes d'une expérience de biopuce à ADN. [50]

- **Types de puces à ADN** : On distingue plusieurs types selon la densité des spots, le mode de fabrication, la nature des fragments fixés à la surface, les méthodes d'hybridation et l'objectif du projet :
 - Les macroarrays et microarrays avec un dépôt direct de molécules d'ADN sur leur support ;
 - Les puces à oligonucléotides avec la synthèse in situ des sondes oligonucléotidiques sur une surface solide ;
 - Les puces à ADN pour étudier l'expression des gènes ;
 - Les puces à ADN pour étudier la structure des gènes. [51]
- **Les puces à protéines** : à la place de l'ADN, différentes protéines peuvent aussi être apportées sur une puce telles que les anticorps, les enzymes ou toute autre protéine.
- **Les lab-on-chip** : Forment l'autre pan de la nouvelle ère du diagnostic à l'échelle nanométrique. Ce sont des microsystèmes d'analyse biologique qui rassemblent de quoi réaliser de multiples analyses médicales sur quelques centimètres carrés, à partir d'une simple goutte de sang ou de salive avec la même sensibilité que les appareils de mesure actuels. [48]

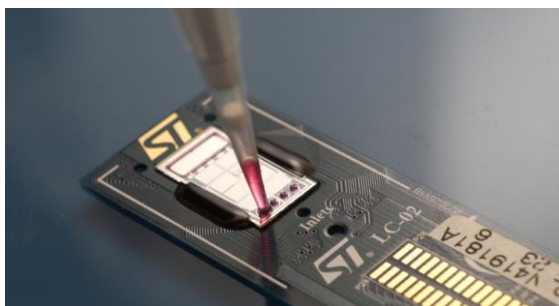


Figure 19 : Lab-on-chip [48]

- **Biocapteurs** : Un biocapteur ou biosenseur consiste en une intégration d'un détecteur biologique (enzyme, anticorps, acides nucléiques, microorganisme, etc..) à un transducteur capable d'émettre un signal physique (électrode, optrode, conducteur optique, quartz, etc..). [52]

IV.4.1.2 Application en thérapeutique :

- Amélioration de la balance bénéfice-risque : la nanotechnologie permet l'amélioration de l'efficacité des médicaments et la diminution de leurs effets secondaires et de leur toxicité. En effet, certaines nanoparticules appelées « nanovecteurs » (micelles ou liposomes) sont

utilisées pour l'encapsulation et l'acheminement des médicaments (nanomédicaments) pour aller s'attacher aux seules parties du corps humain à traiter et le faire au moment précis où elles sont utiles, c'est ce qu'on appelle la vectorisation. Il est alors théoriquement possible d'accumuler la molécule active sur ses sites d'action pharmacologiques et de l'éloigner des sites sur lesquels elle pourrait avoir des effets secondaires ;

- Diminution de la quantité de molécule active à chaque prise ;
- Ciblage des thérapies : Dans le cadre de la lutte contre le cancer, d'autres nanoparticules appelées « points quantiques » sont, pour leur part, utilisées pour suivre le trajet des molécules dans le corps humain ou pour détecter visuellement des tumeurs cancéreuses du fait de leurs propriétés à devenir très brillantes par effet de confinement. Dans le même ordre d'idée, de grands espoirs reposent sur les nanoparticules d'or, injectées directement au niveau de la tumeur. Ces particules peuvent être ensuite chauffées afin de tuer les cellules tumorales. Les nanovecteurs sont également utilisés pour encapsuler les agents chimiothérapeutiques protégeant ainsi les cellules saines contre les effets toxiques de la chimiothérapie ;
- En médecine régénérative : Les nanobiomatériaux, peuvent présenter une surface promouvant la prolifération cellulaire par la reconnaissance de motifs moléculaires, les nano-fibres formées de carbone peuvent constituer un substrat adéquat pour le développement tissulaire mais peuvent aussi constituer un réservoir de molécules thérapeutiques. En plus des fonctions de support, certains nanobiomatériaux combinant des métaux ont un effet anti-infectieux. [53]

Il est à noter que les nanomédicaments sont soumis aux mêmes contraintes réglementaires que les médicaments classiques et les biomédicaments avant l'attribution d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), impliquant particulièrement l'évaluation du service médical rendu et des effets indésirables éventuels.

Si la nanotechnologie représente un potentiel énorme, c'est parce que de nombreuses maladies commencent à un niveau nano. L'idée est donc d'agir contre la maladie à ce stade nano, tant au moment du diagnostic que de la thérapie, de manière à éviter les traitements lourds utilisés lorsque la maladie s'est déjà bien développée. Désormais très répandue, un nombre croissant d'entreprises développe de nouvelles approches fondées sur la nanomédecine afin d'offrir aux médecins des outils efficaces pour améliorer drastiquement le diagnostic et le traitement d'un grand nombre de maladies.

IV.4.2 La microbiotechnologie :

C'est l'application de la microtechnologie dans le domaine médical aboutissant à la production de composants et matériaux dont la taille est de l'ordre du micromètre.

Aujourd'hui les microtechnologies sont présentes tout autour de nous, les applications sont nombreuses : électronique, microélectronique, biotechnologie, micropuces, etc.

- Produits de la microbiotechnologie :
 - Biologueur pour le suivi de différents paramètres biologiques (rythme cardiaque, glycémie, température ...) ;
 - Caméras embarquées autonomes pour endoscopie ;
 - Surveillance et géolocalisation des personnes atteintes de la maladie d'Alzheimer ;
 - Système de surveillance et d'analyse de l'air (capteur de gaz, capteur de particules ...) ;
 - Système pour imagerie médicale. [54]

V. Bioéthique et biotechnologie en santé humaine :

La biotechnologie a apporté jusqu'à présent un intérêt majeur dans la santé humaine que ce soit dans un but thérapeutique ou diagnostique, ses applications dans ces mêmes domaines sont illimitées et ouvrent des horizons infinis vers la recherche du perfectionnement de l'être humain en le rendant plus résistant aux pathologies, plus apte à s'adapter aux changements écologiques et environnementaux et plus résistant aussi au vieillissement. De tels progrès peuvent être atteints avec les connaissances qui fleurissent de jour en jour surtout dans notre siècle où la durée entre une découverte scientifique et son application a été significativement réduite, mais cela serait au dépend de l'expérimentation sur l'être humain et la manipulation de son génome. Des questions se posent alors, à quel point sommes-nous prêt à aller pour atteindre les objectifs précédemment cités ? Par son égo, l'être humain sera-t-il satisfait de l'apport dans la préservation de la santé ou cherchera-t-il le perfectionnisme total ? Et quels seront les risques qui peuvent être engendrés par de telles ambitions ?

V.1 Définition :

Toutes ces questions peuvent être éclaircies et ces fins régies par l'éthique qui est par définition l'ensemble des principes moraux qui sont à la base de la conduite de quelqu'un [55] et par transposition des sciences ou des disciplines. Dans le domaine de la santé humaine, de la biologie et des technosciences, on parle de "bioéthique" qui est une partie de l'éthique apparue vers les années 1960 avec l'émergence des biotechnologies à distinguer de l'éthique

ou déontologie médicale qui remonte au serment d'Hippocrate et qui est partie intégrante dans la pratique médicale. Le néologisme de « bioéthique » lui-même a été forgé par Potter van Rensselaer dans son livre *Bioethics, Bridge to the Future* (1971).

On peut distinguer deux orientations principales de la bioéthique: l'une, davantage descriptive, s'appuie sur la philosophie morale, vise à éclaircir les choix éthiques et les valeurs présumées par ceux-ci, en écartant les arguments contradictoires ; l'autre est davantage prescriptive, elle recherche les normes morales qui sont applicables aux sciences du vivant, y compris la médecine, propose certaines règles et certaines postures face à d'éventuels dilemmes[56]. La bioéthique couvre bien entendu les domaines relevant de la biologie moléculaire appliquée comme le diagnostic génétique ou le clonage des êtres vivants, elle s'intéresse aussi à la procréation médicalement assistée, à la protection des embryons, à la confidentialité des données médicales, au génie génétique, et à l'acharnement thérapeutique.

V.2 Risques et conséquences :

Le débat éthique est rendu à la fois plus indispensable et plus difficile par l'exacerbation de la compétition pharmaceutique et économique. Le nombre d'essais cliniques des thérapies géniques (plus de 1 800 essais cliniques de thérapie génique en cours à ce jour) [37] fait manifestement un appel à l'urgence et au renforcement de la réflexion éthique.

V.2.1 Conséquence sur la biodiversité :

L'utilisation de bactéries et même de plantes et d'animaux pour la production de protéines de valeur dans le domaine de la santé, révolutionne totalement l'industrie pharmaceutique. De plus, d'ici quelques années, le lancement de médicaments produits aujourd'hui en infimes quantités et à des coûts exorbitants, va avoir des rendements d'échelle très impressionnants. Ce qui peut entraîner des risques sur la biodiversité qui sera conduite inévitablement vers une uniformité par les processus de tri opérés.

V.2.2 Conséquence sur l'homme :

Parmi les questions éthiques les plus importantes aussi, celles du bon usage des progrès du diagnostic génétique. En effet le génie génétique rend possible l'analyse du patrimoine génétique des embryons bien avant la naissance de l'enfant. Cette analyse permet de diagnostiquer des maladies qui affecteront l'enfant au moment de la naissance, ou même bien plus tard, dans sa vie d'adulte. Le diagnostic prénatal peut être fait en vue d'une intervention thérapeutique qui sauvera la vie de l'enfant ; c'est le cas idéal, mais si, dans le cas de l'animal,

le transfert des gènes est susceptible d'être réalisé sur l'œuf fécondé ou aux stades précoces de développement de l'embryon où les cellules ne sont pas différenciées, une telle thérapie « germinale » –bien qu'elle soit d'une importance majeure dans le traitement et la prévention des maladies héréditaires- n'est pas complètement admissible sur l'être humain puisque elle aurait pour conséquence de modifier irréversiblement le patrimoine héréditaire. A l'opposé, et malheureusement, le diagnostic prénatal peut être fait en prévision d'un avortement, ce qui est totalement à rejeter.

V.3 Instances nationales et internationales

Le comité international de bioéthique CIB constitue la seule instance de portée mondiale de réflexion en matière de bioéthique. Créé en 1993, il est composé de 36 experts indépendants qui encadrent les progrès des recherches dans les sciences de la vie et leurs applications en veillant au respect des principes de dignité et de liberté de la personne humaine. Depuis 1998, le CIB a un règlement intérieur et des statuts qui définissent son mandat, sa composition et son fonctionnement. Le Directeur général de l'UNESCO convoque le CIB au moins une fois par an. Lors de ces sessions et grâce à ses groupes de travail, le CIB produit des avis et recommandations sur des questions spécifiques, qui sont largement diffusés et soumis au directeur général afin qu'il les transmette aux États membres, au Conseil exécutif et à la Conférence générale. [57]

En Algérie, le conseil national de l'éthique des sciences de la santé, créé en 1990 suite à l'amendement du code de la santé de 1985 a été gelé en 2010 puis relancé en début de l'année 2015. Les principales missions du conseil se résument dans l'encadrement des aspects de l'éthique liés au développement des activités sanitaires notamment en matière de greffe et de transplantation d'organes, de tissus et de cellules, ainsi qu'aux expériences cliniques et à la recherche scientifique dans le domaine de la santé humaine. Il compte des responsables du secteur de la santé et des représentants de plusieurs secteurs notamment des ministères des affaires religieuses et de la justice, pour un cadre religieux et législatif rigoureux assurant la protection des patients. [58]

V.4 Solutions entreprises :

Pour une meilleure maîtrise de la problématique, il était important de :

- Renforcer la collaboration entre instances publiques et scientifiques, les milieux spécialisés et les décideurs, publics et privés, intervenant dans le domaine de la

bioéthique, comme par exemple le Workshop sur la « bioéthique et la conduite responsable de la science en Algérie » tenu du 16 au 20 Juin 2013;

- Impliquer le citoyen dans le débat afin de soulever sa conscience et l'éduquer à mieux comprendre la problématique et ses enjeux et encourager les actions de sensibilisation de l'opinion;
- Encourager l'échange d'idées et d'informations ;
- Coopérer avec les organisations internationales gouvernementales et non gouvernementales, concernées par les questions posées par la bioéthique ainsi qu'avec les comités nationaux et régionaux de bioéthique et instances assimilées ;
- Contribuer à la diffusion des principes énoncés dans les Déclarations de l'UNESCO en matière de bioéthique et à l'approfondissement des questions que posent leurs applications et l'évolution des techniques en cause.

A red rounded rectangle button with a slight gradient and a thin dark border. The text is centered in red, uppercase letters.

PARTIE
PRATIQUE

I. Plan de travail :

Dans le but d'exploiter la biotechnologie en santé humaine en Algérie, il est d'abord essentiel après avoir défini théoriquement tout ce qui est en rapport avec cette science clé, de faire un constat sur la situation actuelle de l'Algérie dans ce domaine, de ce fait on a défini dans notre travail trois volets principaux, l'état des lieux, les applications et les perspectives en Algérie.

➤ Etat des lieux et applications :

- On a d'abord réalisé une étude randomisée via un formulaire adressé aux différentes tranches de la population algérienne pour savoir s'ils étaient au courant de l'existence du domaine de la biotechnologie ainsi que certaines de ses applications en santé humaine, 136 personnes y ont répondu, ces réponses ont ensuite été traduites en des données interprétables.
- Puisque tout domaine scientifique ancien ou nouveau, nécessite des formations de haut niveau et de la recherche scientifique, on s'est orienté vers le ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique (MESRS) et la direction générale de la recherche scientifique et du développement technologique (DGRSDT) pour des informations à ce sujet où on nous a fourni des statistiques qui élucident l'état pédagogique et académique de la biotechnologie en santé humaine en Algérie.
- Dans le but de connaître la réglementation, l'enregistrement et la disponibilité des produits de biotechnologie en Algérie ainsi que les statistiques relatives à ces produits, on a effectué un stage pratique de 15 jours (du 24/05/2017 au 07/06/2017) au niveau du ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière (MSPRH) où on a récolté toutes les informations relatives à la réglementation et l'enregistrement, on nous a également fourni la dernière nomenclature nationale des produits pharmaceutiques (Mars 2017) qui nous a servi de support pour la réalisation d'une base de données des produits de biotechnologie via laquelle on a réalisé différentes statistiques relatives à ces produits. (voir annexe IV)
- Dans le cadre de l'obtention d'une AMM ainsi que le contrôle de routine des produits importés notamment biotechnologiques, ces derniers doivent obligatoirement être soumis à un contrôle de qualité effectué par le laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques (LNCPP) et dotés d'un rapport d'évaluation favorable. De ce fait, on a effectué au sein de ce même établissement un stage pratique d'une durée de un (01) mois (du 05/06/2017 au 30/06/2017) où on est passé par toutes les unités qui réalisent les différentes étapes du contrôle de qualité.

- Pour situer l'Algérie dans le monde par rapport aux pays qui ont innové dans la biotechnologie rouge, une collecte des données "Benchmark" a été faite à partir du site internet de l'organisation française LEEM (les entreprises du médicament).
- Perspectives : La presse écrite nationale a été la principale source d'information, où les projets d'avenir qui ont suscité le plus d'attention étaient le projet vision 2020 et le partenariat SAIDAL – Novo Nordisk. Une recherche minutieuse impliquant les principaux acteurs de ces projets a été établie.

II. Résultats et discussion :

II.1. Etat des lieux et applications de la biotechnologie rouge en Algérie :

II.1.1 Etude randomisée :

Selon l'étude qu'on a conduite au sein d'une tranche de la population algérienne composée de 136 personnes dont 41,9% étaient des docteurs (le reste entre étudiants et non bacheliers) et dont 69,9% étaient du domaine médical (49,47% étaient des professionnels de la santé, le reste étant étudiants), 87,5% avaient déjà entendu parler de la biotechnologie avant ce temps. 47,79% ont parlé de la santé humaine comme domaine d'application, tandis que la majorité (68,4%) n'était pas au courant que l'insuline était un produit de biotechnologie en santé humaine. (Voir annexe I)

II.1.2 Formations et recherche scientifique :

On a constaté que l'Algérie s'est déjà engagée dans la formation et la recherche scientifique en matière de biotechnologie en santé humaine bien qu'elles ne sont qu'à leur début.

La formation : deux pôles assurent cette tâche :

- L'USTHB qui propose une licence et un Master en « Biotechnologie et santé ».
- ENSB qui propose un **ingénieur en biotechnologie** sur 5 ans d'études, avec possibilité d'accès à plusieurs Masters dont le **Master en biotechnologies pharmaceutiques**. [60] (Voir annexe II).

La recherche scientifique :

La recherche scientifique en Algérie est régie par la loi N° 08-05 du 27 février 2008, qui définit un programme quinquennal pour la période 2008-2012, ce dernier est composé de 34 grands domaines de recherche dont la santé et la biotechnologie, ces domaines comportent l'ensemble des programmes nationaux de recherche PNR au nombre de 2544 dont 312 projets valorisables et dont 3 qui touchent effectivement la biotechnologie en santé humaine qui sont :

Tableau 2 : Les projets de recherche nationaux PNR s'intéressant au domaine de la biotechnologie en santé humaine.

PNR	Intitulé/Sujet	Etablissement de domiciliation	Description du produit
Santé	Cancer de la prostate : évaluation d'une technique thérapeutique innovante "radiothérapie conformationnelle " par le biais d'une étude prospective.	Université d'Alger 1	Utilisation d'un accélérateur linéaire de dernière génération couplé à une simulation par le biais d'un scanner afin d'avoir des images en 3D.
Santé	Développement de stratégies biotechnologiques dans la caractérisation de nouvelles molécules bioactives et/ou biomarqueurs de pronostic de pathologies endémiques : leur intérêt dans le diagnostic et la biothérapie	Université des sciences et de la technologie Houari Boumediène USTHB	Production de biomolécules thérapeutiques et vaccinales. 3 produits sont proposés l'un correspond à la production pour la première fois en Algérie d'un immun-sérum polyvalent utilisé dans un protocole d'immunothérapie anti-scorpionique, l'autre correspond à la préparation d'un venin atténué et dépourvu de toxicité qui sera utilisé dans des protocoles de production d'anticorps pour une immunothérapie plus efficace et il pourra être utilisé dans des protocoles de vaccination.
Santé	Détection avancée du cancer du sein par Imagerie Micro-ondes	Agence Thématique de Recherche en Science de la Santé ATRSS	L'objectif scientifique de ce projet est la conception d'un scanner micro-ondes Ultra Large Bande (ULB) permettant la détection et la localisation des tumeurs du cancer du sein, et la reconstruction de l'image en 3D. L'accent est davantage mis sur le choix du type d'antennes et sur les aspects algorithmiques

Concernant les centres de recherche en biotechnologie rouge, il a été créé un centre de recherches spécialisés, le centre national de recherche en biotechnologie CNRBT qui est constitué d'une division dite biotechnologie et santé dont le but est l'établissement de programmes de recherche prioritaires pour la promotion de la santé publique. Deux sont en cours d'exécution : la caractérisation moléculaire des ressources génétiques algériennes

(projet du séquençage du génome des populations algériennes AGSP) et l'étude de biomarqueurs pour les maladies endémiques. En plus de ce centre, deux agences thématiques assurant la coordination entre les différents acteurs ont été mises en place, il s'agit de l'agence thématique de recherche en sciences de la santé ATRSS et l'agence thématique de biotechnologie et sciences agroalimentaires ATRBSA.

En plus des laboratoires de recherche en biologie moléculaire, génétique, et biochimie (au nombre de 33), immunologie microbiologie (au nombre de 10) et en médecine ou santé humaine (au nombre de 60) sur un total de 1439 laboratoires, qui travaillent en étroite collaboration.

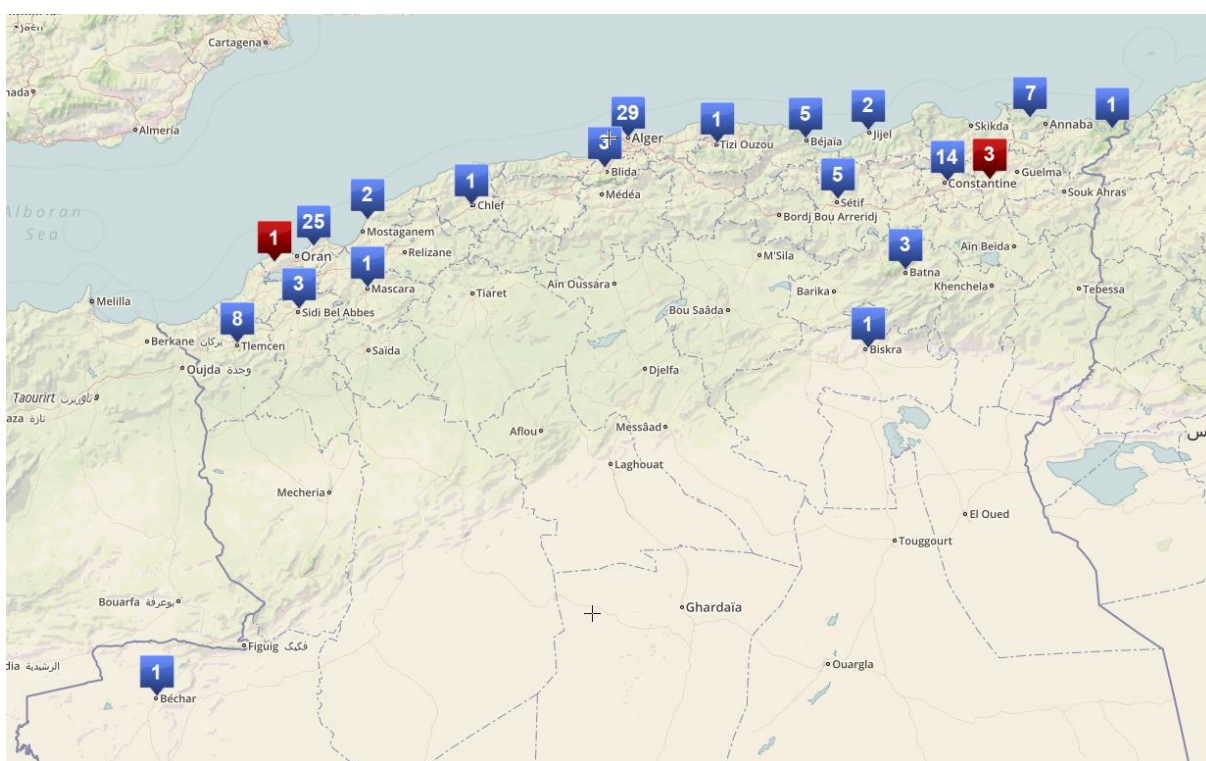


Figure 20: Répartition des laboratoires (en bleu) et centres de recherche (en rouge) en biotechnologies et en santé humaine en Algérie.

