

# Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments... De quoi faut-il parler ?

Hervé Watier

► Savoir précisément dénommer le progrès médical relève de la rigueur scientifique, mais c'est aussi une exigence pour faire communiquer le monde médical et scientifique et le grand public. Par leurs succès cliniques considérables, les anticorps thérapeutiques sont emblématiques de ce progrès ; si le terme de sérothérapie convenait il y a un siècle, il est devenu obsolète. Sont en revanche apparus récemment les termes de biothérapie, immunothérapie, thérapie ciblée et biomédicament ; ils englobent tous plus ou moins les traitements par anticorps. Quelle signification ont-ils réellement ? Que représentent-ils ? Les conclusions et recommandations tirées de cette analyse visent à simplifier le paysage, en proposant d'abandonner les termes de biothérapie et de thérapie ciblée, de ne pas utiliser le terme d'immunothérapie auprès du grand public, et de promouvoir le terme de biomédicament, en le positionnant bien comme un intermédiaire entre les médicaments chimiques et les médicaments vivants, qui nécessitent, eux aussi, d'être bien redéfinis. ◀



Université François Rabelais,  
CHRU de Tours, UMR CNRS 7292  
équipe « anticorps, récepteurs Fc  
et réponses cliniques »,  
GDR CNRS 3260 « anticorps  
et ciblage thérapeutique »,  
Labex MAbImprove,  
Faculté de médecine de Tours,  
10, boulevard Tonnellé,  
37032 Tours Cedex, France.  
[watier@med.univ-tours.fr](mailto:watier@med.univ-tours.fr)

récemment, de biomédicament(s), qui tous englobent plus ou moins les anticorps thérapeutiques, sans forcément être bien compris ni bien employés.

Les propositions qui conclurent cet article, consécutives à l'analyse dialectique de ces quatre termes, sont destinées à clarifier le paysage et à être débattues au sein des académies, sociétés savantes, agences réglementaires, organismes représentant l'industrie pharmaceutique, associations d'enseignants et associations de patients et d'usagers des systèmes de santé. L'objectif serait de parvenir à un consensus large, sans lequel notre société moderne ne peut percevoir que des messages brouillés, nuisibles à la vulgarisation et à l'acceptation sociale des progrès thérapeutiques, et susceptibles d'égarer le législateur.

## Biothérapies, de tout et n'importe quoi !

Accoler le préfixe bio à thérapie peut engendrer toutes sortes d'interprétations puisqu'il s'agit de traiter par/avec la vie ou par/avec le vivant. Apparu en 1896, le terme biothérapie désigne alors les soins par les eaux thermales qui puisent leurs forces vitales des entrailles de la terre [2, 3]. Il prend ensuite une connotation plus microbiologique, voire immunologique [4-7], et devient aussi en 1921 le nom d'un établissement pharmaceutique (Figure 1). Biothérapie évoque alors le contrôle du monde vivant microbien par la chimie (antiseptiques) ou par des produits d'origine biologique (sérum, extraits microbiens, etc.). L'explosion des antibiotiques après la seconde guerre mondiale fit temporairement disparaître la biothérapie tout en créant l'antibiothérapie, que certains esprits malicieux pourraient aussi lire anti-biothérapie !

Biothérapie conquiert alors un nouveau registre, puisqu'une Société médicale de biothérapie (SMB) fut créée à Paris en 1963 pour promouvoir

Le progrès médical génère de nouvelles options thérapeutiques qu'il faut savoir correctement nommer, sans céder aux effets de mode ni aux stratégies de communication des grands groupes pharmaceutiques. Se pose ainsi le cas des anticorps monoclonaux recombinants, emblématiques du progrès thérapeutique du XXI<sup>e</sup> siècle tout en étant les héritiers de la sérothérapie née à la fin du XIX<sup>e</sup> siècle [1]. Alors que le terme sérothérapie est obsolète et impropre, aucun autre ne désigne pourtant l'utilisation de ces nombreux anticorps-médicaments ; anticorps-thérapie, théracorps ou anticorapie ne feraient sans doute pas recette. En revanche, sont apparus ou réapparus les termes de biothérapie(s), d'immunothérapie(s), de thérapie(s) ciblée(s) et, plus