Cette même loi décrit par un rapport général annexé (Voir annexe III), les objectifs scientifiques du domaine de recherche pour les biotechnologies, dans ce dernier on trouve une invitation formelle à la recherche dans ce domaine, tous les avantages qu'il va offrir surtout pour la santé humaine et, un petit guide-line -qui reste modeste- sur la manière de l'exploiter : « ...à travers la mobilisation des compétences accumulées, notamment dans le domaine de la valorisation de la biomasse, la multiplication et l'amélioration des espèces et, enfin, dans la santé humaine et animale. ». [61]

II.1.3 Réglementation :

Les médicaments de biotechnologie en Algérie sont soumis à la même réglementation à laquelle sont soumis les médicaments de référence, celle du décret 92-284 du 6 juillet 1992 relatif à l'enregistrement des produits pharmaceutiques. D'un point de vue réglementaire, les biomédicaments sont considérés comme étant des biosimilaires.

Comme les médicaments conventionnels, les médicaments de biotechnologie doivent faire l'objet d'un enregistrement en Algérie avant leur mise sur le marché, de ce fait, ils doivent passer par trois étapes qui permettent de déterminer leur éligibilité à l'enregistrement. Le circuit de l'enregistrement commence et se termine au MSPRH. Le dossier d'enregistrement est constitué d'un dossier administratif évalué au niveau du MSPRH, et d'un dossier technique évalué au niveau du laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques LNCPP qui s'assure de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité du produit. Une fois conforme, le dossier technique est renvoyé au MSPRH pour passer à l'étape suivante celle du comité économique qui va déterminer le rapport entre l'intérêt thérapeutique qu'apporte ce produit par rapport à l'économie nationale et fixer son prix. Si tout au long de ces étapes aucun problème n'est signalé, ce produit va recevoir une décision d'enregistrement DE ou autorisation de mise sur le marché AMM d'une durée de validité de 5 ans et va figurer dans la nomenclature nationale.

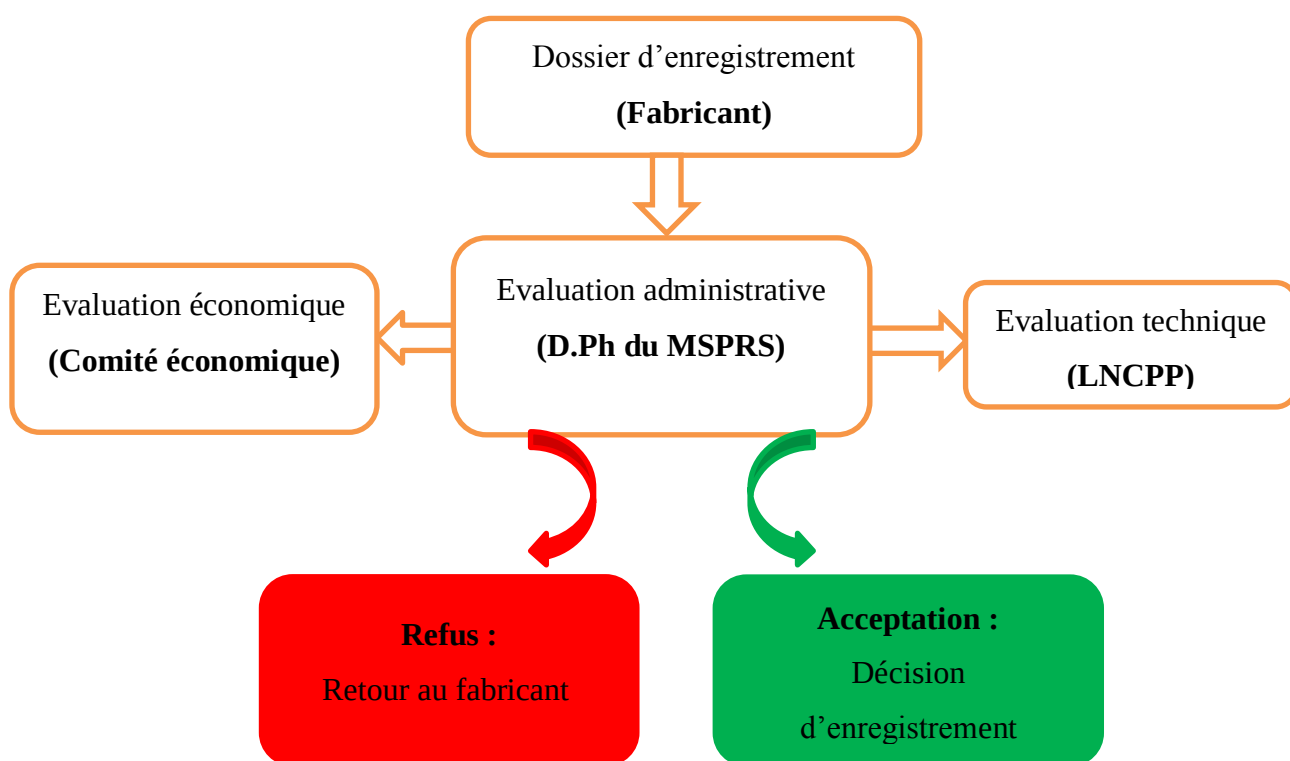


Figure 21 : Principales étapes de l'enregistrement d'un médicament.

- Dossier d'enregistrement :
 - Dossier administratif :
 - Une demande d'enregistrement.
 - Un formulaire A qui doit être signé par le pharmacien directeur technique ou le directeur général.
 - Un paiement de 100.000 DA (300.000 DA pour les PBTSH).
 - Résumé thérapeutique du produit RCP.
 - Dossier technique :
 - Certificat d'analyse des principes actifs et des excipients.
 - 5 échantillons de 3 lots différents à contrôler par le LNCPP.

Pour les produits d'importation la procédure est plus rigoureuse et le dossier administratif est complété par plusieurs documents obligatoires (formulaire B et A visé par l'ambassade algérienne dans le pays d'origine, certificat du taux de change avec une amende de paiement de 300.000 da, Certificat de libre vente CLV ou certificat de produit pharmaceutique CPP pour prouver que le produit est enregistré et commercialisé dans son pays d'origine, le prix FOB validé par la chambre de commerce du pays d'origine, l'intérêt thérapeutique, autorisation d'exploitation pour prouver l'agrément de l'unité de production par les autorités du pays d'origine, les bonnes pratiques de fabrication BPF et le commun technical document (CTD) avec uniquement les trois premiers modules).

II.1.4 Etude statistique :

Actuellement, les médicaments de biotechnologie sont issus uniquement de l'importation à partir des laboratoires étrangers qui protègent leur savoir-faire pour assurer la dépendance des marchés dont le marché algérien de leurs produits.

Le prix d'importation des produits pharmaceutiques est estimé à 2 milliards de dollars en 2016. Ce chiffre devrait déjà pousser les autorités compétentes à suivre les pays développés à l'instar des USA et des pays d'Europe et s'engager dans la production locale notamment des médicaments de biotechnologie.

Les deux figures ci-dessous montrent que la plus grande partie des médicaments enregistrés en Algérie sont des médicaments conventionnels produits localement ou importés, la fabrication des produits de biotechnologie à l'échelle nationale connaît plusieurs contraintes, non seulement le manque de technologie, du savoir-faire et des compétences appliquées à ce domaine de la biotechnologie mais aussi à cause du coût élevé de l'investissement qui va voir naître des unités dédiées pour une seule ligne de produits contrairement aux médicaments conventionnels poussant ainsi les laboratoires loin de ce genre d'aventure, c'est donc la raison

pour laquelle tous les médicaments de biotechnologie sont issus de l'importation à l'exception de quelques produits de remplissage stérile, en attendant le lancement de plusieurs projets prometteurs de collaboration comme par exemple la bioproduction de l'insuline entre SAIDAL et Novo Nordisk et des projets de production locale avec 5% des laboratoires algériens (avec l'offre nationale qui est constituée de 326 laboratoires, 55 producteurs, 133 importateurs, 95 vendeurs en gros et 9 000 pharmacies) [62] qui se sont engagés pleinement dans cette voie avec toutes les études et dossiers nécessaires, pour un remplissage stérile en un premier lieu puis vers une fabrication à partir de souches microbiennes.

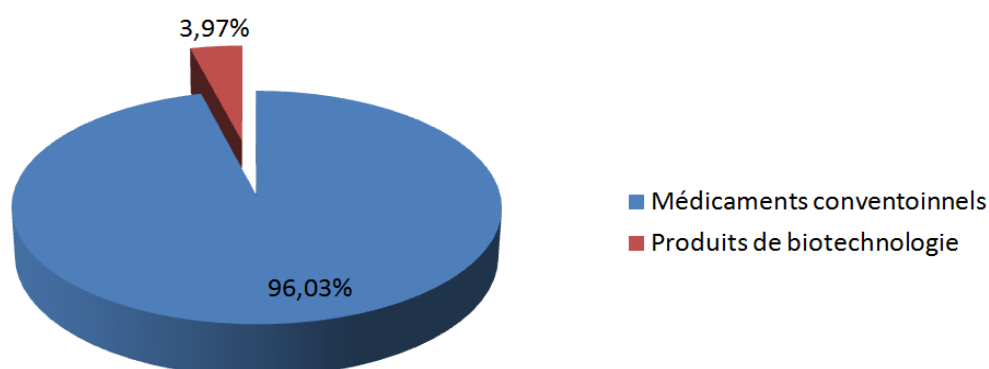


Figure 22 : Représentation graphique du pourcentage des médicaments de biotechnologie par rapport aux médicaments conventionnels enregistrés en Algérie par noms commerciaux (Nomenclature nationale mars 2017)

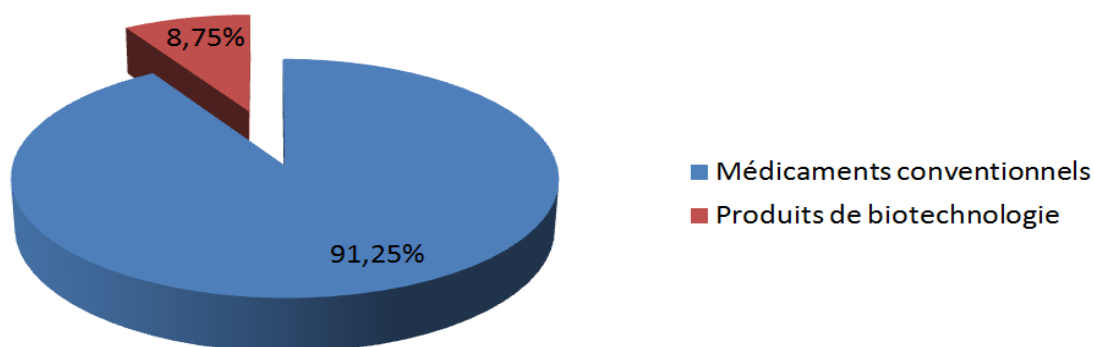


Figure 23 : Représentation graphique du pourcentage des médicaments de biotechnologie par rapport aux médicaments conventionnels enregistrés en Algérie par dénomination commune internationale DCI (Nomenclature nationale mars 2017).

La figure ci-dessous montre que les médicaments de biotechnologie enregistrés en Algérie sont en totalité des biomédicaments et des biosimilaires en plus des médicaments biologiques

fabriqués par les centres de transfusions sanguine CTS (PSS et PSL) ou importés par l'institut pasteur d'Alger IPA (vaccins), les thérapies innovantes de leur côté restent inaccessibles car considérées comme produits de dernière génération en plus de leur coût exorbitant, nécessitant une main d'œuvre hautement qualifiée.

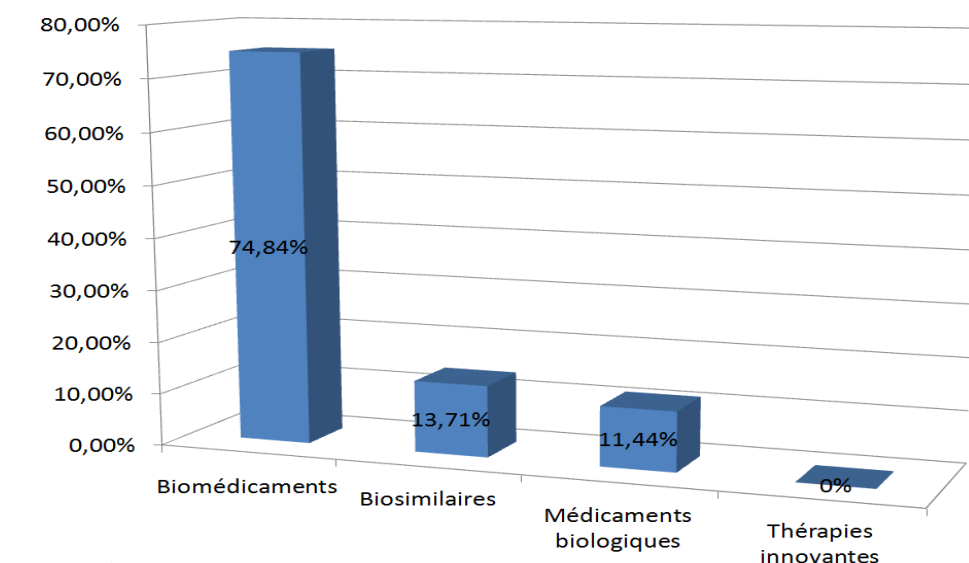


Figure 24 : Représentation graphique du pourcentage des différents médicaments de biotechnologie enregistrés en Algérie (Nomenclature nationale mars 2017).

La figure ci-dessous représente le pourcentage des différents sous type des médicaments de biotechnologie enregistrés en Algérie qui sont pour la plupart des protéines recombinantes et des produits d'extraction.

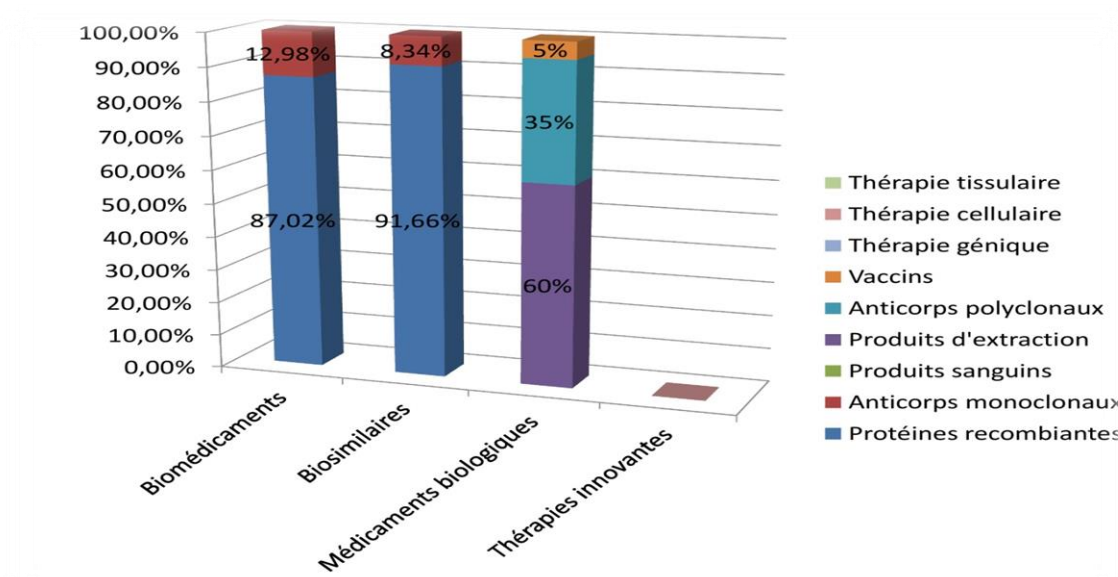


Figure 25 : Représentation graphique du pourcentage des différents sous type des médicaments de biotechnologie enregistrés en Algérie (Nomenclature nationale mars 2017)

La figure ci-dessous montre que les pays les plus engagés en termes d'enregistrement et donc d'exportation des médicaments de biotechnologie vers l'Algérie sont principalement les pays européens (France, Allemagne, Pays-Bas, Royaume Unie, Danemark, Suisse et Autriche), les pays des autres continents occupent un peu plus du quart des produits enregistrés témoignant d'une diversification et d'une concurrence du marché.

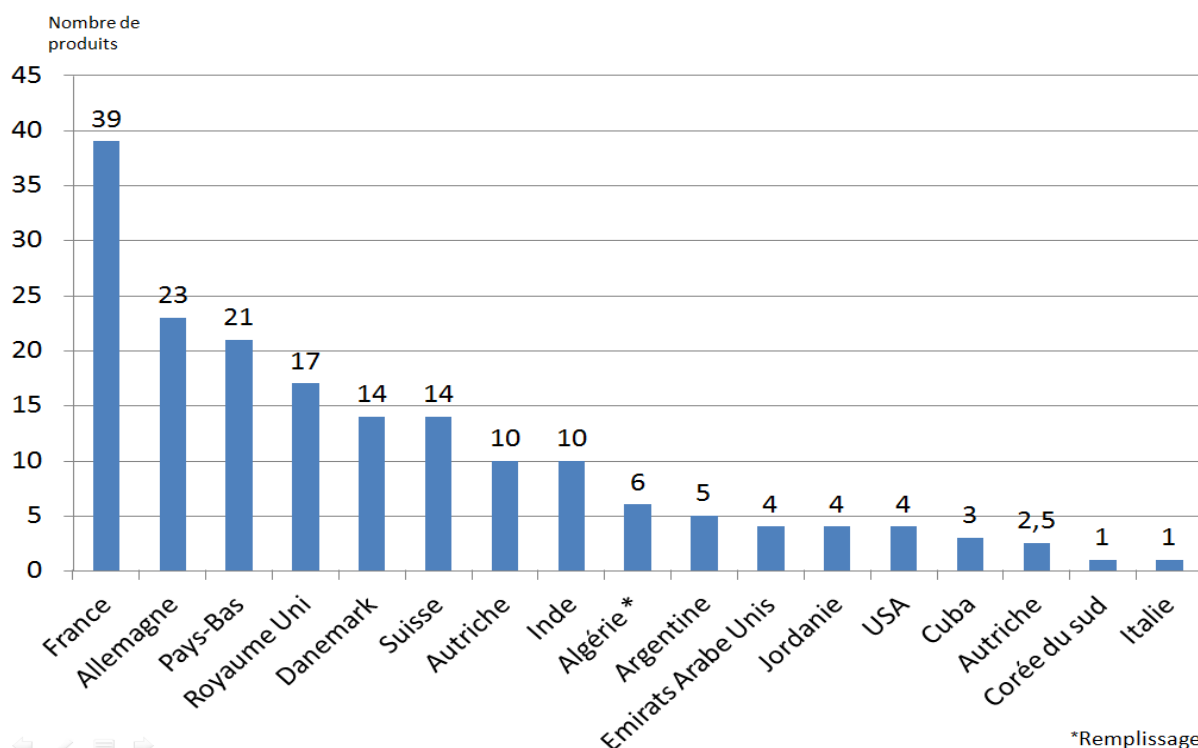


Figure 26 : Représentation graphique des pays les plus engagé en termes d'exportation des médicaments de biotechnologie vers l'Algérie (Nomenclature nationale mars 2017).

Quant aux laboratoires les plus engagés dans cette même voie, on retrouve dans la figure ci-dessous que ces laboratoires sont en grande partie des laboratoires européens de grande renommée, en première place Sanofi Aventis suivi de Novo Nordisk, Merck et Amgen.

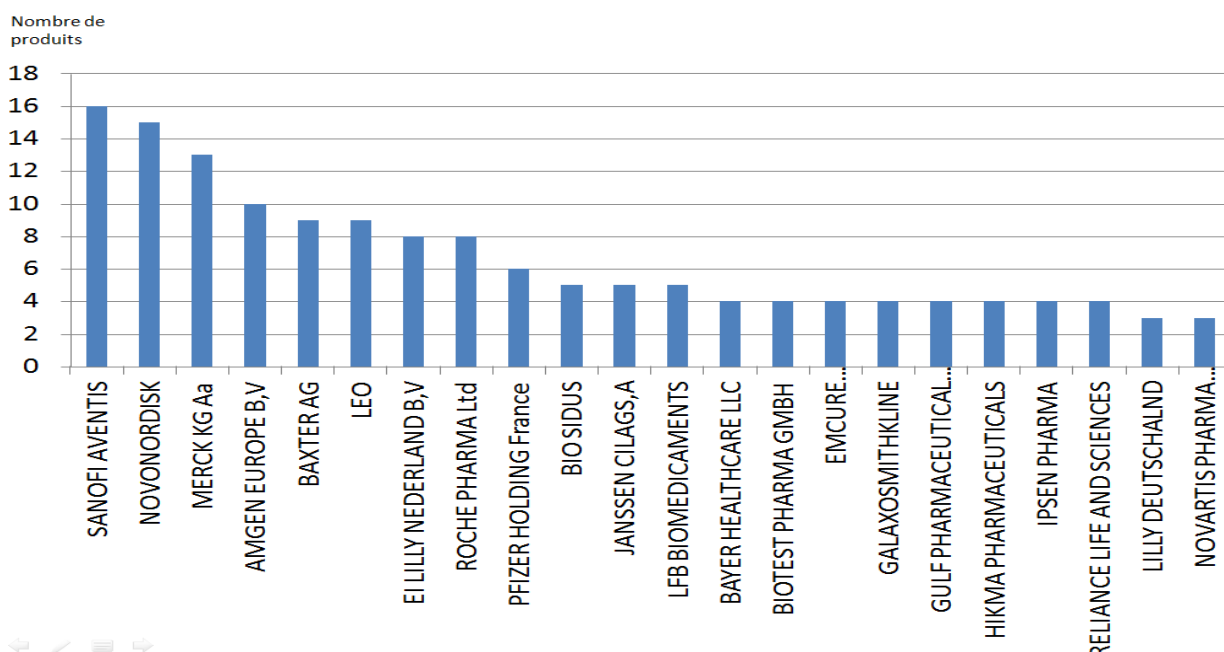


Figure 27 : Représentation graphique de la répartition des laboratoires les plus engagés en termes de produits de biotechnologie en santé humaine importés (Nomenclature nationale mars 2017)

La figure ci-dessous montre que les pathologies les plus concernées par ce type de produits en Algérie sont d'ordre hématologique (42%), endocrinologique (32,5%), immunologique (4,5%) et cancérologique (4%) en plus des autres pathologies (infectiologie, dermatologie, ophtalmologie...etc.).