Une annexe contenant les Tableaux 1s et 1ls est à consulter sur le site de *médecine/sciences* ([www.medicinesciences.org](http://www.medicinesciences.org)) à cette URL <http://www.medicinesciences.org/10.1051/medsci/20143005021/olm>





**Figure 1. Bilivaccin antityphique des laboratoires « La Biothérapie ».** Dans l'entre-deux-guerres, ce laboratoire pharmaceutique a commercialisé des extraits antigéniques tels que ce bilivaccin, mais aussi des antiseptiques et différents anti-infectieux, notamment le dentifrice Sanogyl®. Ce laboratoire est également connu pour avoir eu comme collaborateur, de 1930 à 1937, le Dr Louis-Ferdinand Destouches (1894-1961), plus connu sous le nom de Louis-Ferdinand Céline (Université de Tours, ©Daniel Bourry, objets de la collection Watier).



**Figure 2. Boîte de recueil de seringues usagées.** C'est à domicile que les patients se trouvent confrontés aux biothérapies : cette boîte sert à jeter le matériel ayant servi à pratiquer leurs injections de biomédicaments, quand ceux-ci sont administrés en ambulatoire (ici, des anti-TNF- $\alpha$ ).

l'homéopathie et ses différentes déclinaisons, telles que la gemmothérapie (tissus embryonnaires végétaux), la micromycothérapie (champignons inférieurs), la lithothérapie (cristaux), et l'organothérapie (extraits d'organes animaux) [8], parfois désignées sous le terme de biothérapies [9, 10]. La SMB publie depuis 1964 les *Cahiers de biothérapie*. Biothérapie se trouve aussi en homéopathie vétérinaire [11], tandis que l'ostéopathie et la sophrologie ne sont pas en reste, avec des termes comme ostéo-biothérapie ou psycho-bio-thérapie. Rappelant le vitalisme des sources thermales, biothérapie fait donc écho à certaines modes, en cohérence avec l'usage français du préfixe bio désignant les produits issus de l'agriculture biologique (les Anglais utilisent *organic*). En 1988, alors que les Américains parlent plutôt de *biologics* et de *biologic therapy*, des Néerlandais choisissent *Biotherapy* pour dénommer

un périodique traitant des *biological response modifiers* (agents modulant les défenses de l'hôte), des lymphokines, des cytokines et des anticorps monoclonaux [12]. Dénommer ainsi des protéines thérapeutiques issues d'OGM (organisme génétiquement modifié), dont les effets thérapeutiques autant que les effets indésirables sont loin d'en faire des médecines douces, ne manque pas de croustillant si l'on s'en réfère à la situation française ! À l'arrivée des anti-TNF- $\alpha$  (*tumor necrosis factor- $\alpha$* ) (infiximab, étanercept, etc.) en rhumatologie dix ans plus tard, *biotherapies* et *biologic therapies* s'imposèrent en Europe pour désigner ces médicaments issus des biotechnologies et se transformèrent naturellement en biothérapies sur le sol français (Figure 2). Avec l'élargissement des indications des anti-TNF- $\alpha$  et l'arrivée de nouveaux anticorps et protéines de fusion (voir le *Tableau I*s, listant les médicaments d'origine biologique à activité immunosuppressive sur le site de *m/s*, [www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org))<sup>1</sup>, le terme de biothérapie s'est étendu à de nombreuses disciplines prenant en charge les maladies inflammatoires et auto-immunes. Le terme n'a pas connu autant d'engouement en cancérologie, malgré l'approbation de nombreux anticorps monoclonaux (voir sur le *Tableau II*s, le classement des anticorps anticancéreux, en ligne sur le site de *m/s*, [www.medecinesciences.org](http://www.medecinesciences.org)) et autres thérapies ciblées (voir ci-dessous). Le risque persiste néanmoins de voir considérées les biothérapies comme la douce antithèse des chimiothérapies, ou de constater au contraire un amalgame entre les deux termes.

L'histoire des biothérapies ne s'arrête pas là. Au milieu des années 2000, l'Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale) décide d'employer le terme de biothérapies pour désigner cette fois la thérapie cellulaire et la thérapie génique, et labellise onze CIC (centre d'investigation clinique) intégrés en biothérapies (CIC-BT). Biothérapie connaît depuis un succès certain puisque six unités de recherche de l'Inserm l'affichent dans leur titre, et huit autres le mentionnent en thématique principale. Le point commun de ces nouvelles thérapies est la cellule, soumise *ex vivo* à sélection, différenciation, transformation (au sens génétique) ou encore à diverses opérations visant à modifier ses propriétés d'immunogénicité dans le but de vacciner ou de « tolérer ». Ces biothérapies académiques rejoignent souvent les problématiques de la greffe et de la médecine régénérative.

Biothérapie n'a donc jamais cessé de conquérir de nouveaux domaines thérapeutiques ; terme commode car difficile à définir, il tend à désigner l'innovation et la rupture thérapeutique. Malgré tout, il est grave que

<sup>1</sup> À cette URL <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20143005021/olm>



Immunothérapie	Active	Passive/adoptive <sup>1</sup>
Spécifique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccins anti-infectieux</li> <li>• Vaccins antitumoraux (ex. sipuleucel T<sup>2</sup>)</li> <li>• Allergènes</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticorps anti-infectieux (ex. palivizumab<sup>3</sup>)</li> <li>• Anticorps antitumoraux (ex. trastuzumab<sup>4</sup>)</li> <li>• Lymphocytes T spécifiques de tumeurs<sup>5</sup></li> </ul>
Non spécifique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vaccins anti-infectieux en cancérologie (ex. BCG)</li> <li>• Anticorps immunostimulants (ex. ipilimumab<sup>6</sup>)</li> <li>• Cytokines (ex. tanosermine<sup>7</sup>, aldesleukine<sup>8</sup>)</li> <li>• Ligands de TLR (ex. imiquimod<sup>9</sup>)</li> </ul>	/

**Tableau I. Classification des différents types d'immunothérapie.**

<sup>1</sup>L'immunothérapie adoptive (composante cellulaire de l'immunité, lymphocytes T) a été regroupée avec l'immunothérapie passive (composante humorale, anticorps), car toutes deux supposent le transfert d'une immunité spécifique venant d'un autre organisme. Hormis le support de l'immunité, la principale différence pratique réside dans le fait que l'effet de la seconde n'est que temporaire alors que l'immunité adoptive est censée être définitive.

<sup>2</sup>Procédé récemment approuvé pour le traitement du cancer de la prostate consistant à administrer au patient des cellules dendritiques auto-logues activées présentant un antigène tumoral ; à la différence des vaccins anti-infectieux classiques, il ne s'agit pas de l'administration de l'antigène lui-même.

<sup>3</sup>Anticorps recombinant anti-virus respiratoire syncytial, indiqué en prévention (pédiatrie).

<sup>4</sup>Anticorps recombinant anti-oncogène Her-2/neu, dont la surexpression est spécifique de certaines formes de cancer du sein et de l'estomac.

<sup>5</sup>Procédé thérapeutique pour lequel il n'y a pas encore de produit approuvé ; les allogreffes de moelle osseuse, par leur effet GvL (*graft-versus-leukemia*), restent à ce jour les seuls exemples cliniques d'immunothérapie adoptive spécifique.

<sup>6</sup>Anticorps recombinant anti-CTLA-4 (*cytotoxic T-lymphocyte antigen 4*), indiqué dans le traitement des mélanomes avancés.

<sup>7</sup>TNF- $\alpha$  recombinant, indiqué dans les sarcomes.

<sup>8</sup>IL-2 recombinante, indiquée dans le traitement du carcinome rénal.

<sup>9</sup>Agoniste de TLR-7 (*Toll like receptor*), indiqué dans le traitement du carcinome basocellulaire.

personne ne sache plus dire aujourd'hui s'il désigne l'homéopathie, les protéines thérapeutiques ou la thérapie cellulaire ou génique.