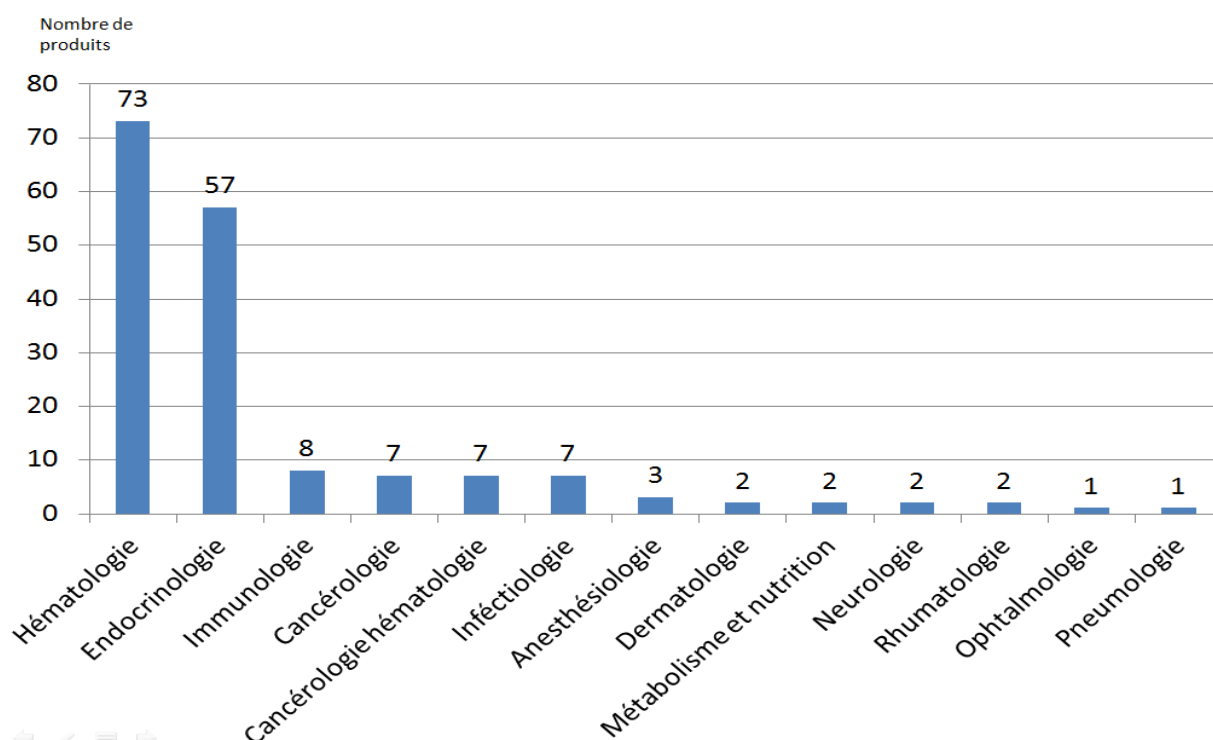


Figure 28 : Représentation graphique des classes thérapeutiques bénéficiant le plus des produits de biotechnologie en santé humaine (Nomenclature nationale mars 2017).

La figure ci-dessous montre que le premier biomédicament à être enregistré en Algérie était l'Enoxaparine (LOVENOX) en 1996 du laboratoire SANOFI AVENTIS France. Depuis, l'allure de l'enregistrement de tels produits a connu une variation aléatoire d'une année à une autre, cela s'expliquerait par le besoin et la demande irrégulière des services de santé pour de tels produits. La représentation graphique ci-dessous peut être répartie en quatre périodes [1996 ; 2001], [2001 ; 2005], [2005 ; 2010] et [2011 ; 2017] qui présentent toutes la spécificité d'augmenter vers un maximum puis redescendre vers le minimum, où le maximum de chaque période est supérieur à celui de la période précédente, à l'exception de L'année 2009 qui a connu le plus grand nombre d'enregistrements avec plus de 25 produits, ce qui s'est reflété sur les deux années suivantes où ce même nombre a été réduit à zéro et cela témoigne du besoin de plus en plus accru de l'Algérie à ce type de produits de biotechnologie.

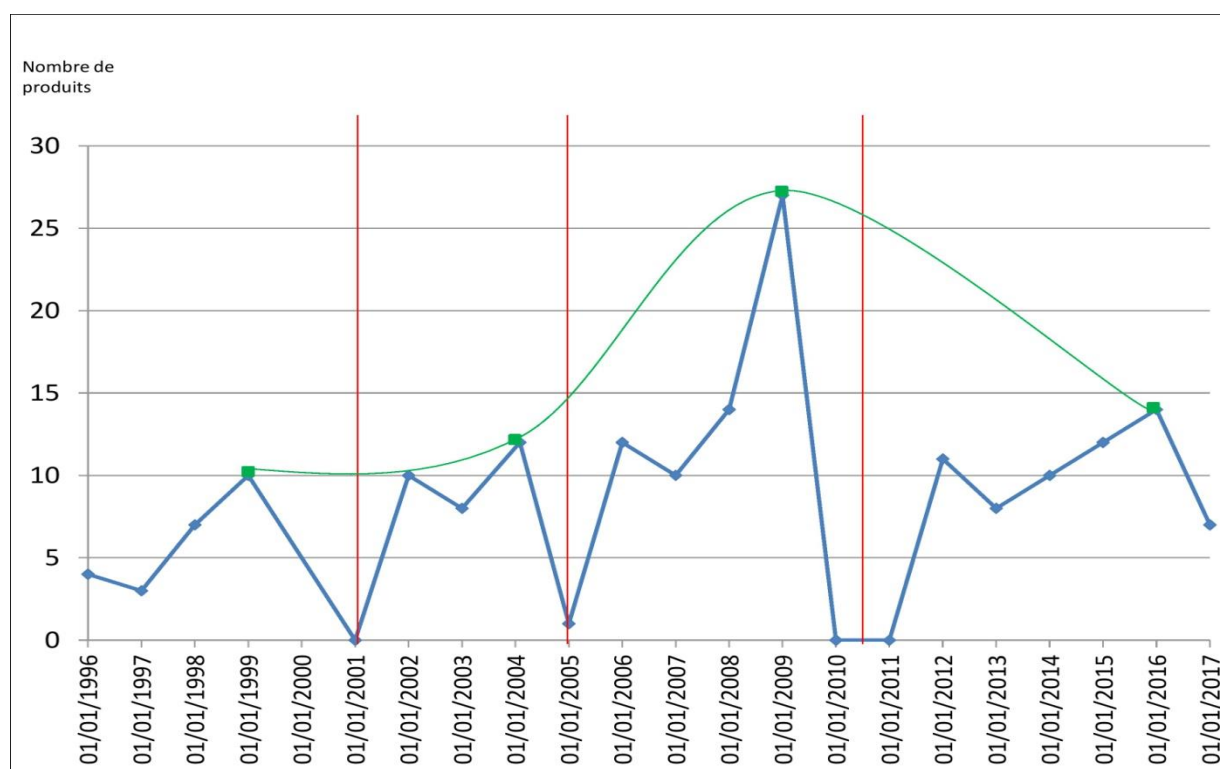


Figure 29 : Représentation graphique du nombre d'enregistrements des médicaments de biotechnologie depuis le premier enregistrement (Nomenclature nationale mars 2017).

II.1.5 Contrôle qualité des médicaments de biotechnologie :

Comme pour tous les médicaments, le contrôle qualité des produits de biotechnologie se fait exclusivement au niveau du LNCPP.

- *Définition du LNCPP (Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques) :*

C'est un établissement public à caractère administratif, doté de la personnalité morale et de l'autonomie financière, placé sous la tutelle du ministère de la santé, de la population et de la réforme hospitalière. Il a pour mission principale le contrôle de la qualité et l'expertise des produits pharmaceutiques produits localement ou importés (médicaments, produits de biotechnologie, réactifs biologiques, produits galéniques, et tous autres produits nécessaires à la médecine humaine).

- Organisation :

- Direction générale (affaires administratives et technico-réglementaires) à Alger ;
- Département des laboratoires à Dely Ibrahim où on a effectué notre stage pratique. Il comprend plusieurs unités :
 - 1- Unité d'immuno-chimie ;
 - 2- Unité de pharmaco-toxicologie ;
 - 3- Unité de microbiologie ;
 - 4- Unité de pharmaco-technie ;
 - 5- Unité de physico-chimie. [63]

- Contrôle qualité proprement dit des médicaments de biotechnologie :

Tout comme pour les médicaments chimiques, le contrôle qualité des médicaments biotechnologiques (médicaments biologiques et biomédicaments) est effectué au niveau des unités de contrôle du LNCPP. Pour cela plusieurs paramètres sont évalués, certains sont communs entre les médicaments chimiques et les produits de biotechnologie et d'autres sont exclusivement réservés à ces derniers. (Voir annexe V)

➤ Au niveau de l'unité d'immuno-chimie :

- Contrôle des caractères généraux : Toutes formes pharmaceutiques
 - Conformité de l'étiquetage et du conditionnement ;
 - Caractères organoleptiques : Aspect, couleur, odeur, taille des particules...etc. ;
 - Mesure du pH ;
 - Temps de reconstitution : temps nécessaire pour la dissolution complète d'un médicament en poudre dans un solvant ;
 - Aspect du reconstituant ;
 - Volume extractible ; c'est la moyenne du volume de 5 injections.
- Tests d'identification :

- Identification et dosage du principe actif par électrophorèse sur acétate de cellulose (héparine) ;
 - Identification et dosage des impuretés et des produits de dégradation.
- Au niveau de l'unité de pharmaco-toxicologie :
- Tests in vivo :
 - Toxicité anormale : consiste à détecter chez les souris une toxicité surajoutée du produit par les conditions de fabrication et de stockage ;
 - Recherche des pyrogènes : consiste à rechercher les substances pyrogènes (LPP des bactéries gram- ou des endotoxines, les bactéries gram+, les levures et les moisissures, les poussières chimiques) dans les produits injectables par la mesure de l'élévation de la température rectale chez le lapin après injection du produit dans la veine marginale de l'oreille ;
 - Test de tolérance cutanée : consiste à prédire à partir de la connaissance de la toxicité sur un lapin, le risque toxicologique chez l'homme.
 - Tests in vitro :
 - Recherche des endotoxines bactériennes : consiste à rechercher des endotoxines dans les produits injectables en utilisant le LAL (Lysat d'ameobocyte de lymule). Les endotoxines, par activation d'une enzyme du LAL hydrolyse le coagulogène en coaguline insoluble, exprimée par une gélification.
- Au niveau de l'unité de microbiologie :
- Test de stérilité (injections) : pour s'assurer de l'absence de microorganismes vivants.

Le contrôle de la qualité d'un produit de biotechnologie s'effectue à base d'un certificat d'analyse fourni par le laboratoire producteur, ce certificat comporte tous les paramètres à contrôler avec leurs valeurs normales ainsi que les différents résultats obtenus par le laboratoire producteur lui-même. Le contrôle doit être effectué pour chaque lot d'un même produit. Si le produit est conforme, il pourrait bénéficier d'une AMM ou continuer à être commercialisé s'il a fait l'objet d'une expertise (enquête après une anomalie au niveau du produit).

Lors de notre stage, on a assisté par nous même au contrôle des caractères généraux des deux médicaments anticoagulants (Lovenox[®] : Enoxaparine sodique et Innohep[®] : Tinzaparine).

II.2 Perspectives :

Les perspectives les plus saillantes dans le domaine de la biotechnologie en santé humaine en Algérie se résument principalement en deux collaborations, la première entre les USA, pionniers de la biotechnologie rouge dans le monde et l'Algérie, et la seconde entre le laboratoire Danois Novo Nordisk leader mondial dans le traitement du diabète et SAIDAL. Ces projets visent d'abord à satisfaire le besoin local, à booster l'économie en un premier temps, et au transfert de technologie en un second temps pour une autonomie totale.

II.2.1 Algérie vision 2020 :

Il s'agit d'un partenariat de plusieurs compagnies pharmaceutiques américaines avec les différents ministères algériens respectivement de la Santé, de l'Industrie, de l'Enseignement supérieur, du Travail et de l'Aménagement du territoire aboutissant à la création d'un cluster ou pôle biotechnologique d'excellence à Sidi Abdallah [64].

Son objectif est de contribuer au développement de la recherche scientifique et de l'industrie pharmaceutique algérienne en la renforçant par des produits pharmaceutiques innovants et faire de l'Algérie un pôle d'excellence en biotechnologie en Afrique et en Moyen-Orient à l'instar de ceux de Boston aux USA, de Singapour en Asie et d'Irlande en Europe.

Selon les prévisions de ce rapport, l'année 2020 devrait enregistrer la sortie, en Algérie, des premières molécules, c'est-à-dire les molécules développées par les laboratoires, qui, après avoir subi les essais cliniques, pourraient devenir des médicaments. [65]

II.2.2 Partenariat SAIDAL - Novo Nordisk :

C'est un partenariat industriel conclu en 2012, basé sur un transfert de technologies et de compétences de Novo Nordisk, leader mondial du traitement du diabète, vers le Groupe SAIDAL, qui vise la production des insulines de la gamme Novo Nordisk à Constantine.

Ce partenariat stratégique comporte deux grands volets. Le premier vise à produire localement de l'insuline humaine sous forme conventionnelle par la mise à niveau des installations de production d'insuline conventionnelle de l'usine du Groupe Saidal à Constantine. Le deuxième volet a pour objectif la mise en place d'une production locale de l'intégralité des insulines Novo Nordisk en Algérie à travers la création d'une nouvelle usine située également à Constantine (Greenfield Project) [66].

CONCLUSION

La biotechnologie en santé humaine a fait ses preuves dans les pays novateurs où le niveau d'éducation et de santé est le plus élevé, ces derniers ont pris un élan considérable dans ce domaine, cependant, il n'est jamais trop tard pour l'Algérie de faire part de ce mouvement de grande envergure et de passer de la dépendance à l'autosuffisance en bénéficiant de tous les avantages potentiels de cette science clé, parmi ces avantages :

- Une meilleure qualité de soins et une observance plus facile car contrairement aux médicaments dits classiques, les médicaments de biotechnologie ont des effets recherchés et des actions très ciblées sur des parties et sections de l'organisme ; ce qui signifie qu'ils vont réagir uniquement sur la molécule cible. Le mécanisme se rapproche plus facilement du mécanisme naturel du fait de leur nature biologique, ce qui réduit et écarte les effets indésirables du médicament.
- Au-delà de soigner les maladies d'une manière plus efficace, les biotechnologies promettent également de pouvoir mieux les diagnostiquer à l'aide de produits très sophistiqués à l'instar des puces à ADN pour le génotypage des maladies, des nanoparticules qui dans le domaine de la cancérologie, permettent de réaliser des typages tumoraux, ou encore des biocapteurs.
- L'utilisation de cultures cellulaires standardisées telles que la lignée E. coli, offre aux chercheurs de larges et sûres sources de documentation.
- Les avantages économiques, à l'exception des thérapies innovantes, les autres médicaments de biotechnologie sont peu coûteux pour les patients et lucratifs pour les industriels. En outre, les coûts de la recherche pour de nouveaux médicaments classiques n'ont cessé d'augmenter ces dernières années et par conséquent la diminution des prix de revient. Sur les nouveaux médicaments classiques testés, seuls 0.01% passent tous les tests pour être commercialisés. Par contre, environ 25% des médicaments issus de la biotechnologie passent les tests cliniques. Sur ces 25%, 1 à 3 médicaments sont commercialisés.

Les biotechnologies sont probablement à l'heure actuelle une des meilleures techniques de la fabrication d'un médicament et l'avenir de la prise en charge des maladies.

C'est certainement une des meilleures solutions dans ses autres domaines d'application, tels que l'environnement ou l'agriculture face aux problèmes actuels de notre société sans cesse en expansion.

Cependant il s'agit d'un nouveau secteur, c'est pourquoi on a établi une stratégie qui va être adressée aux autorités compétentes et qui vise à exploiter avec prudence la biotechnologie rouge en Algérie. Cette stratégie se base sur les points suivants : (intégralité en annexe VI)

- 1- Introduire les sciences biotechnologiques dans les programmes scolaires et universitaires des différentes spécialités.
- 2- Créer des centres spécialisés dans le développement de la biotechnologie à travers la recherche, la formation, la consultation technique, la coordination, la législation et la négociation.
- 3- Mettre en place des dispositifs de financement des différentes activités biotechnologiques surtout celles en rapport avec la santé humaine et encourager les start-ups et les PME (petites et moyennes entreprises) dans ce domaine.
- 4- Construire et développer les laboratoires, les équipements et les moyens nécessaires à la promotion de la biotechnologie.
- 5- Etablir un réseau d'échange d'informations biotechnologiques entre les pays voulant s'investir dans ce domaine et planifier des projets de recherche communs.
- 6- Concevoir une référence juridique afin de renforcer les lois relatives à la sécurité biologique (biosécurité) et à la bioéthique.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Ouvrages :

- [9] **Gupta et al. (2017).** *Basic and Applied Aspects of Biotechnology*. Singapore : Springer Science+ Business Media, 2017. pp. 8-55.
- [8] **Kewal, K et al. (2015).** *Textbook of Personalized Medicine*. Basel, Suisse : Springer Science+ Business Media, 2014,2015. p. 2.
- [31] **Pastoret, P, et al. (1994).** *Les vaccins produits par ingénierie génétique*. Paris, France : AUPELF-UREF, 1994. pp. 199-204.
- [20] **Sangeetha, J et Thangadurai, D. (2015).** *Biotechnology and Bioinformatics Advances and Applications for Bioenergy, Bioremediation, and Biopharmaceutical Research*. Oakville, Canada : Apple Academic Press, 2015.
- [6] **Schmid.R. (2005).** *Atlas de poche de biotechnologie et de génie génétique*. Paris, France : Flammarion Médecine-Sciences, 2005. pp. 2-262.
- [1] **Scriban, R. (1999).** *Biotechnologie*. Paris, France : TEC&DOC, 1999. pp. 17-804.
- [41] **Vives, J et Carmona, G. (2014).** *Guide to Cell Therapy GxP: Quality Standards in the Development of Cell-Based Medicines in Non-pharmaceutical Environments*. Cambridge, USA : Academic Press, 2014. pp. 49,50.
- [40] **Wahren, B et Liu, M. (2005).** *DNA-Pharmaceuticals: Formulation and Delivery in Gene Therapy, DNA Vaccination and Immunotherapy*. [éd.] M Schleef. Weinheim, Germany : Wiley-VCH, 2005. p. 1.
- [22] **Walsh, G. (2007).** *Pharmaceutical Biotechnology Concept And Applications*. Angleterre : John Wiley & Sons, Ltd, 2007.

Articles :

- [34] **Bellet, D et Dangles-Marie, V.** Anticorps humanisés en thérapeutique. *M/S Médecine Sciences*. 2005, Vol. 21, 12.
- [38] **Biochemical and Biophysical Research Communications BBRC.** Achieving targeted and quantifiable alteration of mRNA splicing with Morpholino oligos. 29 Juin 2007, Vol. 358, 2.

- [64] **Ferdj, Y et Hammadi, A.** Le processus d'émergence du cluster en Algérie: Etude de Cas, le cluster Biotech (Alger). Mai 2017. <http://dspace.cread.dz:8080/handle/CREAD/363>.
- [15] **Seed, K, et al.** A bacteriophage encodes its own CRISPR/Cas adaptive response to evade host innate immunity. *Nature*. 27 Février 2013, Vol. 494, 7438.
- [16] **Sharan, S, et al.** Recombineering: A Homologous Recombination-Based Method of Genetic Engineering. *Nature*. 29 Janvier 2009.
- [32] **Yin, S, et al.** Identification of a cluster-situated activator of oxytetracycline biosynthesis and manipulation of its expression for improved oxytetracycline production in *Streptomyces rimosus*. *PMC*. 02 Avril 2015.

Sites Internet :

- [14] **Abm.** Polymerase Chain Reaction (PCR) - An Introduction. [En ligne] [Consulté le : 05 Février 2017.]
https://www.abmgood.com/marketing/knowledge_base/polymerase_chain_reaction_introduction.php.
- [11] **Académie de Cean.** Les biotechnologies. [En ligne] [Consulté le : 24 Janvier 2017.]
https://www.ac-caen.fr/mediatheque/formation_enseignement/vademecum_biotechnologies.pdf.
- [47] **ALCIMED, société de conseil et d'aide à la décision en Sciences de la Vie et Chimie.** L'ingénierie tissulaire, un marché paradoxalement dynamique. *La Gazette du Laboratoire*. 2005, 1005. [Consulté le : 29 Avril 2017]
<https://www.gazettelabo.fr/archives/breves/2005/1005/tissu.htm>
- [52] **Ananya, M et Mandal, D.** Principes de Biocapteur. *News Medical Life Sciences*. [En ligne] 02 Mars 2014. [Consulté le : 26 Avril 2017.] [http://www.news-medical.net/health/Biosensor-Principles-\(French\).aspx](http://www.news-medical.net/health/Biosensor-Principles-(French).aspx).
- [25] **ANSM.** Médicaments dérivés du sang (MDS). [En ligne] [Consulté le : 12 Mars 2017.]
<http://ansm.sante.fr/Produits-de-sante/Medicaments-derives-du-sang>.
- [26] —. Produits sanguins labiles (PSL). [En ligne] [Consulté le : 12 Mars 2017.]
[http://ansm.sante.fr/Glossaire/\(filter\)/P#term_16641](http://ansm.sante.fr/Glossaire/(filter)/P#term_16641).