### Immunothérapie, une affaire de spécialistes

Immunothérapie apparaît d'abord en Allemagne en 1910 [13-15], puis en France en 1911 [16, 17]. Il désigne une thérapie par l'immunité, qu'on provoque ou qu'on renforce afin de mieux lutter contre les microbes. Comme biothérapie à la même époque, ce terme général recouvre aussi bien l'emploi des sérums que l'utilisation de produits microbiens, vaccins ou stimulants de l'immunité.

Le terme est exhumé dans les années 1960 par Georges Mathé et Jean-Louis Amiel<sup>2</sup>. Constatant les effets antileucémiques des allogreffes de moelle osseuse, ils forgèrent d'abord le terme d'immunothérapie adoptive [18, 19], puis, réussissant à stimuler l'immunité anticancéreuse par l'injection de produits microbiens, ils créèrent le terme d'immunothérapie active [20-22], qui désigne des traitements ayant pour but d'accroître ou de déclencher une réaction immunitaire contre le cancer. Leur immunothérapie active non spécifique ouvrit cependant la voie à la recherche d'antigènes spécifiques de tumeurs et aux approches d'immunothérapie active spécifique [23], et fit naître en

miroir le terme d'immunothérapie passive pour désigner le transfert d'anticorps conférant une immunité antitumorale [24, 25] ou anti-infectieuse [26]. Ces définitions restent toujours valides aujourd'hui, permettant de classer divers agents thérapeutiques (Tableau I).

Avec l'explosion des anticorps (Tableau II)<sup>3</sup>, cette classification présente tout de même des limites. Alors que les anticorps ciblant la tumeur déterminent une immunothérapie passive spécifique, rares sont en fait ceux qui sont réellement spécifiques des cellules tumorales. Passif apparaît aussi très péjoratif pour des anticorps capables de mobiliser fortement le système immunitaire *via* leur portion Fc ou leur bispécificité (Tableau II) [1]. Quant au bévacizumab (anticorps anti-VEGF [*vascular endothelial growth factor*]), il n'entre dans aucune des catégories connues d'immunothérapie. Le regain récent de popularité du terme immunothérapie en cancérologie provient d'anticorps ciblant le système immunitaire et déterminant une immunité active antitumorale par désinhibition des lymphocytes effecteurs (par exemple anticorps anti-CTLA4) (Tableaux I et II)<sup>3</sup> [27]. Cette immunité n'est

<sup>2</sup> Georges Mathé (1922-2010) et Jean-Louis Amiel (1930-1985) ont été fortement investis à Villejuif (Institut Gustave Roussy) dans la recherche sur le cancer, et leurs nombreuses publications et leur renommée ont conduit à populariser et internationaliser le terme d'immunothérapie.

<sup>3</sup> À cette URL <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20143005021/olm>

## 1 Extraits du Code de la santé publique<sup>1</sup>

### Article L5111-1

On entend par médicament toute substance ou composition [...], en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique.

### Article L5121-1

On entend par : [...]

6° Médicament immunologique, tout médicament consistant en :

- a) Allergène, défini comme tout produit destiné à identifier ou provoquer une modification spécifique et acquise de la réponse immunologique à un agent allergisant ;
- b) Vaccin, toxine ou sérum, définis comme tous agents utilisés en vue de provoquer une immunité active ou passive ou en vue de diagnostiquer l'état d'immunité ; [...]

12° Préparation de thérapie génique [...]

13° Préparation de thérapie cellulaire xénogénique [...]

14° Médicament biologique, tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé de fabrication et de son contrôle ;

15° a) Sans préjudice des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, médicament biologique similaire, tout médicament biologique de même composition qualitative et quantitative en substance active et de même forme pharmaceutique qu'un médicament biologique de référence mais qui ne remplit pas les conditions prévues au a) du 5° du présent article pour être regardé comme une spécialité générique [...]

17° (article non encore promulgué) Médicament de thérapie innovante [...]

<sup>1</sup> Texte extrait du site Légifrance en date du 29 décembre 2013

hélas pas spécifique de la tumeur, comme en témoignent les effets indésirables auto-immuns [27].