[33] **Biotechlerncenter**. Anticorps monoclonaux: attaque des anticorps contre le cancer. [En ligne] [Consulté le : 23 Mars 2017.] <http://biotechlerncenter.interpharma.ch/fr/3066-1-anticorps-monoclonaux-attaque-des-anticorps-contre-le-cancer>.

[12] **BiOutils**. Les enzymes de restriction. [En ligne] [Consulté le : 06 Mars 2017.] http://bioutils.unige.ch/experiences/exp_enzymes_restriction.php.

[48] **CEA**. La nanomédecine. [En ligne] 29 Mars 2016. [Consulté le : 29 Avril 2017.] <http://www.cea.fr/comprendre/Pages/sante-sciences-du-vivant/essentiel-sur-nanomedecine.aspx>.

[35] **Creative Biolabs**. Fundamental Technologies for Antibody Production- Phage Display. [En ligne] 22 Décembre 2016. [Consulté le : 24 Mars 2017.] <http://www.creative-biolabs.com/blog/index.php/fundamental-technologies-for-antibody-production-phage-display/>.

[18] **Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine – version 2016-1**. La génomique. [En ligne] [Consulté le : 7 Mars 2017.] <http://dictionnaire.academie-medecine.fr/?q=g%C3%A9nomique>.

[5] **DIGIMIND REDBOOK**. Biotechnologies. [En ligne] [Consulté le : 14 janvier 2017.] <http://www.digimind.fr/docs/DIGIMIND-RB-Biotechnologies.2006.pdf>.

[60] **Ecole nationale supérieure de biotechnologie**. Formation> Formation graduée. [Publié le : 13 Novembre 2014]. [Consulté le : 15 juin 2017]. <http://ensbiotech.edu.dz/index.php/formations/formation-graduee>.

[27] **Econlibrary**. Quels sont les anticorps polyclonaux? [En ligne] 08 Septembre 2010. [Consulté le : 10 Mars 2017.] <http://www.econlibrary.com/YE51MRY7.html>.

[4] **Fontan.S**. Les biotechnologies comme source de croissance à l'avenir. *L'Economiste*. [En ligne] 04 Juin 2015. [Consulté le : 22 Décembre 2016.] <http://www.leconomiste.eu/decryptage-economie/158-les-biotechnologies-comme-source-de-croissance-a-l-avenir.html>.

[42] **Futura Santé**. Cellule souche. [En ligne] [Consulté le : 26 Avril 2017.] <http://www.futura-sciences.com/sante/definitions/medecine-cellule-souche-110/>.

[37] **Galy, A.** Thérapie génique. *Inserm*. [En ligne] Mars 2014. [Consulté le : 18 Avril 2017.] <https://www.inserm.fr/thematiques/genetique-genomique-et-bioinformatique/dossiers-d-information/therapie-genique>.

[49] **Gene Networks In Seed Development.** [En ligne] 08 Février 2017. [Consulté le : 25 Avril 2017.] <http://seedgenenetwork.net/media/Affysoychip1.jpg>.

[67] : **Groupe SAIDAL.** Le partenariat SAIDAL – NovoNordisk. [En ligne]. [Consulté le : 15 Juin 2017] [.https://www.saidalgroup.dz/component/k2/item/147-novo-nordisk](https://www.saidalgroup.dz/component/k2/item/147-novo-nordisk).

[2] **Hantson, L.** Les biotechnologies, outil de production au service du developpement durable. *APSE*. [En ligne] [Consulté le : 17 Décembre 2016.] <http://www.apse.be/biotech-web.pdf>.

[44] **Inserm.** Cellules souches et thérapie cellulaire. [En ligne] Avril 2015. [Consulté le : 26 Avril 2017.] <https://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/cellules-souches-et-therapie-cellulaire>.

[13] **KHANACADEMY.** Reproduction des procaryotes et biotechnologie, How prokaryotes reproduce by binary fission. How prokaryotes reproduce by binary fission. Use of E. coli bacteria in molecular biology. [En ligne] [Consulté le : 29 Janvier 2017.] <https://fr.khanacademy.org/science/biology/bacteria-archaea/prokaryote-structure/a/prokaryote-reproduction-and-biotechnology>.

[55] **LAROUSSE.** éthique. [En ligne] [Consulté le : 13 Février 2017.] <http://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/%C3%A9thique/31389>.

[28] **Leem.** Les biomédicaments, une nouvelle génération de traitements. [En ligne] 05 Mai 2011. [Consulté le : 12 Mars 2017.] <http://www.leem.org/article/les-biomedicaments-une-nouvelle-generation-de-traitements-0>.

[10] —. Les biotechnologies au coeur de l'innovation. [En ligne] 11 Décembre 2007. [Consulté le : 05 Janvier 2017.] <http://www.leem.org/les-biotechnologies-au-coeur-de-linnovation>.

[54] **Mind Microtec.** Microtechnologies pour la santé. [En ligne] 2017. [Consulté le : 29 Avril 2017.] <http://www.mind-microtec.org/prestations/microtechnologies-pour-la-santen>.

[23] **OMS.** Vaccins. [En ligne] [Consulté le : 13 Mars 2017.] <http://www.who.int/topics/vaccines/fr/>.

- [58] **Radio Algérie**. Installation du Conseil national de l'éthique des sciences de la santé. [En ligne] 05 Janvier 2015. [Consulté le : 10 Février 2017.] <http://www.radioalgerie.dz/news/fr/article/20150105/25247.html>.
- [7] **Roy, S.** Pasteur et Koch : une rivalité féroce, mais féconde, autour des microbes. *LE FIGARO*. [En ligne] 26 Septembre 2014. [Consulté le : 16 Janvier 2017.] <http://sante.lefigaro.fr/actualite/2014/09/26/22833-pasteur-koch-rivalite-feroce-mais-feconde-autour-microbes>.
- [46] **Saad, L et Spector, M.** L'ingénierie tissulaire : une révolution très proche pour de nombreux traitements. *La Jaune et la rouge*. Décembre 2003, 590. [Consulté le : 28 Avril 2017] http://www.lajauneetlarouge.com/article/lingenierie-tissulaire-une-revolution-tres-proche-pour-de-nombreux-traitements#.WUFioZI1_IU
- [30] **SANDOZ**. Les biomédicaments révolutionnent la médecine, mais leur coût est élevé. [En ligne] [Consulté le : 21 Mars Juin 2017.] <http://www.sandoz.fr/produits/biosimilaires/biomedicaments.shtml>.
- [63] **Sante.dz**. Laboratoire national de contrôle des produits pharmaceutiques, centre collaborateur de l'OMS pour la conformité des médicaments. [En ligne]. [Consulté le : 30 Juin 2017]. <http://www.sante.dz/lncpp/lnc-index.htm>.
- [19] **Schibler, L.** Les outils de la génomique. *équ'idée*. 2011, 75. [Consulté le : 03 Mars 2017] <http://www.haras-nationaux.fr/information/accueil-equipaedia/genetique-caracterisation/definition-de-la-genetique-et-de-la-caracterisation/outils-de-genomique.html?type=98>
- [57] **UNESCO**. Comité international de bioéthique (CIB). [En ligne]. [Consulté le : 14 Février 2017.] <http://www.unesco.org/new/fr/social-and-human-sciences/themes/bioethics/international-bioethics-committee/#topPage>.
- [59] **USTHB**. Licence de Biotechnologie et Santé [En ligne]. [Consulté le : 28 Mai 2017]. <http://www.usthb.dz/spip.php?article115>.
- [56] **Wikipédia**. Bioéthique. [En ligne]. [Consulté le : 14 Février 2017.] https://fr.wikipedia.org/wiki/Bio%C3%A9thique#Domaines_de_la_bio.C3.A9thique.
- [17] —. Biologie moléculaire. [En ligne] 21 Avril 2017. [Consulté le : 03 Mars 2017.] https://fr.wikipedia.org/wiki/Biologie_mol%C3%A9culaire.

[39] —. Génie génétique. [En ligne] [Consulté le : 06 Avril 2017.]
https://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A9nie_g%C3%A9n%C3%A9tique.

[50] —. Puce à ADN. [En ligne] [Consulté le : 22 Avril 2017.]
https://fr.wikipedia.org/wiki/Puce_%C3%A0_ADN.

[36] —. Thérapie génique. [En ligne] [Consulté le : 19 Avril 2017.]
https://fr.wikipedia.org/wiki/G%C3%A9nie_g%C3%A9n%C3%A9tique.

[24] —. Vaccination. [En ligne] [Consulté le : 15 Mars 2017.]
<https://fr.wikipedia.org/wiki/Vaccination>.

Autres :

[21] **Beroud, C.** Bases de données et outils bioinformatiques utiles en génétique. 2011.

[3] **Centre d'Activités Régionales pour la Production Propre (CAR/PP).** *Applications de la biotechnologie dans l'industrie*. Barcelone : s.n., 2003.

[45] **Denost, Q.** Ingénierie tissulaire en chirurgie coloréctale: du défaut pariétal au remplacement d'organes. Bordeaux, France : s.n., 24 Octobre 2014.

[65] **Djazairess.** L'Algérie et les Etats-Unis signent l'accord pour le pôle biotechnologique de Sidi Abdallah. *Le Temps d'Algérie*. Publié le 26 Juin 2014.
<http://www.djazairess.com/fr/letemps/125616>

[43] **Fondation de l'Avenir.** Dossier de thérapie cellulaire. France : s.n., Juin 2007.

[61] **Journal officiel de la république algérienne N° 10 du 20 Safar 1429, 27 fevrier 2008,** loi N°08-05, Annexes, Rapport général, objectifs scientifiques des grands domaines socio-économiques et de la recherche, page N° 11.

[53] **LEEM, les entreprises du médicament, Comité biotech.** Applications des nanotechnologies à la médecine. France : s.n., 2013.

[62] **MIPMEPI, Ministère de l'Industrie, de la PME et de la Promotion de l'Investissement.** Rapport sectoriel de l'industrie pharmaceutique Etat des lieux, enjeux et tendances lourdes dans le monde et en Algérie. Janvier 2011.

[29] **NOVARTIS.** *Novartis Annual Report*. Basel, Suisse : Novartis International AG, 2016.

[51] **Tuong, N.** Puce à ADN. Nante, France : s.n., 2008.

ANNEXES

Plan des annexes :

- I. Formulaire du sondage sur les connaissances de la population algérienne sur la biotechnologie rouge :
 - I.1 Le formulaire.
 - I.2 Les résultats du formulaire.
- II. Plan des formations supérieures en biotechnologie de la santé humaine :
 - II.1 Université des sciences technique Houari Boumediene USTHB.
 - II.2 Ecole nationale supérieure de biotechnologie ENSB.
- III. Données statistiques relatives à la recherche scientifique.
 - III.1 Nombre des laboratoires de recherche scientifique pour chaque grand domaine.
 - III.2 Nombre des laboratoires de recherche scientifique pour chaque sous-domaine.
 - III.3 Localisation des laboratoires de recherche en biochimie, génétique et biologie moléculaire, immunologie et microbiologie, pharmacologie-toxicologie et médecine.
 - III.4 Les projets nationaux de recherche PNR en biotechnologies et santé humaine.
- IV. Base de données des produits de biotechnologie enregistrés en Algérie :
 - IV.1 Nomenclature des produits de biotechnologie en santé humaine enregistrés en Algérie (classé par dénomination commune internationale).
 - IV.2 Nomenclature des produits de biotechnologie en santé humaine enregistrés en Algérie (classé par nom commercial).
- V. Les biomédicaments contrôlés systématiquement au niveau du LNCPP et les contrôles effectués.
- VI. Stratégie de développement et d'exploitation de la biotechnologie en santé humaine en Algérie.

Annexes :

I. Formulaire du sondage sur les connaissances de la population algérienne sur la biotechnologie rouge :

I.1 Le formulaire :

Biotechnologie en santé humaine

Dans le cadre de la réalisation de notre thèse d'exercice portant sur la biotechnologie en santé humaine, nous le binôme d'internes en pharmacie, vous prions de bien vouloir répondre honnêtement et consciemment à ce questionnaire.

*Obligatoire

Niveau d'études *

- ☐ Lycée
- ☐ Bac+3 (License)
- ☐ Bac+5 (Master)
- ☐ Bac+6 et plus (Doctorat)
- ☐ Autre

Êtes-vous du domaine médical ? *

Sélectionner ▼

Fonction occupée

Votre réponse

1. Avez-vous déjà entendu parler de la biotechnologie avant ce temps ? *

Sélectionner ▼



2. Pouvez-vous citer quelques domaines d'application de la biotechnologie ? *

Votre réponse

3. A votre avis, est-ce l'Algérie un pays qui exploite la biotechnologie en santé humaine ? *

Sélectionner ▼

4. Saviez-vous que l'insuline est fabriquée par procédé biotechnologique ? *

Sélectionner ▼

5. Si vous avez des remarques :

Votre réponse

Merci pour votre temps et saha ftorkoum ! 

ENVOYER

N'envoyez jamais de mots de passe via Google Forms.

Ce contenu n'est ni rédigé, ni cautionné par Google. Signaler un cas d'utilisation abusive - Conditions d'utilisation
Clauses additionnelles

Google Forms



I.2 Les résultats du formulaire :

Formulaire sans titre

QUESTIONS

RÉPONSES 136

136 réponses

Les réponses ne sont plus acceptées ☐

Message pour les personnes interrogées

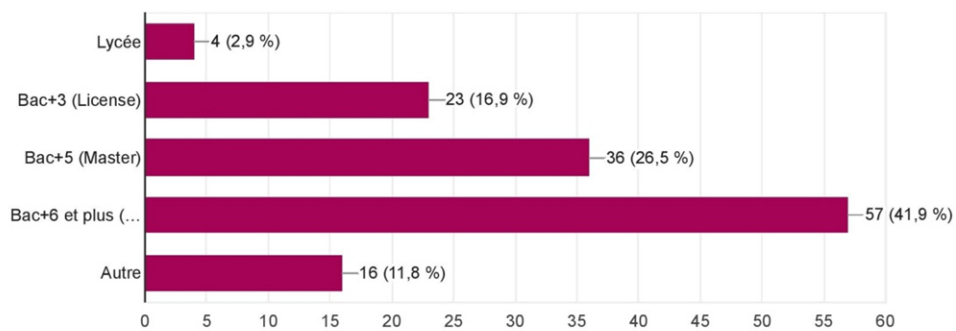
Il n'est plus possible de saisir de réponses dans ce formulaire.

RÉSUMÉ

INDIVIDUEL

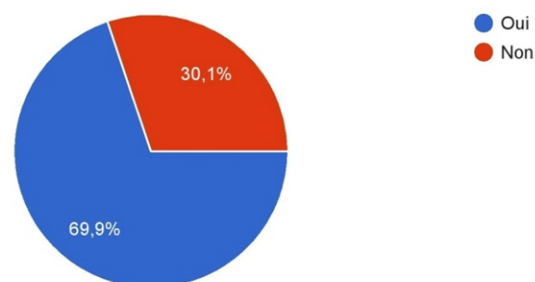
Niveau d'études

136 réponses



Êtes-vous du domaine médical ?

136 réponses



Fonction occupée

115 réponses

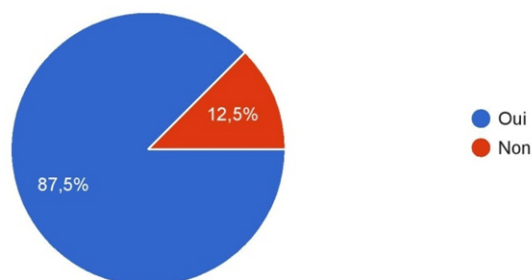
Etudiante (5)
Pharmacien (5)
Etudiant (3)
Pharmacien (3)
étudiante (3)
Étudiant (3)
interne en pharmacie (2)
interne en médecine (2)
pharmacien (2)
Médecin (2)
Infographe (2)
pharmacienne (2)
Pharmacienne assistante (2)
Pharmacienne (2)
etudiant pharmacie
étudiante
Interne en pharmacie
Étudiant.
pharmacien hospitalier
pharmacologue
Laboratoire biologiste
Résidente en pharmacologie
Étudiante en 6ème année pharmacie
Etudiante en pharmacie
etudiante
externe en médecine
étudiant 3ème année pharmacie
Biochimie
Étudiant en Biotechnologie et Santé

Etudiante en pharmacie
Interne en Pharmacie
Enseignante
Enseignant HU
Maître assistant hospitalo-universitaire en pharmacologie
étudiant en médecine
Nutrition
Interne en pharmacie
pharmacienne
Etudiant en Médecine dentaire
Manager informatique
Architecte
Élève ingénieur
Externe en Médecine
étudiante en architecture
Etudiant terminal
rien
stylisme de mode
student
Interne
Secteur du BTP
Fonctionnaire
Chirurgien dentiste.
Docteur en médecine dentaire
Domaine de technologie
Médecin
Etudiant en génie biomédical
Pharmacie
Étudiante en médecine dentaire
Ingénieur
étudiant
Étudiante en informatique
sciences des aliments
pharmacien responsable adjoint de production

docteur en médecine dentaire
Architecte
Magistrat
Etudiante en informatique
Chômage
Étudiante en pharmacie
Indépendant
Résident en chirurgie générale
pharmacien assistant
Technicien de fabrication, formes sèches
Vétérinaire
étudiant en médecine
Médecin spécialiste
agronomie
Étudiante en biotechnologie
Pharmacienne assistante en biologie clinique
Ingenieur études et développement
Consultante Informatique
medecin spécialiste
Pharmacien Affaires réglementaires
Ingénieur
future pharmacien
Étudiante en pharmacie
Professeur d'enseignement secondaire SVT
étudiant
pharmacienne
docteur en pharmacie
biotechnologue

1. Avez-vous déjà entendu parler de la biotechnologie avant ce temps ?

136 réponses



2. Pouvez-vous citer quelques domaines d'application de la biotechnologie ?

136 réponses

Aucune idee (2)

Non (2)

Microbiologie, génétique, biochimie, essais préclinique d'un nouveau principe actif, biologie moléculaire...

Medicale

l'industrie pharmaceutique

l'industrie alimentaire

Santé agro-alimentaire pharmaceutiques

Toutes les productions dans les quelles on utilise la machine du vivant

Santé

Synthese d'insuline

La génie génétique, l'agriculture, l'alimentation

Hemisynthese des antibiotiques

Vaccins

Medicaments

Agroalimentaire

Genigenetique, telemedecine, bio informatique, objets médicaux connectes, immunothérapie moléculaire,...

Biotechnologie de la reproduction et c'est la spécialité que j'ai étudié à l'Université

Développement des médicaments. agriculture.

Fabrication de. insuline, Des biosimilaires. hormOnes, probiotiques

Vaccin

santé, agriculture, pharmaceutique

pharmacie industrie laitiere

médicament ; exploration des maladies

Agriculture, Médecine, Pharmacie

découverte et développement des médicaments

Medical

Médicaments

Alimentation humaine

énergies nouvelles, prothèses, médicaments et vaccins...

Préparation de vaccin combiné

Domaine medical, végétale, microbiologie

aucun

La santé (biomedical)

Agroalimentaire, Médical, Environnement, Industrie (e.g. pharmaceutique), ...

Le génie génétique . Le génie micro biologique

Agronomie alimentaire, contrôle qualité

la médecine je crois bien

Les vitamines peut-etre

Biothérapies, biosimilaires, OGM,

Vaccins, insulines, immunoglobulines

le domaine des organisme génétiquement modifié ou le domaine de manipulation des virus par exemple

Agro Alimentaire_ l'alimentation en toutes ses formes

L'agriculture , alimentation , santé humaine et animale

therapeutique , contre le cancer

Medical agriculture

Santé, alimentation, agriculture

L'agriculture (c'est tout ce que je connais lol)

Medecine interne

Chirurgie

Alimentaire/agriculture/environnement

agronomie

la biologie , technologie

Alimentation, agriculture, environnement et santé

Bah ca englobe tout le monde vivant la fabrication des médocs les préparations medicales et tout ce que en suit

Médecine

Alimentaire/agriculture/santé

santé humaine santé veterinaire

Fabrication de médicament

Médicale et l'agriculture

l'agriculture(alimentation) et l'industrie (recherche pharmaceutique)

J'en connais aucun

Je connais pas honnêtement

dans la santé

L'alimentation/la santé/l'agronomie

pharmacie et medecine

végétale

La fabrication d'un certain nombre de médicaments

Epuration des eaux polluées(des pesticides, métaux lourds, ions...)

Innovation dans les techniques diagnostiques et thérapeutiques de la maladie d'Alzheimer.

Alimentation

??

nanomolecules

Le domaine medical tell que Les medicaments issue Des bacteries

Les biocarburants

La fabrication des
médicaments

industrial biotechnology

La medecine

Malheureusement, non.

Le médicament, l'agroalimentaire

Les recherches médicaux ,pharmacologiques et biologiques

Ingenieur en environnement

Rhumatologie

Fabrication des médicaments

Pharmacie et alimentation

Industrie des médicaments , industrie alimentaire

Industrie, santé et médecine, agriculture, environnement, alimentaire

No.idea

le secteur informatique, biochimie, génétique

alimentations, agriculture, et environnement

médicaments issus de la biotechnologie

Production de médicaments-agriculture/

Synthese de l'insuline humain..cest un melange entre la biologie et la technologie

néant

Les algorithmes au domaine biologique: adn..

Médecine, pharmacie industrielle

Agriculture

Industrie pharmaceutique et agroalimentaire.

OGM..bien que mes idées ne sont pas précises mais voilà ce je sais

Par ex: récemment les chercheurs ont réussi à stopper la reproduction du VIH dans le corps des "souris" en coupant les fragments d'ADN touchés par ce virus.. il en reste encore plusieurs études pour que cela soit applicable pour les humains.

Médicale (production des médicaments)

Sécurité santé

Domaine de l'énergie et énergie renouvelable...

santé agricole industrie

Santé humaine

Alimentation

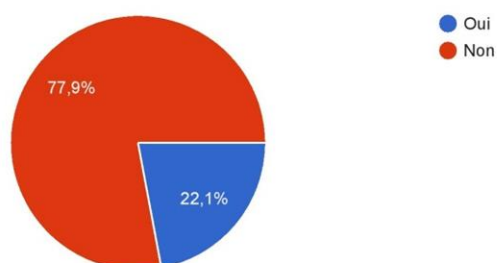
Environnement

L'agriculture

Autre (34)

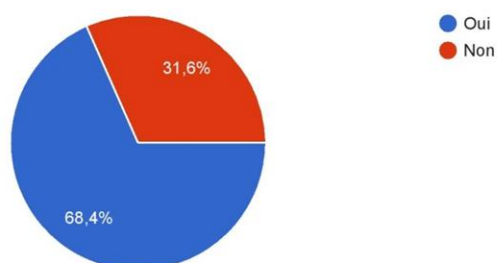
3. A votre avis, est-ce l'Algérie un pays qui exploite la biotechnologie en santé humaine ?

136 réponses



4. Saviez-vous que l'insuline est fabriquée par procédé biotechnologique ?

136 réponses



5. Si vous avez des remarques :

45 réponses

Non (3)

aucune (2)

non (2)

Bon courage (2)

Excellent thème, très intéressant et vaste...bon courage!

A quoi sert ?

J'aurai bien aimé si vos questions étaient pkus nombreuses et plus profondes touchant par exemple les biosimilaires

Bon courage !

Bon courage pour votre thèse (thème très intéressant ☺)

A propos de la troisième question y'avait deux réponses oui ou non mais j'ai préféré. Si on avait genre la moyenne car on est un peu en retard. Cette que on évolue mais à un rythme pas suffisant . Voilà. Allé bon courage

l'exploitation de la biotechnologie en santé humaine en Algérie est encore en développement, citons par exemple le pôle de fabrication de l'insuline de saidal en partenariat avec novo nordisk à constantine

Nn.. je vous souhaite bon courage

Par des bactéries OGM

En Algerie la biotechnologie n'a pas une importance par contre elle est très intéressante au monde entier :)

Aucune remarque

Spécialité nécessite des outils haut niveau

J'entends par Biotechnologie un domaine qui nécessite bcp d'argent et de grands investissements.bon courage

J'espère qu'on utilisera beaucoup plus au futur

La plus part des société de biotechnologies se positionnent dans le domaine de la santé

La majorité des sociétés de biotechnologie se positionnent dans le domaine de la santé

J'aimerais bien que mon pays developpe et avance dans ces domaines biotechnologie.

Bah non et rebbi inajhkoum

Contrairement aux médicament génériques qui sont l'équivalent du princeps et que le pharmacien peut substituer ,le médicament issu de la biotechnologie ne peut être substitué par les bio similaires

Bon courage confrère :)

biotech = \$

Ce domaine doit être vulgarisé

Bonne continuation.

Il faut encourager cette spécialité et rattraper le retard accumulé par rapport aux pays développés

Je sais que la biotechnologie est un nouveau domaine en algerie .. Ms ces etudes ne donne aucun signe pour une bonne utilisation de celle ci J ai des amis qui l'estude on univ et leurs lign préféré c est : matfahmich wach raki ta9ray ni wch rah diri

biha apres

La biotechnologies va changer le monde

Vos questions sont très vagues ...!

la biotechnologie est un domaine qui peut être très vaste pour un pays qui l'exploite

Bonne courage

Non

Nn

Il est vrai que la Biothérapie a bouleversé le domaine de la médecine mais il faut garder à l'esprit que les effets au long court sont malheureusement encore mal-connus

Ras

Saha ftorek Monsieur retard et son ami □□□

Bon courage pour votre thème □ il est très intéressant

BON COURAGE

Merci pour votre temps et saha ftorkoum !



II. Plan des formations supérieures en biotechnologie de la santé humaine :

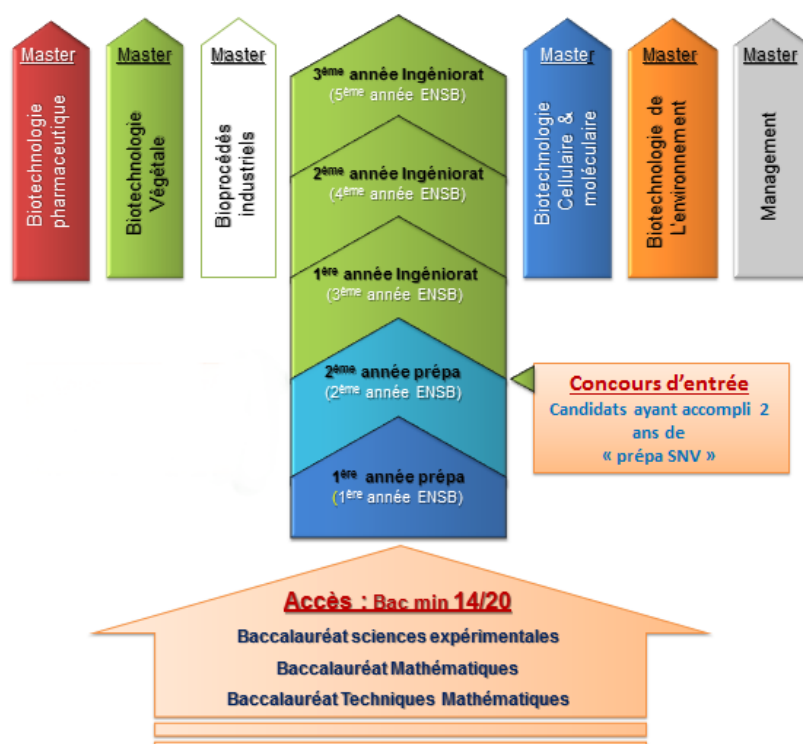
III.1 Université des sciences technique Houari Boumediene USTH :

Programmes

Semestre 5	CM	TD	TP	Crédits	Coef
Unité d'Enseignement : UE 51					
Biochimie Cellulaire	3h00	3h00		6	6
Enzymologie	3h00	3h00		6	6
Culture Cellulaire				6	6
Unité d'Enseignement : UE 52					
Technique d'Analyse Biochimique	3h00	3h00		6	6
Biologie Moléculaire et Génie Génétique	3h00	1h30		6	6

Semestre 6	CM	TD	TP	Crédits	Coef
Unité d'Enseignement : UE 61					
Pharmacologie/Toxicologie	3h00	1h30		5	6
Génie Biochimique et valorisation des biomolécules	3h00	1h30		5	5
Unité d'Enseignement : UE 62					
Immunologie Appliquée	1h30	1h30		5	5
Microbiologie Appliquée	1h30	1h30		4	2
Parasitologie	1h30			2	2
Unité d'Enseignement : UE 63					
Droit et Gestion le Entreprise	1h30			5	2
Genomique-Informatique	1h30			5	2
Anglais	1h30			2	2
MINI PROJET				4	4

III.2 Ecole nationale supérieure de biotechnologie ENSB :



III. Données statistiques relatives à la recherche scientifique :

a. Nombre des laboratoires de recherche scientifique pour chaque grand domaine :

Domaine	Nombre de laboratoires
Chimie	110
Sciences de la nature et de la vie	237
Sciences de la physique	101
Sciences de la terre et de l'univers	45
Sciences humaines et arts	240
Sciences mathématiques et leurs interactions	71
Sciences pour l'ingénieur	346
Sciences sociales	289
Total général	1439

III.2 Nombre des laboratoires de recherche scientifique pour chaque sous-domaine :

Domaine	Nombre de laboratoires
Agronomie et Biologie	67
Arts et Sciences Humaines	204
Biochimie, Génétique et biologie moléculaire	33
Chimie	102
Commerce, Gestion et Comptabilité	38
Dentisterie	4
Economie, Econométrie et Finances	59
Energie	25
Génie Chimique	14
Immunologie et Microbiologie	10
Informatique	42
Ingénierie	211

Matériaux	5
Mathématiques	69
Médecine	60
Multidisciplinaire	27
Neurologie	3
Pharmacologie, Toxicologie et Pharmaceutique	9
Physique et Astronomie	36
Professions de la Santé	1
Psychologies	35
Sciences de la Décision	1
Sciences de la Terre et des Planètes	43
Sciences de l'Environnement	58
Sciences des Matériaux	104
Sciences sociales	164
Sciences Vétérinaires	15
Total Général	1439

III.3 Localisation des laboratoires de recherche en biochimie, génétique et biologie moléculaire, immunologie et microbiologie, pharmacologie-toxicologie et médecine :

Etablissement	Intitulé du laboratoire	Année d'Agrement	Grand domaine	Domaine
Université Aboubeker Belkaid de Tlemcen	Physiologie, Physiopathologie Et Biochimie De La Nutrition	2011	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Aboubeker Belkaid de Tlemcen	Antibiotiques, Antifongiques, Physico-Chimie, Synthèse Et Activité Biologique	2001	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire

Université d'El Tarf	Ecologie Fonctionnelle Et Évolutive	2013	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université de Tamanrasset	Sciences Et Environnement : Bioressources, Gèochimie-Physique, Législation Et Développement Socio-Économique	2013	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université des Sciences et de la Technologie Mohamed Boudiaf d'Oran	Productions, Valorisations Végétales Et Microbiennes	2011	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université des Sciences et de la Technologie Mohamed Boudiaf d'Oran	Génétique Moléculaire Et Cellulaire	2009	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediène - USTHB	Biologie Cellulaire Et Moléculaire	2000	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Ferhat Abbas de Sétif -1-	Biochimie Appliquée : Inflammation Et Activités Pharmaco-Biologiques Des Substances Naturelles	2000	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Génétique Microbienne	2013	Sciences de la nature et	Biochimie, Génétique et biologie

			de la vie	moléculaire
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Biotoxicologie Expérimentale De Bio Dépollution Et De Pyttoresmédiation	2010	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Biologie Du Développement Et De Différenciation	2001	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Biologie De Micro-Organismes Et Biotechnologie	2000	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Abdelhak Benhamouda de Jijel	Biologie Moléculaire Et Cellulaire	2012	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Abdelhak Benhamouda de Jijel	Toxicologie Moléculaire	2010	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Mentouri de Constantine -3-	Biologie Et Génétique Moléculaire	2000	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Mentouri de Constantine -1-	Biochimie Appliquée	2016	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Mentouri	Biotechnologie Et Qualité Des	2013	Sciences de la	Biochimie, Génétique et

de Constantine -1-	Aliments		nature et de la vie	biologie moléculaire
Université Mentouri de Constantine -1-	Biologie Moléculaire Et Cellulaire	2009	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Mentouri de Constantine -1-	Biologie Et Environnement	2001	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Mentouri de Constantine -1-	Biochimie Génétique Et Biotechnologie Végétale	2000	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Mentouri de Constantine -1-	Génie Microbiologie Et Applications	2000	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Hassiba Ben Bouali de Chlef	Biologie Moléculaire, Génomique Et Bioinformatique	2013	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Mohamed Khider de Biskra	Génétique, Biotechnologie et Valorisation de Bio-ressources	2015	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Abderrahmane Mira de Béjaia	Biochimie Appliquée	2008	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire

Université El Hadj Lakhdar de Batna	Biotechnologie Des Molécules Bioactives Et De La Physiopathologie Cellulaire	2010	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Badji Mokhtar de Annaba	Biochimie Et Toxicologie Environnementale	2012	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Badji Mokhtar de Annaba	Biochimie Et Microbiologie Appliquée	2001	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Biochimie Et Génétique Moléculaire	2006	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Biochimie Génétique	2002	Sciences sociales	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Institut Pasteur d'Algérie	Parasitologie	2005	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Ecole Nationale Supérieure Agronomie	Ressources Génétiques Et Biotechnologies	2001	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Ecole Normale Supérieure de Kouba	Ethnobotanique Et Substance Naturelle	2014	Sciences de la nature et	Biochimie, Génétique et biologie

			de la vie	moléculaire
Ecole Normale Supérieure de Kouba	Biologie Et Physiologie Animale	2001	Sciences de la nature et de la vie	Biochimie, Génétique et biologie moléculaire
Université Aboubeker Belkaid de Tlemcen	Biologie Moléculaire Appliquée Et D'Immunologie	2011	Sciences de la nature et de la vie	Immunologie et Microbiologie
Université Aboubeker Belkaid de Tlemcen	Microbiologie Appliqué À L'Agroalimentaire, Au Biomédical Et À L'Nvironnement (Lamaabe)	2009	Sciences de la nature et de la vie	Immunologie et Microbiologie
Université El Djilali Liabès de Sidi Bel Abbès	Microbiologie Moléculaire, Proteomics Et Santé	2014	Sciences de la nature et de la vie	Immunologie et Microbiologie
Université Ferhat Abbès de Sétif -1-	Maladies Cardiovasculaires Génétiques Et Nutritionnelles	2014	Sciences humaines et arts	Immunologie et Microbiologie
Université Ferhat Abbès de Sétif -1-	Microbiologie Appliquée	2000	Sciences de la nature et de la vie	Immunologie et Microbiologie
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Microbiologie Appliquée	2001	Sciences de la nature et de la vie	Immunologie et Microbiologie
Université de	Bioconversion, Génie Microbiologique Et Sécurité	2012	Sciences de la	Immunologie et

Mascara	Sanitaire		nature et de la vie	Microbiologie
Université Abderrahmane Mira de Béjaia	Microbiologie Appliquée	2000	Sciences de la nature et de la vie	Immunologie et Microbiologie
Université de Béchar	Valorisation Des Ressources Végétales Et Sécurité Alimentaire Des Zones Semi Arides Du Sud Ouest Algérien	2011	Sciences de la nature et de la vie	Immunologie et Microbiologie
Ecole Normale Supérieure de Kouba	Biologie Des Systemes Microbiens	2012	Sciences de la nature et de la vie	Immunologie et Microbiologie
Université Aboubeker Belkaid de Tlemcen	Chirurgie Expérimentale	2010	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Aboubeker Belkaid de Tlemcen	Toximed	2006	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Aboubeker Belkaid de Tlemcen	Cancerlab	2003	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Aboubeker Belkaid de Tlemcen	Risque Cardio-Vasculaire (Endocard)	2002	Sciences de la nature et de la vie	Médecine

Université Mouloud Maameri de Tizi Ouzou	Immunologie	2001	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université El Djilali Liabès de Sidi Bel Abbès	Cancer Et Environnement	2012	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université El Djilali Liabès de Sidi Bel Abbès	Environnement Et Santé	2000	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Ferhat Abbas de Sétif -1-	Santé Et Environnement Dans Les Hauts Plateaux Sétifiens	2000	Sciences humaines et arts	Médecine
Université Mohamed Ben Ahmed Oran-2-	Unité De Recherche: Sciences Sociales et santé (Remplace Lr2001 Anthropologie De La Santé)	2012	Sciences sociales	Médecine
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Génétique Médicale Appliquée à l'Ophtalmologie	2015	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Techniques Innovantes en Médecine	2015	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Surveillance Des Infections Liées Aux Soins À Oran	2014	Sciences de la nature et de la vie	Médecine

Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Prise En Charge De La Douleur Chronique À L'Ouest Algérien	2013	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Surveillance Des Accidents Vasculaires Cérébraux	2013	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Enseignement Et Recherche En Maladies Emergentes Et Ré Emergentes	2012	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Vih / Sida Et Maladies Associées	2012	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Accidentologie Pédiatrique	2011	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Santé Et Environnement	2006	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Systèmes D'Information En Santé	2002	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Expérimentation D'Une Nouvelle Approche D'Évaluation Dans Les Services De La Santé	2001	Sciences de la nature et	Médecine

			de la vie	
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Environnement, Épidémiologie Et Santé De L'Enfant	2001	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Pédagogie Et Développement En Didactique Des Sciences Médicales	2000	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Surveillance Du Cancer	2000	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem	Unité De Recherche: Lithiases Urinaires Et Biliaires	2012	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Mentouri de Constantine -3-	Médecine Préventive Des Affections Chroniques	2012	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Mentouri de Constantine -3-	Risques Professionnels Et Santé	2012	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Mentouri de Constantine -3-	Maladies Métaboliques Études Cliniques Biologiques, Fonctionnelles Et Génétiques	2005	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Mentouri	Technique De L'Évaluation	2000	Sciences de la	Médecine

de Constantine -3-	Médicale		nature et de la vie	
Université Mentouri de Constantine -3-	Diabète Sucré	2000	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Mentouri de Constantine -3-	Alimentation, Nutrition Et Santé	2000	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Saad Dahlab de Blida -1-	Appareil Locomoteur Et Qualité Des Soins En Santé Publique	2013	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Saad Dahlab de Blida -1-	Cancérologie	2012	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Abderrahmane Mira de Béjaia	Thérapeutique Cranio-Encephalo-Oto-Cervio-Facial	2016	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Abderrahmane Mira de Béjaia	Génie Biologique Des Cancers	2013	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
	Laboratoire de recherche Associé en maladies génétiques constitutionnelle ou acquises	2016	Sciences de la nature et de la vie	Médecine

Université El Hadj Lakhdar de Batna	Gestion Des Risques Liés Aux Infections Associées Aux Soins	2012	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université El Hadj Lakhdar de Batna	Hépatites Virales	2011	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Badji Mokhtar de Annaba	Neuro-Urologie	2013	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Badji Mokhtar de Annaba	Onco-Urologie Appliquée	2009	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Badji Mokhtar de Annaba	Biotechnologie Et Développement De La Santé	2000	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Badji Mokhtar de Annaba	Santé Et Environnement	2000	Sciences humaine s et arts	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Hémostase	2016	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Simulation En Anesthésie Reanimation Et Médecine D'Urgence	2014	Sciences de la nature et de la vie	Médecine

Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Biopathologie Et Cancer	2014	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Sénologie Interventionnelle Guidée Par Imagerie Médicale Dans Le Diagnostic Précoce Et Le Traitement Du Cancer Du Sein	2014	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Risque Cardiovasculaire En Néphrologie Et Transplantation	2014	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Diabetes And Pregnancy Collaborative Research Group	2013	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Cardio Oncologie Collaborative Research Group	2013	Sciences sociales	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Surveillance De La Tuberculose	2012	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Endocrinologie Et Métabolisme	2012	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Biogenotoxicologie Et Santé Au Travail	2012	Sciences de la nature et de la vie	Médecine

Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Immunologie Plaquettaire	2006	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Maladies Respiratoires Non Transmissibles	2006	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Maladies Inflammatoires Cryptogénétiques	2005	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Oncologie Moléculaire Fondamentale Et Appliquée	2003	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Laboratoire Algérien De Recherche Sur L'Hélicobacter	2002	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Chirurgie D'Exerece Hépatique Majeure	2002	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Hélicobacters	2002	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Etude Du Polymorphisme Génétique	2002	Sciences de la nature et	Médecine

			de la vie	
Institut Pasteur d'Algérie	Immuno-Pathologie Et Immuno-Génétique	2005	Sciences de la nature et de la vie	Médecine
Université Ferhat Abbes de Sétif -1-	Phytothérapie Appliquée Aux Maladies Chroniques	2000	Sciences de la nature et de la vie	Pharmacologie, Toxicologie et Pharmaceutique
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Développement Pharmaceutique	2013	Sciences humaines et arts	Pharmacologie, Toxicologie et Pharmaceutique
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Physiologie De La Nutrition Et Sécurité Alimentaire	2000	Sciences de la nature et de la vie	Pharmacologie, Toxicologie et Pharmaceutique
Université Abdelhamid Ibn Badis de Mostaganem	Pharmacognosie & Api-Phytothérapie	2013	Sciences de la nature et de la vie	Pharmacologie, Toxicologie et Pharmaceutique
Université Mentouri de Constantine -1-	Ethnobotany-Palynology And Ethnopharmacology- Toxicology.	2012	Sciences de la nature et	Pharmacologie, Toxicologie

			de la vie	et Pharmaceuti que
Université Saad Dahlab de Blida -1-	Biotchnologies, Environnement et Santé	2015	Sciences de la nature et de la vie	Pharmacolog ie, Toxicologie et Pharmaceuti que
Université Badji Mokhtar de Annaba	Développement Et De Contrôle Des Préparations Pharmaceutiques Hospitalières	2013	Sciences de la nature et de la vie	Pharmacolog ie, Toxicologie et Pharmaceuti que
Université Benyoucef Benkhedda d'Alger	Biosciences Medico – Pharmaceutiques	2016	Sciences de la nature et de la vie	Pharmacolog ie, Toxicologie et Pharmaceuti que
Ecole Nationale Vétérinaire	Santé Et Production Animale	2006	Sciences de la nature et de la vie	Pharmacolog ie, Toxicologie et Pharmaceuti que
Université Ahmed Ben Bella Es Senia Oran-1-	Nutrition Clinique Et Métabolique	2000	Sciences de la nature et de la vie	Professions de la Santé

III.4 Les projets nationaux de recherche PNR en biotechnologies et santé humaine :

PNR	Intitulé/Sujet	Etablissement de Domiciliation	Description du Produit
biotechnologies	Biorestauration des sols pollués	Ecole Nationale Polytechnique	Biorestauration d'un sol pollué par traitement photocatalytique hétérogène (TiO ₂ /UV)/ Réhabilitation de la décharge de Oued Smar en un parc de détente.
biotechnologies	Réparation et valorisation de substances bioactives d'origine végétales à activités pharmacologiques: substances anticancéreuses et anti-infectieuses.	Université de Jijel	l'extrait de propolis, poudre microcristalline pour usage par voie orale et locale. Différentes huiles essentielles, extraits liquides pour usages thérapeutiques et alimentaire. Doxorubicine liposomale pégylée; médicament vertorisé pour ciblage anticancéreux
biotechnologies	Valorisation de la poudre de liège dans la dépollution métallique des sources d'eau potables et dans le traitement des intoxications aux métaux lourds.	Université de Jijel	le liège est un matériaux naturel, biodégradable, dont l'industrie gébère de grandes quantités de déchets sous forme de poudre ayant une granulométrie contrôlable, pouvant être utilisée dans l'élimination des métaux lourds grâce à sa capacité de complexation.
Santé	Allergénicité des protéines du lait bovin après traitements technologiques et étude du rôle prophylactique des laits hypoallergéniques chez le modèle animal d'allergie et les enfants à risque.	Université Oran	Comparer et caractériser simultanément un grand nombre de marqueurs protéiques nécessite de nombreux tests individuels par un seul test, puis évaluer plusieurs paramètres en parallèle dans des solutions biologiques complexes (Sérums).