Immunothérapie est aussi utilisée en allergologie depuis les années 1970 pour désigner les désensibilisations par administration répétée de petites doses d'allergènes [28] (Tableau 1). Au contraire de l'immunothérapie anti-infectieuse ou antitumorale, cette immunothérapie spécifique d'antigène a pour but de diminuer l'immunité, tout au moins l'état d'hypersensibilité du patient. En revanche, immunothérapie n'a jamais désigné les molécules immunosuppressives (ou immunomodulatrices, dans un sens de régulation négative), qui sont indiquées dans les maladies inflammatoires et auto-immunes et en transplantation. Le terme d'immunosuppresseur s'est imposé pour les composés chimiques, mais aucun terme portant un préfixe immuno ne désigne collectivement les composés protéiques listés dans le Tableau 1s.

Le Code de la santé publique (CSP) ne définit pas immunothérapie, mais intègre la notion de médicament immunologique (Encadré 1, article L5121.1 alinéa 6) dont la définition est obsolète. Ainsi, les immunoglobulines intraveineuses seraient un médicament immunologique lorsqu'elles sont utilisées en substitution dans les défi-

cits immunitaires, mais non lorsqu'elles sont utilisées comme immunomodulateurs dans les thrombopénies ou les neuropathies auto-immunes. Quant aux anticorps monoclonaux recombinants, ils sortent totalement de cette définition. Si on y ajoute que l'article L5111-1 (Encadré 1) définit « par médicament toute substance ou composition [...] exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique », on peut aussi s'interroger sur ce que signifie une action immunologique à l'heure où médicaments et cibles sont de mieux en mieux définis sur un plan moléculaire, permettant d'accéder à leurs propriétés pharmacologiques. Seuls les antigènes (et allergènes), qui n'agissent pas sur une cible en particulier, mais sont reconnus par un panel de récepteurs d'antigènes et induisent une réponse immunitaire, devraient avoir une action immunologique. Évidemment, en poussant le raisonnement, ce serait le cas de tout médicament puisqu'aucun n'est dénué de risque allergique. Ni l'action immunologique des médicaments, ni les médicaments immunologiques ne viennent donc éclairer la notion d'immunothérapie, qui reste au final bien peu perceptible par ceux qui maîtrisent mal les concepts de l'immunologie.

## Thérapies ciblées, beaucoup de marketing

Très longtemps, le terme de cible n'a été utilisé en médecine qu'au sens balistique ou comme métaphore séméiologique. Son utilisation en thérapeutique est récente et fait suite à l'identification des mécanismes moléculaires spécifiques de processus pathologiques [29-31]. Apparaît en filigrane le souhait d'éviter de léser les tissus sains ou encore, en restant dans la métaphore guerrière, d'éviter les dégâts collatéraux des médicaments.

Le fait d'avoir un médicament spécifique de cible n'était pas franchement nouveau. Dès l'origine, les antitoxines diphtériques ou tétaniques s'étaient montrées très spécifiques de leur cible antigénique [1]. Mais il est vrai qu'à la différence des anticorps générés vis-à-vis d'un antigène préalablement défini, les molécules chimiques ont longtemps été criblées dans des tests fonctionnels, jusqu'à ce qu'apparaisse le *drug design*. Avec la mise sur le marché de médicaments conçus par rapport à une cible, la logique aboutit donc à parler de thérapie ciblée. Avec ce sens précis, le terme n'apparaît que dans les années 1990 [32, 33] et s'est beaucoup répandu dans les années 2000, notamment en cancérologie, avec l'arrivée des inhibiteurs de molécules à activité tyrosine kinase (ITK). Les anticorps anticancéreux sont parfois intégrés dans les thérapies ciblées, surtout lorsqu'ils ciblent les mêmes voies que les ITK (EGFR [epidermal growth factor receptor], HER-2 [human EGFR2], VEGF [vascular