Santé	Cancer de la prostate : évaluation d'une technique thérapeutique innovante "radiothérapie conformationnelle" par le biais d'une étude prospective.	Université Alger 1	Utilisation d'un accélérateur linéaire de dernière génération couplé à une simulation par le biais d'un scanner afin d'avoir des images en 3D.
Santé	Cytokines et Monoxyde d'azote : Mécanismes immuno-inflammatoires et actions thérapeutiques dans les pathologies parasitaires, inflammatoires et auto-immunes	Faculté des Sciences Biologiques/ Université des Sciences et de Technologie (Haouari Boumdiene).	Nous avons développé un modèle animal fiable et reproductible de la neuro-inflammation associée à la dégénérescence neuronale impliquées dans maladies neurodégénératives exprimant une altération des fonctions cognitives (Maladie d'Azheimer).
Santé	Détection Avancée du Cancer du Sein par Imagerie Micro-ondes	Agence Thématique de Recherche en Science de la Santé ATRSS	L'objectif scientifique de ce projet est la conception d'un scanner micro-ondes Ultra Large Bande (ULB) permettant la détection de la localisation des tumeurs du cancer du sein, et la reconstruction de l'image en 3D. L'accent est davantage mis sur le choix du type d'antennes et sur les aspects algorithmiques
Santé	Développement de stratégies biotechnologiques dans la caractérisation de nouvelles molécules bioactives et/ou biomarqueurs de pronostic de pathologies endémiques : leur intérêt dans le diagnostic et la biothérapie	USTHB	Production de biomolécules à valeur thérapeutique et vaccinale. Trois produits sont proposés l'un correspond à la production pour la première fois en Algérie d'un immun-sérum polyvalent utilisé dans un protocoles d'immunothérapie anti-scorpionique, l'autre correspond à la préparation d'un venin atténué et dépourvu de toxicité qui sera utilisé dans des protocoles de production d'anticorps pour une immunothérapie plus efficace et il pourra être utilisé dans des protocoles de vaccination.

Santé	Evaluation du handicap respiratoire et assistance respiratoire au cours des maladies neuromusculaires	U Alger 1	Le projet consiste en la création d'un réseau pluridisciplinaire ayant pour but la prise en charge du handicap respiratoire chez les malades atteints de maladies neuromusculaires. Cette prise en charge concerne l'évaluation du handicap respiratoires par la réalisation d'explorations respiratoires et la surveillance de ces patients
Santé	identification des bases génétiques et immunologiques responsables de la maladie dermatophytique	Laboratoire Toximed N°32, U Tlemcen	Etude d'une maladie rare mortelle "la Maladie Dermatophytique" en recherchant les anomalies génétique et immunologiques déterminant les aspects physiopathologiques.
Santé	Identification et Etude Pharmacologique des Métabolites Secondaires de Plantes Médicinales Algériennes	Université de Constantine 1	13 Composées (phloroglucinol, flavonoides, acides phénoliques et stéroles) ont été isolés des parties aériennes de l'espèce endémique hypericum tomentosum L, L'extrait butanolique a montré un excellent effet protecteur In vivo et in vitro contre le stress oxydant et contre la toxicité des médicaments anti-cancer, sur le coeur et le rein. Par ailleurs, l'hyperfoliatine (1), isolée des extraits éthéropétrolique et acétate d'éthyle, a montré un excellent effet anti-dépresseur, causé par la nage forcée.
Santé	Intérêt de la macro biopsie stéréotaxique dans le diagnostic précoce du cancer du sein.	Agence Thématique de Recherche en Science de la Santé ATRSS	Etude prospective qui a inclus toutes les patientes qui ont présenté des anomalies infra-cliniques dépistées par la mammographie afin de prouver histologiquement leur bénignité ou malignité, et ceci grâce à la macrobiopsie stéréotaxique assistée par le vide, sur table dédiée.
Santé	Pharmacogénétique du Méthotrexate dans le traitement de la polyarthrite Rhumatoïde	Université des Sciences et de la Technologie d'Oran (Mohamed Boudiaf)	La caractérisation des polymorphisme (SNPs) des gènes MDR1(Multi drug resistance 1), MTHFR (tétrahydrofolate réductase) et GGH (Gamma-glutamyl hydroolase), avait pour but d'identifier parmi les patients atteints de la polyarthrite rhumatoïde, ceux qui présentaient le profil de répondeur ou non-répondeur par rapport au traitement au méthotrexate (MTX).

Santé	Recherche d'acides gras polyinsaturés dans les pépins de melon et l'huile des aiguilles de pin d'Algérie : prévention, traitement de l'obésité et du diabète, promotion une cosmétique non agressive.	U Tlemcen	Huile des pépins de melon: teneur en lipides de 30,77% avec comme composant majoritaire l'acide linoléique;utilisable dans la nutrition comme coupe fin. Huile des aiguilles de pins: pas propice à la nutrition, mais à la fabrication d'un savon de toilette non agressif.
Santé	Recherche d'effets pharmacologiques et toxicologiques potentiels de substances bioactives d'origine végétale. (plantes médicinales locales et maladies chroniques).	Laboratoire de biochimie et microbiologie Appliquées U Badji Mokhtar Annaba	Extraits de plantes à usages pharmaceutique, utilisés en médecine populaire locale pour traitement de certaines pathologies, surtaout chroniques.ces extraits sont obtenus par différentes techniques d'extractions standardisées à partir des parties aériennes du végétal frais ou séché.
Santé	Services Mobiles de Télésurveillance Médicale	U Tlemcen	Ce projet concerne le développement de services mobile de télésurveillances médicale (SMTM). Il consiste principalement à mettre au point des applications logicielles et des réalisations de prototypes pour une surveillance médicale à distance des personnes âgées, des malades à risques (cardiaque...) et des enfants.
Santé	Tabagisme dans la wilaya de Sétif : Prévalence, attitudes, Comportements et aide à l'arrêt du tabac.	Laboratoire de santé et d'environnement des hauts plateaux sétifiens (U -Sétif 1-Faculté de Médecine)	Mise en place des consultations de sevrage tabagique et d'aide à l'arrêt du tabac dans les 6 structures sanitaires de la wilaya de Sétif. Dynamiser la formation du personnel dans la lutte anti tabac.

Santé	Troubles du sommeil et de la vigilance chez une population exposée aux solvants - impact sur la fréquence des accidents du travail-	Laboratoire de Recherche Toximed U-Tlemcen	La montre vivage wilness 8001 (ACTIMETRE) : Ce petit enregistreur, de la taille d'une montre, se porte au poignet et objective le niveau d'activité diurne et nocturne, la moyenne du sommeil et évenyuels éveils nocturnes, insomnies ou hypersomnolence, les dépenses caloriques, rythme circadien.
Santé	Vision, action et gestion d'informations en santé : Application à l'élaboration d'un système d'aide au diagnostic par analyse de séquences d'images d'angiographie rétinienne (CHU de Annaba).	U-Badji Mokhtar Annaba	Le projet est destiné : a)aux traitements automatisés par ordinateur d'image d'angiographie rétiniennes et d'OCT. b)à la détection, localisation, et quantification de paramètres (DMLA?RD).c)au codage des images par une version améliorée du codeur JPEG2000.

IV. Base de données des produits de biotechnologie enregistrés en Algérie :

IV.1 Nomenclature des produits de biotechnologie en santé humaine enregistrés en Algérie (classé par dénomination commune internationale) :

N°	DCI	Nom commercial	Type de produit de biotechnologie	Sous-type du produit de biotechnologie	Classe thérapeutique	Laboratoire	Pays	Date du premier enregistrement
1	Trastuzumab	CANBAM 150	BM	ACM	CAN	BIOCON LIMITED	Inde	9/2/2015
2	Trastuzumab	HERTRAZ 440	BM	ACM	CAN	MYLAN LABORATORIES LIMITED	Inde	9/2/2015
3	Trastuzumab	HERCPTIN	BM	ACM	CAN	ROCHE PHARMA Ltd	Suisse	7/23/2006
4	Rituximab	MABTEHRA	BM	ACM	CAN	ROCHE PHARMA Ltd	Suisse	7/23/2006
5	Adalimumab	HUMIRA	BM	ACM	IMM	ABBVIE	Royaume Uni	7/22/2009
6	Infliximab	REMICADE	BM	ACM	IMM	JANSSEN BIOLOGICS	Pays-Bas	9/23/2014
7	Basiliximab	SIMULECT	BM	ACM	IMM	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	Suisse	2/22/2016
8	Bevacizumab	AVASTIN	BM	ACM	CAB	ROCHE PHARMA Ltd	Suisse	4/20/2009
9	Cetuximab	ERBETUX	BM	ACM	CAN	MERCK KG Aa	Allemagne	12/23/2008
10	Denozumab	XGEVA	BM	ACM	RHU	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	4/12/2015
11	Eculizumab	SOLIRIS	BM	ACM	HEM	ALEXON EUROPE SAS	France	3/23/2016
12	Natalizumab	TYSABI	BM	ACM	IMM	BIOGEN IDEC LIMITED	Royaume Uni	12/6/2009
13	Nimotuzumab	CIMAHHER	BM	ACM	CAN HEM	CENTRO IMMUNOLOGIA MOLECULAR (CIM)	Cuba	7/19/2009
14	Omalizumab	XOLAIR	BM	ACM	PNEU	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	Suisse	5/3/2016
15	Panitumumab	VECTIBIX	BM	ACM	CAN HEM	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	8/9/2015
16	Ranibizumab	LUCENTIS	BM	ACM	OPH	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	Suisse	12/6/2009
17	Tocilizumab	ACTEMRA	BM	ACM	IMM	ROCHE PHARMA Ltd	Suisse	12/2/2015
18	Enoxaparine	LOMOH	BM	PR	HEM	EMCURE PHARMACEUTICALS LTD	Inde	1/13/2013
19	Enoxaparine	LOVENOX	BM	PR	HEM	SANOFI AVENTIS France	France	9/10/1996
20	Nadroparine	FRAXIPARINE	BM	PR	HEM	GALAXOSMITHKLINE	France	11/8/1997
21	Tinzaparine	INNOHEP	BM	PR	HEM	LEO	France	10/12/1999
22	Bemiparine	HIBOR	BM	PR	HEM	HIKMA PHARMACEUTICALS	Jordanie	4/8/2008
23	Daltéparine	FRAGMINE	BM	PR	HEM	PFIZER HOLDING France	France	5/2/2013
24	Héparine sodique	HIKMA HEPARINE	BM	PR	HEM	HIKMA PHARMACEUTICALS	Jordanie	7/19/2009
25	Héparine sodique	HEPARINE SODIQUE	BM	PR	HEM	LEO	France	11/25/1998
26	Héparine calcique	HEPARINE CALCIQUE	BM	PR	HEM	LEO	France	11/25/1998
27	Erythropoïétine humaine recombinante	RELIPOIETIN	BM	PR	HEM	RELIANCE LIFE AND SCIENCES	Inde	1/10/2012
28	Erythropoïétine humaine recombinante	HEMAX	BM	PR	HEM	BIO SIDUS	Argentine	9/27/2008
29	Erythropoïétine humaine recombinante	EPREX	BM	PR	HEM	JANSSEN CILAGS,A	France	8/1/2007
30	Erythropoïétine humaine recombinante	EPOTIN	BM	PR	HEM	GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES	Emirats Arabes Unis	7/26/2006
31	Erythropoïétine humaine recombinante	RECORMON	BM	PR	HEM	ROCHE PHARMA Ltd	Suisse	6/5/2002
32	Darbépoïétine	ARANSEP	BM	PR	HEM	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	9/2/2015
33	Facteur de croissance épidermique humain	HEBERPROT	BM	PR	DER	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE LAD PHARMA LABORATOIRE	Algérie	4/8/2008

	Facteur de croissance					LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE		
34	épidermique humain	HEBERMIN	BM	PR	DER	LAD PHARMA	Algérie	4/16/2002
35	Filgrastim	IOR LEUKOCIM	BM	PR	CAN HEM	CENTRO IMMUNOLOGIA MOLECULAR (CIM)	Cuba	7/19/2009
36	Filgrastim	ZARZIO	BM	PR	CAN HEM	SANDOZ GMNH	Autriche	3/28/2017
37	Filgrastim	NEUPOGEN	BM	PR	CAN HEM	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	6/6/1999
38	Idursulfaze	HUNTERASE	BM	PR	METN	GREEN CROSS COPORATION	Corée	3/21/2016
39	Idursulfaze	ELAPRASE	BM	PR	METN	SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES	USA	2/22/2016
40	Tenecteplase	METALYSE	BM	PR	HEM	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH	Allemagne	3/23/2008
41	Etanercept	ENBREL	BM	PR	IMM	PFIZER LIMITED	Royaume Uni	11/13/2014
42	Abatacept	ORENICA	BM	PR	IMM	BRISTOL MAYERS SQUIB	Royaume Uni	10/19/2015
43	Turoctocog	NOVO EIGHT	BM	PR	HEM	NOVONORDISK	Danemark	3/13/2017
44	Choriogonadotropine	OVITRELLE	BM	PR	END	MERCK SERONO EUROPE LIMITED	Royaume Uni	2/6/2006
45	Follitropine	GONAL-F	BM	PR	END	MERCK SERONO EUROPE LIMITED	Royaume Uni	3/28/2009
46	Interferon Beta 1a	AVONEX	BM	PR	NEURO	BIOGEN IDEC LIMITED	Royaume Uni	5/12/2007
47	Interferon Beta 1b	BETAFERON	BM	PR	NEURO	BAYER SCHERING PHARMA AG	Allemagne	1/10/2012
48	Octocog Alpha	RECOMBINATE	BM	PR	HEM	BAXTER S,A	France	9/6/2009
49	Octocog Alpha	KOGENAT	BM	PR	HEM	BAYER HEALTHCARE LLC	USA	6/30/2009
50	Octocog Alpha	ADVATE	BM	PR	HEM	BAXTER AG	Autriche	7/27/2014
51	Hormone de croissance humaine	SAIEZEN				MERCK SERONO		
		CLICKEASY	BM	PR	END	SPA	Italie	7/23/2006
	Vaccin grippale fragmenté virion							
52	inactivé	VAXIGRIP	MB	AC	INF	SANOFI PASTEUR SA	France	12/20/2005
53	IG de lapain anti thymocytes humains	THYMOGLOBULINE MB		AC	INF	GENZYME EUROPE	Pays-Bas	7/21/2013
54	IG humaine anti D	IG humaine anti D (Rho)	MB	AC	INF	FARMACUBA	Cuba	2/6/2007
55	IG humaine anti D	RHOPHYLAC	MB	AC	INF	CSL BEHRING	Suisse	10/28/2014
56	IG humaine normale	TELGENE	MB	AC	INF	LFB BIOMEDICAMENTS	France	6/22/2016
57	IG humaine normale	KIOVIG	MB	AC	INF	BAXTER AG	Autriche	12/10/2012
58	IG humaine normale	PRIVIGEN	MB	AC	INF	CSL BEHRING	Suisse	5/12/2014
59	IG humaine polyvalanete	INTRATECT	MB	AC	INF	BIOTEST PHARMA GMBH	Allemagne	12/30/2014
60	Facteur IX de coagulation humaine	HEAMONINE	BM	PR	HEM	BIOTEST PHARMA GMBH	Allemagne	12/30/2014
61	Facteur IX de coagulation humaine	IMMUNINE	BM	PR	HEM	BAXTER AG	Autriche	3/23/2004
62	Facteur IX de coagulation humaine	BETAFACT	BM	PR	HEM	LFB BIOMEDICAMENTS	France	6/22/2016
63	Facteur VIII de coagulation humaine	HEMOREL-A	BM	PR	HEM	RELIANCE LIFE AND SCIENCES	Inde	1/10/2012
64	Facteur VIII de coagulation humaine	OCTANATE	BM	PR	HEM	OCTAPHARMA	France	6/22/2016
65	Facteur VIII de coagulation humaine	IMMUNATE	BM	PR	HEM	BAXTER AG	Autriche	3/23/2004
66	Facteur Willebrand humain	WILFACTIN	BM	PR	HEM	LFB BIOMEDICAMENTS	France	6/22/2016
	FACTEURS DE COAGULATION AYANT UNE ACTIVITE COURT-CIRCUITANT							

67	CIRCUITANT L'INHIBITEUR DE FACTEUR VIII	FEIBA	BM	PR	HEM	BAXTER AG	Autriche	9/3/2009
68	Insuline Aspart	NOVORAPID FLEXPEN	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	7/8/2006
69	Insuline Detemir	LEVEMIR	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	6/17/2007
70	Insuline Glargine	LANTUS	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	12/3/2003
71	Insuline Glulisine	APIDRA	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	4/27/2008
72	INSULINE HUMAINE (rDNA) 30% / INSULINE HUMAINE ISOPHANE 70%	JUSLINE	BM	PR	END	GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES	Emirats Arabe Unis	12/6/2009
73	INSULINE HUMAINE (rDNA) ISOPHANE	JUSLINE N	BM	PR	END	GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES	Emirats Arabe Unis	7/19/2009
74	INSULINE HUMAINE (rDNA) RAPIDE	JUSLINE R	BM	PR	END	GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES	Emirats Arabe Unis	7/19/2009
75	INSULINE HUMAINE / INSULINE HUMAINE ISOPHANE 25%/75%	INSUDAL COMB 25	BM	PR	END	SAIDAL GROUPE	Algérie	1/19/2008
76	INSULINE HUMAINE / INSULINE HUMAINE ISOPHANE 30%/70%	UMULINE PROFIL 30	BM	PR	END	LILLY DEUTSCHALND	Allemagne	2/28/2009
78	INSULINE HUMAINE 25% / INSULINE HUMAINE ISOPHANE 75%	INSUMAN COMB 25	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	12/8/2009
79	INSULINE HUMAINE BIOGENETIQUE RAPIDE	INSUDAL RAPID	BM	PR	END	SAIDAL GROUPE	Algérie	4/12/2006
80	INSULINE HUMAINE INTERMEDIAIRE BIPHASIQUE	MIXTARD 30 HM PENFILL	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	1/26/1998
81	INSULINE HUMAINE INTERMEDIAIRE MONOPHASIQUE	INSULATARD HM PENFILL	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	9/27/1998
82	INSULINE HUMAINE ISOPHANE	INSUMAN BASAL	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	12/3/2003
83	INSULINE HUMAINE ISOPHANE	UMULINE NPH	BM	PR	END	LILLY DEUTSCHALND	Allemagne	12/6/2000
84	INSULINE HUMAINE ISOPHANE	INSUDAL BASAL	BM	PR	END	SAIDAL GROUPE	Algérie	1/31/2007
85	INSULINE HUMAINE ISOPHANE	INSUMAN BASAL	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	6/30/2002
86	INSULINE HUMAINE MONOCOMPOSEE	ACTRAPID	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	12/6/2000
87	INSULINE HUMAINE RAPIDE	INSUMAN RAPID	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	12/3/2003
88	INSULINE HUMAINE RAPIDE	UMULINE RAPID	BM	PR	END	LILLY DEUTSCHALND	Allemagne	12/6/2000
89	INSULINE HUMAINE/INSULINE ISOPHANE 30%/70%	MIXTARD 30 HM	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	12/6/2000
90	INSULINE ISOPHANE	INSULATARD HM	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	12/6/2000
100	INULINE LISPRO	HUMALOG 100	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B,V	Pays-Bas	6/1/2009
101	INULINE LISPRO	HUMALOG	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B,V	Pays-Bas	6/1/2009
102	INULINE LISPRO	HUMALOG KIWIKPEN	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B,V	Pays-Bas	11/11/2012
103	INSULINE LISPRO 25% / INSULINE LISPRO PROTAMINE 75%	HUMALOG MIX 25	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B,V	Pays-Bas	6/1/2009

103	PROTAMINE 75% INSULINE LISPRO 25% / INSULINE LISPRO	HUMALOG MIX 25	BM	PR	END	NEDERLAND B,V	Pays-Bas	6/1/2009
104	PROTAMINE 75% INSULINE LISPRO 50% / INSULINE LISPRO	HUMALOG MIX 25 KIWIKPEN	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B V	Pays-Bas	11/11/2012
105	PROTAMINE 50% INSULINE LISPRO 50% / INSULINE LISPRO	HUMALOG MIX 50	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B,V	Pays-Bas	6/1/2009
106	PROTAMINE 50% INSULINE HUMAINE RAPIDE	HUMALOG MIX 50 KIWIKPEN	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B,V	Pays-Bas	11/11/2012
107	INSULINE HUMAINE RAPIDE	ACTRAPID HM PENFIL	BM	PR	END	NOVONORDISK	Allemagne	1/6/1998
108	INSULINE HUMAINE RAPIDE	UMULINE RAPIDE	BM	PR	END	EI LILLY	Suisse	4/29/1998
109	Interferon Beta 1a	REBIF	BM	PR	IMM	MERCK SERONO EUROPE LIMITED	Royaume Uni	12/14/2002
110	Galsulfase	NAGLAZYME	BM	PR	END	BIOMARIN EUROPE LTD	Royaume Uni	12/23/2012
111	Menotropine Ou Hormone Gonadotrophine Post Menopausique Humaine Hmg Exprime En Hormone Folliculostimulante Fsh / Hormone Luteinisante Lh	MENOPUR	MB	??	END	FERRING SAS	France	7/1/2009
112	Lanréotide	SOMATULINE LP	MB	??	END	BEAUFOR IPSEN PHARMA	France	1/23/2002
113	Cérorélix	CETROTIDE	MB	??	END	MERCK SERONO EUROPE LIMITED	Royaume Uni	2/17/2007
114	Albumine humaine	VIALEBEX	MB	??	ANES	LFB BIOMEDICAMENTS	France	6/22/2016
115	Fibrinogène humaine	CLOTTAFAC	MB	??	HEM	LFB BIOMEDICAMENTS	France	6/22/2016
116	Facteur VIII anti hémophilique	HAEMOCTINE	MB	??	HEM	BIOTEST PHARMA GMBH	Allemagne	4/16/2007

IV.2 Nomenclature des produits de biotechnologie en santé humaine enregistrés en Algérie (classé par nom commercial) :

N°	DCI	Nom commercial	Type de produit de biotechnologie	Sous-type du produit de biotechnologie	Classe thérapeutique	Laboratoire	Pays	Date du premier enregistrement
1	Trastuzumab	CANBAM 150	BS	ACM	CAN	BIOCON LIMITED	Inde	9/2/2015
2	Filgrastim	IOR LEUKOCIM	BS	PR	CAN HEM	CENTRO IMMUNOLOGIA MOLECULAR (CIM)	Cuba	7/19/2009
2	Trastuzumab	HERTRAZ 440	BS	ACM	CAN	MYLAN LABORATORIES LIMITED	Inde	9/2/2015
3	Trastuzumab	HERCEPTIN	BM	ACM	CAN	ROCHE PHARMA Ltd	Suisse	7/23/2006
4	Rituximab	MABTEHRA	BM	ACM	CAN	ROCHE PHARMA Ltd	Suisse	7/23/2006
5	Adalimumab	HUMIRA	BM	ACM	IMM	ABBVIE	Royaume Uni	7/22/2009
6	Infliximab	REMICADE	BM	ACM	IMM	JANSSEN BIOLOGICS	Pays-Bas	9/23/2014
7	Facteur de croissance épidermique humain	HEBERMIN	BM	PR	DER	LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE LAD PHARMA	Algérie	4/16/2002
7	Basiliximab	SIMULECT	BM	ACM	IMM	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	Suisse	2/22/2016
8	Bevacizumab	AVASTIN	BM	ACM	CAB	ROCHE PHARMA Ltd	Suisse	4/20/2009
9	Cetuximab	ERBETUX	BM	ACM	CAN	MERCK KG Aa	Allemagne	12/23/2008
10	Cetuximab	ERBETUX	BM	ACM	CAN	MERCK KG Aa	Allemagne	1/10/2012
11	Denozumab	XGEVA	BM	ACM	RHU	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	4/12/2015
12	Denozumab	PROLIA	BM	ACM	RHU	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	6/29/2015
13	Eculizumab	SOLIRIS	BM	ACM	HEM	ALEXON EUROPE SAS	France	3/23/2016
14	Natalizumab	TYSABI	BM	ACM	IMM	BIOGEN IDEC LIMITED	Royaume Uni	12/6/2009
15	Nimotuzumab	CIMAHHER	BM	ACM	CAN HEM	CENTRO IMMUNOLOGIA MOLECULAR (CIM)	Cuba	7/19/2009
16	Omalizumab	XOLAIR	BM	ACM	PNEU	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	Suisse	5/3/2016
17	Panitumumab	VECTIBIX	BM	ACM	CAN HEM	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	8/9/2015
18	Ranibizumab	LUCENTIS	BM	ACM	OPH	NOVARTIS PHARMA SCHWEIZ AG	Suisse	12/6/2009
19	Tocilizumab	ACTEMRA	BM	ACM	IMM	ROCHE PHARMA Ltd	Suisse	12/2/2015
20	Enoxaparine	LOMOH-20	BS	PR	HEM	EMCURE PHARMACEUTICALS LTD	Inde	1/13/2013
21	Enoxaparine	LOMOH-40	BS	PR	HEM	EMCURE PHARMACEUTICALS LTD	Inde	1/13/2013
22	Enoxaparine	LOMOH-60	BS	PR	HEM	EMCURE PHARMACEUTICALS LTD	Inde	1/13/2013
23	Enoxaparine	LOMOH-80	BS	PR	HEM	EMCURE PHARMACEUTICALS LTD	Inde	1/13/2013
24	Enoxaparine	LOVENOX 2000UI	BM	PR	HEM	SANOFI AVENTIS France	France	9/10/1996
25	Enoxaparine	LOVENOX 4000UI	BM	PR	HEM	SANOFI AVENTIS France	France	9/10/1996
26	Enoxaparine	LOVENOX 6000UI	BM	PR	HEM	SANOFI AVENTIS France	France	9/10/1996
27	Enoxaparine	LOVENOX 8000UI	BM	PR	HEM	SANOFI AVENTIS France	France	9/10/1996
28	Nadroparine	FRAXIPARINE 2850UI	BM	PR	HEM	GALAXOSMITHKLINE	France	11/8/1997
29	Nadroparine	FRAXIPARINE 57000UI	BM	PR	HEM	GALAXOSMITHKLINE	France	11/8/1997
30	Nadroparine	FRAXIPARINE 7600UI	BM	PR	HEM	GALAXOSMITHKLINE	France	11/8/1997
31	Nadroparine	FRAXIPARINE 3800UI	BM	PR	HEM	GALAXOSMITHKLINE	France	9/4/2002
32	Tinzaparine	INNOHEP 10 000UI	BM	PR	HEM	LEO	France	10/12/1999

32	Tinzaparine	INNOHEP 10 000UI	BM	PR	HEM	LEO	France	10/12/1999
33	Tinzaparine	INNOHEP 14 000UI	BM	PR	HEM	LEO	France	10/12/1999
34	Tinzaparine	INNOHEP 18 000UI	BM	PR	HEM	LEO	France	10/12/1999
35	Tinzaparine	INNOHEP 2500UI	BM	PR	HEM	LEO	France	5/20/2003
36	Tinzaparine	INNOHEP 3500UI	BM	PR	HEM	LEO	France	5/20/2003
37	Tinzaparine	INNOHEP	BM	PR	HEM	LEO	France	5/20/2003
38	Bemiparine	HIBOR 5000 HIBOR 7500 HIBOR 10 000	BM	PR	HEM	HIKMA PHARMACEUTICALS	Jordanie	4/8/2008
39	Bemiparine	HIBOR 2500	BM	PR	HEM	HIKMA PHARMACEUTICALS	Jordanie	4/8/2008
40	Bemiparine	HIBOR 3500	BM	PR	HEM	HIKMA PHARMACEUTICALS	Jordanie	6/4/2008
41	Daltéparine	FRAGMINE 2500	BM	PR	HEM	PFIZER HOLDING France	France	5/2/2013
42	Daltéparine	FRAGMINE 5000	BM	PR	HEM	PFIZER HOLDING France	France	5/2/2013
43	Daltéparine	FRAGMINE 7500	BM	PR	HEM	PFIZER HOLDING France	France	5/2/2013
44	Daltéparine	FRAGMINE 10000	BM	PR	HEM	PFIZER HOLDING France	France	5/4/2014
45	Heparine sodique	HIKMA HEPARINE	BS	PR	HEM	HIKMA PHARMACEUTICALS	Jordanie	7/19/2009
46	Heparine sodique	HEPARINE SODIQUE	BM	PR	HEM	LEO	France	11/25/1998
47	Heparine calcique	HEPARINE CALCIQUE 5000	BM	PR	HEM	LEO	France	11/25/1998
48	Heparine calcique	HEPARINE CALCIQUE 7500	BM	PR	HEM	LEO	France	11/25/1998
49	Erythropoietine Alfa humaine recombinante	RELIPOIETIN 2000	BS	PR	HEM	RELIANCE LIFE AND SCIENCES	Inde	1/10/2012
50	Erythropoietine Alfa humaine recombinante	RELIPOIETIN 4000	BS	PR	HEM	RELIANCE LIFE AND SCIENCES	Inde	1/10/2012
51	Erythropoietine Alfa humaine recombinante	RELIPOIETIN 10000	BS	PR	HEM	RELIANCE LIFE AND SCIENCES	Inde	1/10/2012
52	Erythropoietine Alfa humaine recombinante	HEMAX 2000	BS	PR	HEM	BIO SIDUS	Argentine	9/27/2008
53	Erythropoietine Alfa humaine recombinante	HEMAX 10000	BS	PR	HEM	BIO SIDUS	Argentine	9/27/2008
54	Erythropoietine Alfa humaine recombinante	HEMAX 3000	BS	PR	HEM	BIO SIDUS	Argentine	10/20/2009
55	Erythropoietine Alfa humaine recombinante	HEMAX 2000	BS	PR	HEM	BIO SIDUS	Argentine	11/11/2006
56	Erythropoietine Alfa humaine recombinante	HEMAX 10000	BS	PR	HEM	BIO SIDUS	Argentine	11/11/2006
57	Erythropoietine Alfa humaine recombinante	EPREX 40000	BM	PR	HEM	JANSSEN CILAGS,A	France	8/1/2007
58	Erythropoietine Alfa humaine recombinante	EPREX 2000	BM	PR	HEM	JANSSEN CILAGS,A	France	6/6/1999
59	Erythropoietine Alfa humaine recombinante	EPREX 2000	BM	PR	HEM	JANSSEN CILAGS,A	France	6/6/1999
60	Erythropoietine Alfa humaine recombinante	EPREX 4000	BM	PR	HEM	JANSSEN CILAGS,A	France	6/6/1999
61	Erythropoietine Alfa humaine recombinante	EPOTIN	BM	PR	HEM	GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES	Emirats Arabe Unis	7/26/2006
62	Erythropoietine Beta humaine recombinante	RECORMON 30000	BM	PR	HEM	ROCHE PHARMA Ltd	Suisse	4/20/2009
	Erythropoietine Beta							

Erythropoietine Beta humaine							
63recombinante	RECORMON 2000	BM	PR	HEM	ROCHE PHARMA Ltd	Suisse	6/5/2002
Erythropoietine Beta humaine							
64recombinante	RECORMON 5000	BM	PR	HEM	ROCHE PHARMA Ltd	Suisse	6/5/2002
Erythropoietine Beta humaine							
65recombinante	RECORMON 10000	BM	PR	HEM	ROCHE PHARMA Ltd	Suisse	6/9/2002
66Darbepoetine	ARANSEP	BM	PR	HEM	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	9/10/2015
67Darbepoetine	ARANSEP	BM	PR	HEM	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	12/13/2015
68Darbepoetine	ARANSEP	BM	PR	HEM	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	9/2/2015
69Darbepoetine	ARANSEP	BM	PR	HEM	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	9/10/2015
70Darbepoetine	ARANSEP	BM	PR	HEM	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	9/10/2015
Facteur de croissance					LABORATOIRE ALGERIEN DE DEVELOPPEMENT PHARMACEUTIQUE		
71épidermique humain	HEBERPROT	BM	PR	DER	LAD PHARMA	Algérie	4/8/2008
73Filgrastim	ZARZIO	BS	PR	CAN HEM	SANDOZ GMNH	Autriche	3/28/2017
74Filgrastim	NEUPOGEN	BM	PR	CAN HEM	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	6/6/1999
75Filgrastim	ZARZIO	BS	PR	CAN HEM	SANDOZ GMNH	Autriche	3/28/2017
76Filgrastim	NEUPOGEN	BM	PR	CAN HEM	AMGEN EUROPE B,V	Pays-Bas	6/6/1999
77Idursulfaze	HUNTERASE	BM	PR	METN	GREEN CROSS COPORATION	Corée	3/21/2016
78Idursulfaze	ELAPRASE	BM	PR	METN	SHIRE HUMAN GENETIC THERAPIES	USA	2/22/2016
79Tenecteplase	METALYSE	BM	PR	HEM	BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL Gmbh	Allemagne	3/23/2008
80Etanercept	ENBREL	BM	PR	IMM	PFIZER LIMITED	Royaume Uni	11/13/2014
81Etanercept	ENBREL	BM	PR	IMM	PFIZER LIMITED	Royaume Uni	4/25/2016
82Abatacept	ORENICA	BM	PR	IMM	BRISTOL MAYERS SQUIB	Royaume Uni	10/19/2015
83Turoctocog	NOVO EIGHT	BM	PR	HEM	NOVONORDISK	Danemark	3/13/2017
84Turoctocog	NOVO EIGHT	BM	PR	HEM	NOVONORDISK	Danemark	3/13/2017
85Turoctocog	NOVO EIGHT	BM	PR	HEM	NOVONORDISK	Danemark	3/13/2017
86Choriogonadotropine	OVITRELLE	BM	PR	END	MERCK SERONO EUROPE LIMITED	Royaume Uni	2/6/2006
87Follitropine Alfa	GONAL-F	BM	PR	END	MERCK SERONO EUROPE LIMITED	Royaume Uni	3/28/2009
88Follitropine Alfa	GONAL-F	BM	PR	END	MERCK SERONO EUROPE LIMITED	Royaume Uni	3/28/2009
89Follitropine Alfa	GONAL-F	BM	PR	END	MERCK SERONO EUROPE LIMITED	Royaume Uni	2/5/2017
90Follitropine Alfa	GONAL-F	BM	PR	END	MERCK SERONO EUROPE LIMITED	Royaume Uni	2/5/2017
91Follitropine Beta	PUREGON	BM	PR	END	ORGANON NV	Pays-Bas	5/15/1999
92Follitropine Beta	PUREGON	BM	PR	END	ORGANON NV	Pays-Bas	5/15/1999
93Follitropine Beta	PUREGON	BM	PR	END	MERCK SHARP & DHOME LIMITED	Royaume Uni	5/11/2016
94Follitropine Beta	PUREGON	BM	PR	END	MERCK SHARP & DHOME LIMITED	Royaume Uni	5/11/2016
95Interferon Beta 1a	AVONEX	BS	PR	NEURO	BIOGEN IDEC LIMITED	Royaume Uni	5/12/2007
96Interferon Beta 1b	BETAFERON	BM	PR	NEURO	BAYER SCHERING PHARMA AG	Allemagne	1/10/2012
97Octocog Alpha	RECOMBIMATE	BS	PR	HEM	BAXTER S,A	France	9/6/2009
98Octocog Alpha	KOGENAT	BM	PR	HEM	BAYER HEALTHCARE LLC	USA	6/30/2009
99Octocog Alpha	KOGENAT	BM	PR	HEM	BAYER HEALTHCARE LLC	USA	6/30/2009
100Octocog Alpha	KOGENAT	BM	PR	HEM	BAYER HEALTHCARE LLC	USA	6/30/2009
101Octocog Alpha	ADVATE	BM	PR	HEM	BAXTER AG	Autriche	7/27/2014
102Octocog Alpha	ADVATE	BM	PR	HEM	BAXTER AG	Autriche	7/27/2014

102	Octocog Alpha	ADVATE	BM	PR	HEM	BAXTER AG	Autriche	7/27/2014
103	Octocog Alpha	ADVATE	BM	PR	HEM	BAXTER AG	Autriche	7/27/2014
104	Hormone de croissance humaine	SAIEZEN CLICKEASY	BM	PR	END	MERCK SERONO SPA	Italie	7/23/2006
105	Vaccin grippale fragmenté virion inactivé	VAXIGRIP	MB	V	INF	SANOFI PASTEUR SA	France	12/20/2005
106	IG de lapain anti thymocytes humains	THYMOGLOBULINE	MB	AC	INF	GENZYME EUROPE	Pays-Bas	7/21/2013
107	IG humaine anti D (Rho)	IG humaine anti D (Rho)	MB	AC	INF	FARMACUBA	Cuba	2/6/2007
108	IG humaine anti D	RHOPHYLAC	MB	AC	INF	CSL BEHRING LFB	Suisse	10/28/2014
109	IG humaine normale	TELGENE	MB	AC	INF	BIOMEDICAMENTS	France	6/22/2016
110	IG humaine normale	KIOVIG	MB	AC	INF	BAXTER AG	Autriche	12/10/2012
111	IG humaine normale	PRIVIGEN	MB	AC	INF	CSL BEHRING	Suisse	5/12/2014
112	IG humaine polyvalante	INTRATECT	MB	AC	INF	BIOTEST PHARMA GMBH	Allemagne	12/30/2014
113	Facteur IX de coagulation humaine	HEAMONINE	BM	PR	HEM	BIOTEST PHARMA GMBH	Allemagne	12/30/2014
114	Facteur IX de coagulation humaine	IMMUNINE	BM	PR	HEM	BAXTER AG	Autriche	3/23/2004
115	Facteur IX de coagulation humaine	BETAFACT	BM	PR	HEM	LFB BIOMEDICAMENTS	France	6/22/2016
116	Facteur VIII de coagulation humaine	HEMOREL-A	BM	PR	HEM	RELIANCE LIFE AND SCIENCES	Inde	1/10/2012
117	Facteur VIII de coagulation humaine	OCTANATE	BM	PR	HEM	OCTAPHARMA	France	6/22/2016
118	Facteur VIII de coagulation humaine	IMMUNATE	BM	PR	HEM	BAXTER AG	Autriche	3/23/2004
119	Facteur Willebrand humain	WILFACTIN	BM	PR	HEM	LFB BIOMEDICAMENTS	France	6/22/2016
120	FACTEURS DE COAGULATION AYANT UNE ACTIVITE COURT-CIRCUITANT L'INHIBITEUR DE FACTEUR VIII	FEIBA	BM	PR	HEM	BAXTER AG	Autriche	9/3/2009
121	Insuline Aspart	NOVORAPID FLEXPEN	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	7/8/2006
122	Insuline Aspart	NOVORAPID PENFILL	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	7/8/2006
123	Insuline Aspart	NOVOLIX 30 FLEXPEN	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	7/8/2006
124	Insuline Aspart	NOVOMIX 30 PENFILL	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	7/8/2006
125	Insuline Detemir	LEVEMIR FLEXPEN	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	6/17/2007
126	Insuline Detemir	LEVEMIR PENFILL	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	6/17/2007
127	Insuline Glargine	LANTUS	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	12/3/2003
128	Insuline Glargine	LANTUS	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	12/3/2003
129	Insuline Glargine	LANTUS SOLOSTAR	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	7/19/2009
130	Insuline Glulisine	APIDRA	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	4/27/2008
131	Insuline Glulisine	APIDRA	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	4/27/2008
132	INSULINE HUMAINE (rDNA) 30% / INSULINE HUMAINE ISOPHANE 70%	JUSLINE	BM	PR	END	GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES	Emirats Arabe Unis	12/6/2009
133	INSULINE HUMAINE (rDNA) ISOPHANE	JUSLINE N	BS	PR	END	GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES	Emirats Arabe Unis	7/19/2009
134	INSULINE HUMAINE (rDNA) RAPIDE	JUSLINE R	BS	PR	END	GULF PHARMACEUTICAL INDUSTRIES	Emirats Arabe Unis	7/19/2009
135	INSULINE HUMAINE / INSULINE HUMAINE ISOPHANE 25%/75%	INSUDAL COMB 25	BM	PR	END	SAIDAL GROUPE	Algérie	1/19/2008
	INSULINE HUMAINE							

136	INSULINE HUMAINE / INSULINE HUMAINE ISOPHANE 30%/70%	UMULINE PROFIL 30	BM	PR	END	LILLY DEUTSCHALND	Allemagne	2/28/2009
137	INSULINE HUMAINE 25% / INSULINE HUMAINE ISOPHANE 75%	INSUMAN COMB 25	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	12/3/2003
138	INSULINE HUMAINE 25% / INSULINE HUMAINE ISOPHANE 75%	INSUMAN COMB 25	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	6/30/2002
139	INSULINE HUMAINE BIOGENETIQUE RAPIDE	INSUDAL RAPID	BS	PR	END	SAIDAL GROUPE	Algérie	4/12/2006
140	INSULINE HUMAINE BIOGENETIQUE RAPIDE	INSUMAN RAPID	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	6/30/2002
141	INSULINE HUMAINE INTERMEDIAIRE BIPHASIQUE	MIXTARD 30 HM PENFILL	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	1/26/1998
142	INSULINE HUMAINE INTERMEDIAIRE MONOPHASIQUE	INSULATARD HM PENFILL	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	9/27/1998
143	INSULINE HUMAINE ISOPHANE	INSUMAN BASAL	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	12/3/2003
144	INSULINE HUMAINE ISOPHANE	UMULINE NPH	BS	PR	END	LILLY DEUTSCHALND	Allemagne	12/6/2000
145	INSULINE HUMAINE ISOPHANE	INSUDAL BASAL	BM	PR	END	SAIDAL GROUPE	Algérie	1/31/2007
146	INSULINE HUMAINE ISOPHANE	INSUMAN BASAL	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	6/30/2002
147	INSULINE HUMAINE MONOCOMPOSEE	ACTRAPID	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	12/6/2000
148	INSULINE HUMAINE RAPIDE	INSUMAN RAPID	BM	PR	END	SANOFI AVENTIS	Allemagne	12/3/2003
149	INSULINE HUMAINE RAPIDE	UMULINE RAPID	BM	PR	END	LILLY DEUTSCHALND	Allemagne	12/6/2000
150	INSULINE HUMAINE/INSULINE ISOPHANE 30%/70%	MIXTARD 30 HM	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	12/6/2000
151	INSULINE ISOPHANE	INSULATARD HM	BM	PR	END	NOVONORDISK	Danemark	12/6/2000
152	INULINE LISPRO	HUMALOG 100	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B,V	Pays-Bas	6/1/2009
153	INULINE LISPRO	HUMALOG	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B,V	Pays-Bas	6/1/2009
154	INULINE LISPRO	HUMALOG KIWIKPEN	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B,V	Pays-Bas	11/11/2012
155	INSULINE LISPRO 25% / INSULINE LISPRO PROTAMINE 75%	HUMALOG MIX 25	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B,V	Pays-Bas	6/1/2009
156	INSULINE LISPRO 25% / INSULINE LISPRO PROTAMINE 75%	HUMALOG MIX 25 KIWIKPEN	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B,V	Pays-Bas	11/11/2012
157	INSULINE LISPRO 50% / INSULINE LISPRO PROTAMINE 50%	HUMALOG MIX 50	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B,V	Pays-Bas	6/1/2009
158	INSULINE LISPRO 50% / INSULINE LISPRO PROTAMINE 50%	HUMALOG MIX 50 KIWIKPEN	BM	PR	END	EI LILLY NEDERLAND B,V	Pays-Bas	11/11/2012
159	INSULINE HUMAINE RAPIDE	ACTRAPID HM PENFIL	BM	PR	END	NOVONORDISK	Allemagne	1/6/1998
160	INSULINE HUMAINE RAPIDE	UMULINE RAPIDE	BM	PR	END	EI LILLY	Suisse	4/29/1998

160	RAPIDE	UMULINE RAPIDE	BM	PR	END	EI LILLY	Suisse	4/29/1998
161	Interferon Beta 1a	REBIF	BM	PR	IMM	MERCK SERONO EUROPE LIMITED	Royaume Uni	12/14/2002
162	Galsulfase	NAGLAZYME	BM	PR	END	BIOMARIN EUROPE LTD	Royaume Uni	12/23/2012
	Menotropine Ou Hormone Gonadotrophine Post Menopausique Humaine Hmg Exprime En Hormone Folliculostimulante Fsh / Hormone							
163	Luteinisante Lh	MENOPUR	MB	PE	END	FERRING SAS	France	7/1/2009
164	Lanréotide	SOMATULINE LP	MB	PE	END	IPSEN PHARMA	France	1/23/2002
165	Lanréotide	SOMATULINE LP	MB	PE	END	IPSEN PHARMA	France	2/23/2008
166	Lanréotide	SOMATULINE LP	MB	PE	END	IPSEN PHARMA	France	2/23/2008
167	Lanréotide	SOMATULINE LP	MB	PE	END	IPSEN PHARMA	France	2/23/2008
168	Cétroreléix	CETROTIDE	MB	PE	END	MERCK SERONO EUROPE LIMITED	Royaume Uni	2/17/2007
169	Cétroreléix	CETROTIDE	MB	PE	END	MERCK SERONO EUROPE LIMITED	Royaume Uni	4/7/2007
170	Albumine humaine	VIALEBEX	MB	PE	ANES	LFB BIOMEDICAMENTS	France	6/22/2016
171	Albumine humaine	HUMAN ALBUMINE BAXTER	MB	PE	ANES	BAXTER AG	Autriche	1/27/2009
172	Albumine humaine	ALBUMINE HUMAINE 20% BIOTEST	MB	PE	ANES	BIOTEST PHARMA GMBH	Allemagne	4/16/2007
173	Fibrinogène humaine	CLOTTAFAC	MB	PE	HEM	LFB BIOMEDICAMENTS	France	6/22/2016
174	Facteur VIII anti hémophilique	HAEMOCTINE	MB	PE	HEM	BIOTEST PHARMA GMBH	Allemagne	4/16/2007

V. Les biomédicaments contrôlés systématiquement au niveau du LNCPP et les contrôles effectués :

PARAMETRES actuellement faisables au niveau du service Immunochimie (PAR PRODUIT)

(1) Anticorps monoclonaux

Trastuzumab (HERCEPTIN®, HERTRZ®, CANIMAB®)

Test d'identification par méthode immuno-enzymatique (demande auprès du fabricant effectuée pour un réactif manquant pour les prochains lots de routine)

Dosage des protéines totales

Tests généraux

Abciximab (CLOTINAB®)

Test de quantification et d'activité par méthode immuno-enzymatique (ELISA compétition)

Test d'identification et pureté par SDS page

Test généraux

Rituximab (MABTHERA®, REDITUX®, ACELLBIA®)

Pureté et identification par électrophorèse SDS page

Test de dosage des protéines totales

Tests généraux

Pembrolizumab (KEYTRUDA®)

Test de l'activité par (Competitive binding ELISA) : réactif nécessaire reçu, méthode non encore mise au point

Dosage des protéines totales.

Tests généraux

Adalimumab (HUMIRA®)

Pureté et identification par électrophorèse SDS page (réactif spécifique demandé auprès du fabricant)

Dosage des protéines totales

Tests généraux

Infliximab (REMICADE®)

Pureté par électrophorèse (SDS page)- réactif spécifique non demandé, produit non reçu par notre service

Dosage des protéines totales

Tests généraux

Olizumab (XOLAIR®)

Test d'activité biologique par inhibition de la liaison au récepteur IgE (réactif spécifique demandé, méthode non encore mise au point)

Brentuximab (ADCETRIS®)

Test d'activité biologique : binding ELISA (réactif spécifique demandé auprès du fabricant, méthode non encore mise au point)

Denozumab (PROLIA®)

Identification par Immunoessai (ELISA) (réactif spécifique demandé auprès du fabricant, méthode non encore mise au point)
Teneur des protéines totales

Secukinumab (COSENTYX SENSOREADY®)

Pureté par électrophorèse SDS-PAGE (réactif spécifique demandé auprès du fabricant, méthode non encore mise au point)
Teneur des protéines totales

(2) Héparines à bas poids moléculaire

Enoxaparine sodique (LOVENOX® - LOMOH®)

Activité anti Xa (réactif spécifique envoyé par les producteurs)
Activité anti IIa (réactif spécifique envoyé par les producteurs)
Identification par la méthode du spectre UV
Identification par la méthode de l'absorbance spécifique
Identification par calcul du rapport effet anti Xa/anti IIa
Tests généraux (pH, aspect, volume extractible....)

Tinzaparine (INNOHEP®)

Coloration A à 400nm
Tests généraux (volume extractible, pH, aspect)

Activité anti Xa (réactif nécessaire non encore reçu, demande faite)
Activité anti IIa (réactif nécessaire non encore reçu, demande faite)
Identification par calcul du rapport effet anti Xa/anti IIa

Bémiparine sodique (HIBOR®)

Identification par mesure du maximum d'absorption
Tests généraux (pH, volume extractible, aspect)
Activité anti Xa (réactif nécessaire non encore reçu, demande faite)
Activité anti IIa (réactif nécessaire non encore reçu, demande faite)
Identification par calcul du rapport effet anti Xa/anti IIa

Daltéparine sodique (FRAGMINE®)

Identification par mesure du maximum d'absorption
Tests généraux (inspection visuelle, pH, volume extractible)
Activité anti Xa (réactif nécessaire non encore reçu, demande faite)
Activité anti IIa (réactif nécessaire non encore reçu, demande faite)

Fraxiparine

Tests généraux (pH, volume extractible, aspect)

Activité anti Xa (réactif nécessaire non encore reçu, demande faite)

Activité anti IIa (réactif nécessaire non encore reçu, demande faite)

Identification par calcul du rapport effet anti Xa/anti IIa

(3) Héparines non fractionnées

Sulodexide (Vessel®)

Test d'activité anti Xa par utilisation de l'automate ACLTOP300

Test d'identification par électrophorèse sur acétate de cellulose (réactif disponible, méthode non encore développée)

Héparine sodique

Test d'activité anticoagulante (méthode non encore développée, réactif demandé auprès du fabricant).

Tests généraux (aspect, couleur, volume extractible, pH).

Héparine calcique (CALCIPARINE®)

Test d'activité anticoagulante (méthode non encore développée, réactif demandé auprès du fabricant).

Tests généraux (aspect, couleur, volume extractible, pH).

(4) Facteurs de croissance

Erythropoietine (EPOTIN® et autres)

Identification et de quantification (d'activité pour certains producteurs) par ELISA
Pureté par électrophorèse (SDS page)

réactif nécessaire non demandé aux fabricants, car le produit n'est pas reçu pour contrôle au niveau de notre service.

Darbepoetine (ARANESP®)

Identification par Immuno-essai (ELISA) (réactif spécifique demandé, méthode non encore mise au point)

Facteur de croissance epidermique (HEBERPROT®)

Dosage des protéines (Méthode du bleu de Coomassie)
Quantification du facteur de croissance par méthode immunoenzymatique (ELISA)- réactif spécifique demandé-

Facteur de croissance epidermique recombinant EGF(EASYEF)

Identité par électrophorèse SDS

Facteur de croissance des globules blancs (filgrastim)

Pureté par électrophorèse par SDS page- réactif spécifique demandé-

(5) Enzymes / autres protéines

Idursulfase(HUNTERASE®)

Test d'identification par électrophorèse (SDS page)
Test généraux

Tenecteplase (ELAXIM®)

Test de pureté par électrophorèse (SDS page)
Test d'activité par mesure des densités optiques
(Réactif spécifique demandé pour les deux essais)

Etanercept / proteine de fusion (ENBREL®)

Concentration de protéines par méthode UV
Test généraux (Apparence/clarté, pH, Volume extractible)

Si acquisition du réactif nécessaire : (demande non encore envoyée)
SDS-page: Silver stain (reduced +non reduced)
SDS-PAGE scanning densitometry

Abatacept (ORENCIA®)

Pureté par SDS page (réactif nécessaire demandé au fabricant)
Teneur en protéines totales

(6) Facteurs de coagulation**Turoctocog (NOVOEIGHT®)**

Activité par essai de substrat chromogénique par utilisation de l'équipement ACL TOP300
(réactif spécifique demandé, également la programmation sur équipement)

VI. Stratégie de développement et d'exploitation de la biotechnologie en santé humaine en Algérie :

PBT	Perspective	Métiers	Compétences
Thérapie tissulaire	• Collaboration entre des expertises différentes par des approches multi- sectorielles : culture cellulaire, plasturgie, textile et nanotechnologies pour les échafaudages biocompatibles • Impression de tissus fonctionnels en 3D • Impression d'organes fonctionnels issus de cellules IPS • Développement de modèles de tissus humains pour les études in vitro • Développement des besoins en analyse informatique • Développement des méthodes analytiques • Renforcement des métiers réglementaires (ATMP)	• Informatique (conception des échafaudages biocompatibles) • Impression 3D : Hardware (mécanique, électronique), Software (TIC) et encres (chimistes et biologistes) • Histologistes • Contrôle qualité (tests de fonctionnalité) • Méthodes analytiques • Métiers réglementaires (ATMP)	• Culture, différenciation et manipulation de cellules souches • Ingénierie tissulaire et des protéines • Micro-fluidique • Équipe multidisciplinaire : coopération entre ingénierie des matériaux (ex. céramique pour os du crane), optique, biomécanique et sciences du vivant
Thérapie ARN	• Mise sur le marché probable de produits par les entreprises leaders des technologies ARN aux US (ex.: Alnylam et Sarepta Therapeutics) • Multiplication des partenariats avec les grands groupes pharmaceutiques (ex.: Moderna Therapeutics avec AZ, Merck et Alexion)	• Méthodes analytiques • Affaires réglementaires • Chefs de projets capables de gérer des partenariats	• Connaissances en biologie et chimie des nucléotides (nouveaux formats, séquences...), biosynthèse • Connaissances dans les systèmes de délivrance (stabilisation de l'ARN, délivrance ciblée, efficacité, tolérance) • Connaissance des spécificités liées au développement clinique de biomédicaments
Thérapie génique	• Évolution attendue en association à la thérapie cellulaire • Transfert technologique (du développement à la production) • Industrialisation et standardisation de la production de produits de thérapies géniques - Mise à l'échelle industrielle, diminution des coûts • Essais cliniques de phase III nécessitant des capacités de production plus	• Pharmaciens responsables pour la libération de lots • Métiers de la propriété industrielle • Veille technologique et scientifique • Évaluation clinique • Galénique / Formulation • Bio-production • Biosécurité • Méthodes analytiques • Contrôle et assurance qualité	• Double compétence thérapie cellulaire et bonnes pratiques de fabrication (BPF) • Maîtrise des procédés d'industrialisation • Connaissances des systèmes de délivrance (ingénierie des vecteurs, virologie) • Ingénierie cellulaire (programmation, reprogrammation,...) • Support logistique / accès aux traitements

	importantes	• Production de lots commerciaux • Optimisation des stratégies d'accès au marché • Suivi des patients sur le long terme post-traitement	• Métiers réglementaires	
Thérapie cellulaire	• Développement de procédés industriels (pour les stratégies autologues et allogéniques) plus proches des modèles existants pour les autres thérapies • Développer et promouvoir des essais cliniques • Le nombre d'essais cliniques va augmenter et de nouvelles thérapies cellulaires vont arriver sur le marché. Le suivi des patients sur le long terme sera nécessaire (phase 4) • Définir les méthodes analytiques pour chaque thérapie • Optimiser la formulation pour permettre la congélation	• Double compétence thérapie cellulaire et bonnes pratiques de fabrication (BPF) • Maîtrise des procédés d'Industrialisation • Connaissances des systèmes de délivrance (ingénierie des vecteurs, virologie) • Ingénierie cellulaire (programmation, reprogrammation,...) • Support logistique / accès aux traitements • Culture, différenciation et trans-différenciation des cellules souches		
Nano biotechnologies	• Développement de leur utilisation pour : - la synthèse d'échafaudage - biocompatibles pour la synthèse de tissus - délivrer des nouvelles thérapeutiques (ARN, ADN, autres,...) • Lien fort avec la formulation • Analyse de la toxicité des nanomolécules pour : - l'élimination chez le patient traité - sécuriser l'opérateur pendant la production (nécessité d'étudier la pollution liée aux nanoparticules) • Pluridisciplinarité très forte	• Pharmacovigilance • Méthodes analytiques • Métiers réglementaires	• Double culture technique et médicale • Physique d'interaction particules/ corps humain • Besoin de formation continue pour se maintenir à niveau	

Protéines recombinantes	(collaboration physiciens et biologistes)	• Industrialisation - Pour les nouveaux processus de production (culture cellulaire) et de purification des nouveaux produits - Développement des contrôles analytiques - Impact des matériaux (contenant primaire et chaîne de production) sur le produit thérapeutique (dès le développement) • Production - Association de la Biotech et de la chimie pour les anticorps conjugués - Amélioration des systèmes de production - Réduction du temps et du coût de développement des protéines recombinantes • Qualité / Contrôle analytique - Mise en place de nouveaux standards pour des moyens de production différents - Méthodes analytiques pour définir la qualité du produit	• Métiers d'interaction / coordinateurs (intégrer des approches multiples et complexes, faire le lien entre les différents métiers)	• Connaissances mixtes biotech/chimie pour la production et le contrôle analytique / qualité des anticorps conjugués • Modélisation / bio-informatique pour l'analyse des données • Compatibilité avec le contenant primaire (biophysique, biochimie) • Science des matériaux appliquée à la Biologie (génie physique, mesure industrielle, chimie analytique) • Cristallographie • Biophysique structurale • Chimie analytique et biochimie
-------------------------	---	---	---	--

Les enjeux et la dynamique propres aux moyennes et grandes entreprises	
Enjeux	Besoins en métier et compétences
Recherche	
• Rester à la pointe de l'innovation • rationaliser la recherche interne • développer les interactions avec les académiques et les centres hospitaliers, les pme et les startups • Structurer la recherche et l'identification en externe de technologies/ thérapeutiques prometteuses (BD* business développement) • Mettre en place des partenariats / accords de licence	• métiers de la gestion de la data • gestion des interconnexions entre le groupe et les académiques et / ou pme(incl. prestataire en informatique, digital,...) : personnes capables de piloter des projets multidisciplinaires en réseau avec les partenaires • Business développeur et métiers d'affaires scientifiques, pour stimuler la recherche académique et identifier les bonnes opportunités (recherche de partenaires) • comprendre en profondeur les pathologies d'intérêt : besoin de Médecins avec un PhD
Développement	
• Optimiser le développement clinique pour réduire les risques • Anticiper les évidences qui génèreront de la valeur pour les autorités (Market Access) • Mettre en place des partenariats en multi technologie qui durent depuis la recherche j	• Besoin de chefs de projets capables de dialoguer avec les patients en étude clinique (comprendre le besoin des patients inclus dans un essai) Ex: Développer des Serious Games pour expliquer aux patients l'essai clinique • experts en science des matériaux (prédire interaction contenant primaire/ molécule) • experts en médecine personnalisée (stratification des patients)
Industrialisation et production	
• Industrialiser/ produire des thérapeutiques innovantes venant de l'interne ou bien acquises en externe au meilleur coût • Définir les référentiels contrôle qualité pour les nouvelles Biotechnologies • Créer les standards de production en partenariat avec les autorités	• cliniciens avec des compétences en génétique (pour accompagner le développement du SNG) • pharmacologie clinique (cliniciens, pharmacologues) • affaires réglementaires (anticiper les besoins des Agences pour l'enregistrement) • expérience réussite dans le développement produit
Accès au marché, marketing et distribution	
• Maîtriser les exigences croissantes des autorités et les évolutions de leurs critères d'évaluation • renforcer le lien avec les associations de patients pour identifier les besoins des patients (création de services à valeur ajoutée)	• Si développement de solutions de services aux patients (connectés) besoin d'un réseau pour aider le patient (infirmière, PdS, réseau de soin,...) • connaissance du circuit de remboursement • affaires réglementaires • pharmacovigilance, sécurité des patients, registres

Les enjeux et la dynamique propres aux petites entreprises et start-up		
Enjeux	Besoins en métier et compétences	
	Recherche	
Assurer un financement pérenne de la recherche • assurer la pl* (propriété intellectuelle) de la recherche ou de la technologie développée • développer des partenariats avec l'industrie ou autres PME • externaliser les activités de recherche non réalisables en interne • Assurer une qualité de recherche en ligne avec les exigences des partenaires • Atteindre un niveau de preuve suffisant pour valoriser l'innovation	« Besoin du mouton à 5 pattes » - profil polyvalent : culture scientifique, affinité au business, adaptable, polyvalent, capable de se former, débrouillard	
	Développement	
Assurer la transposition de la recherche préclinique à l'homme • S'appuyer sur des personnes ayant une expérience clinique • avoir des essais cliniques de preuve de concept répondant aux attentes des cliniciens et aux besoins médicaux • avoir des lots cliniques répondant aux standards de qualité(CMO)	Certains métiers sont trop absents des startups pour des contraintes de coûts Besoin de développer des connaissances en interne sur : - réglementaire, légal, IP - qualité - BPF - essais cliniques	
	Industrialisation et production	
S'assurer de la possibilité d'industrialiser la technologie / la molécule découverte • Choisir un partenaire capable de produire la technologie / le produit thérapeutique (+/- dispositif médical) • CMO : S'adapter à la diversité des clients	réglementaire: même si utilisation de cabinets spécialisés en réglementaire, il y a besoin de ressources en interne pour supporter l'administratif réglementaire •essais cliniques : même si utilisation de CRO, il faut des compétences en interne pour la mise en œuvre de partenariats (et la mise en place des bons protocoles)	
	Accès au marché, marketing et distribution	
assurer la viabilité financière de l'entreprise pour aborder les étapes d'accès au marché et de mise sur le marché •Trouver des partenaires pertinents pour ces étapes •maîtriser les prérequis et les conditions de succès de la comme	- pour faciliter la levée de fonds, nécessité d'avoir des chefs d'entreprise formés à la vulgarisation scientifique, le management des investisseurs, ... - formation des dirigeants sur le développement stratégique des entreprises (quelles collaborations / associations mener pour avoir une offre plus compétitive et attirer les investisseurs / compétences / clients) • Business Développeur	

Résumé :

Le pétrole est notre principale source d'énergie, mais les prix élevés de ses produits, ses réserves limitées et son impact écologique nous incitent à rechercher des technologies propres, durables et économiques. La biotechnologie est l'outil de choix, le domaine médical est son principal champ d'application, on parle alors de biotechnologie en santé humaine, science clé du 21^{ème} siècle à base de génie génétique et de biologie moléculaire, qui a révolutionné la médecine par ces produits et ces stratégies thérapeutiques nouvelles d'intérêt diagnostique, thérapeutique et pharmacogénétique permettant de prévenir et de guérir plusieurs pathologies dans un cadre éthique, l'entrave qui pourrait freiner son application.

Les pays développés se sont déjà engagés dans ce secteur en investissant des millions de dollars. L'Algérie, bien qu'elle ne se soit pas encore engagée dans la fabrication locale, a procédé à l'exploitation de ses produits via l'importation.

Le but de ce travail est de renseigner les étudiants ainsi que les professionnels de la santé des bases fondamentales de la biotechnologie rouge et de promouvoir ce secteur en Algérie en établissant un état des lieux et en proposant un plan d'action aux autorités compétentes pour faire de l'Algérie un leader de ce domaine en Afrique.

Mots clés : Biotechnologie, santé humaine, génie génétique, biomédicaments, thérapies innovantes.

Abstract:

Oil is our main source of energy, but its products high prices, limited reserves, and environmental impacts makes it necessary for us to look for clean, sustainable and low-cost technologies. Biotechnology is the best alternative and its main application is the medical field, giving birth to what we call healthcare biotechnology, a key science of the 21st century based on genetic engineering and molecular biology, that revolutionized medicine by its innovative products and therapeutic strategies applied in diagnosis, therapeutic and pharmacogenetic that aim to prevent and cure several diseases in an ethical context, the hick-up that could slow down its evolution.

Developed countries have already innovated in this sector by investing millions of dollars. Algeria, although it has not yet engaged in local manufacturing, has proceeded to the exploitation of its products through primarily importation.

The aim of this work is to introduce students and healthcare professionals to the fundamental bases of red biotechnology and promote this sector in Algeria by investigating its actual state and perspectives, and proposing an action plan to the competent authorities to make of Algeria a leader of this field in Africa.

Keywords: Biotechnology, human healthcare, genetic engineering, biopharmaceuticals, Innovative therapies.

- MAMMAR BASSATA Amine
- Minoumb@hotmail.fr

- LEBAL Soufiane
- Sofiane.lebal@hotmail.com

Résumé :

Le pétrole est notre principale source d'énergie, mais les prix élevés de ses produits, ses réserves limitées et son impact écologique nous incitent à rechercher des technologies propres, durables et économiques. La biotechnologie est l'outil de choix, le domaine médical est son principal champ d'application, on parle alors de biotechnologie en santé humaine, science clé du 21^{ème} siècle à base de génie génétique et de biologie moléculaire, qui a révolutionné la médecine par ces produits et ces stratégies thérapeutiques nouvelles d'intérêt diagnostique, thérapeutique et pharmacogénétique permettant de prévenir et de guérir plusieurs pathologies dans un cadre éthique, l'entrave qui pourrait freiner son application.

Les pays développés se sont déjà engagés dans ce secteur en investissant des millions de dollars. L'Algérie, bien qu'elle ne se soit pas encore engagée dans la fabrication locale, a procédé à l'exploitation de ses produits via l'importation.

Le but de ce travail est de renseigner les étudiants ainsi que les professionnels de la santé des bases fondamentales de la biotechnologie rouge et de promouvoir ce secteur en Algérie en établissant un état des lieux et en proposant un plan d'action aux autorités compétentes pour faire de l'Algérie un leader de ce domaine en Afrique.

Mots clés : Biotechnologie, santé humaine, génie génétique, biomédicaments, thérapies innovantes.

Abstract:

Oil is our main source of energy, but its products high prices, limited reserves, and environmental impacts makes it necessary for us to look for clean, sustainable and low-cost technologies. Biotechnology is the best alternative and its main application is the medical field, giving birth to what we call healthcare biotechnology, a key science of the 21st century based on genetic engineering and molecular biology, that revolutionized medicine by its innovative products and therapeutic strategies applied in diagnosis, therapeutic and pharmacogenetic that aim to prevent and cure several diseases in an ethical context, the hick-up that could slow down its evolution.

Developed countries have already innovated in this sector by investing millions of dollars. Algeria, although it has not yet engaged in local manufacturing, has proceeded to the exploitation of its products through primarily importation.

The aim of this work is to introduce students and healthcare professionals to the fundamental bases of red biotechnology and promote this sector in Algeria by investigating its actual state and perspectives, and proposing an action plan to the competent authorities to make of Algeria a leader of this field in Africa.

Keywords: Biotechnology, human healthcare, genetic engineering, biopharmaceuticals, Innovative therapies.