*endothelial growth factor*] et son récepteur). Malgré tout, thérapie ciblée tend à se restreindre aux médicaments chimiques, avant tout pour les distinguer des antimétabolites classiques que le grand public connaît sous le nom de chimiothérapies. Thérapie ciblée met en valeur une meilleure spécificité d'action et une meilleure tolérance de l'arsenal anticancéreux moderne, avec une image guerrière prisée des publicistes. Quoiqu'il en soit, le terme de thérapie ciblée possède ses propres limites. Tous les médicaments ont une cible (sauf peut-être les antigènes ayant une action immunologique, voir ci-dessus), et les molécules de la thérapie ciblée ne sont pas toujours aussi spécifiques qu'on le voudrait. Thérapie ciblée peut aussi prendre d'autres sens, comme celui d'un objectif thérapeutique à atteindre par le biais de stratégies adaptées [34], assez proche de la notion de concentrations-cibles à atteindre dans le cadre d'un suivi thérapeutique pharmacologique. Thérapie ciblée sur une population de patients, en fonction de différents profils [35], est un autre sens qui tend à être abandonné au profit de médecine personnalisée, voire de traitements sur mesure (*tailored therapies*). Enfin, le troisième sens est celui de médicaments véhiculés plus efficacement vers leur cible par différents moyens de délivrance (*drug delivery*) grâce à des excipients particuliers des liposomes, etc., ou celui de vectorisation *via* des molécules porteuses [36-38]. C'est ainsi que la doxorubicine liposomale ou les immunoconjugués (*antibody-drug conjugates*), récemment mis sur le marché, permettent de mieux cantonner l'action des agents chimiothérapeutiques aux cellules cancéreuses.

Le sens communément attribué à thérapie ciblée n'est d'ailleurs pas exclusif des autres sens, car on pourrait prescrire une thérapie ciblée, qui serait elle-même vectorisée et ciblée, en ciblant la population par une recherche de mutation et en se donnant des concentrations-cibles à atteindre ! Cela fait quand même beaucoup de cibles !

### Biomédicaments, le petit dernier

Le terme de biomédicament a fait irruption en 2004 lors d'une campagne visant à sensibiliser les pouvoirs publics au retard pris par la France dans le domaine de la bioproduction pharmaceutique [39]. Mais ce n'est qu'en 2007 que la France introduit la notion de médicament biologique dans le CSP (*Encadré 1*, article L5121-1, alinéa 14), terme qu'il faut considérer comme synonyme de celui de biomédicament [40]. En pratique, il paraît nécessaire de classer les biomédicaments selon qu'ils sont substitutifs ou « modificateurs » (adjectif inspiré de *biological response modifiers*). Les premiers permettent de corriger des insuffisances, génétiques ou non ; les seconds agissent en modifiant la physiologie par diverses actions agonistes ou antagonistes, voire en déclenchant des réactions immunitaires (*Tableau II*). Sont ainsi inclus les vaccins, les hormones, les protéines de l'hémostase, les cytokines et facteurs de croissance, les enzymes et les anticorps thérapeutiques (*Tableau IV*). L'accent sur ces derniers n'a été mis que secondairement [39], à juste titre du fait de leur énorme potentiel de développement. Même s'ils ne représentent encore que 17 % des spécialités de biomédicaments, ils comptent déjà pour 48 % du chiffre d'affaires de l'industrie pharmaceutique [41], sachant que plus de 350 anticorps sont en phase de développement clinique dans le monde.

Le CSP prévoyant par ailleurs le cas des préparations de thérapie génique, de thérapie cellulaire et de thérapies innovantes (*Encadré 1*) [45] (→), il y a lieu de considérer, comme d'autres [41, 42], que les cellules vivantes et les virus ne font pas partie des biomédicaments. De même, on distingue les produits sanguins stables (qui sont des biomédicaments) des produits sanguins labiles gérés par l'Établissement français du sang. L'emploi du terme de « préparation » permet d'insister sur le fait que ces autres thérapies sont beaucoup plus difficilement standardisables que ne le sont les biomédicaments produits industriellement (*Tableau III*) [41, 42].

D'après la définition (*Encadré 1*), la complexité de caractérisation détermine la frontière entre biomédicaments et médicaments chimiques, en particulier ceux qui sont extraits d'une source biologique (antibiotiques, alcaloïdes, etc.). Même à l'état pur, un biomédicament est une macromolécule issue d'une biosynthèse (glycoprotéine, polysaccharide, etc.), et se trouve constitué d'un mélange d'isoformes ou de glycoformes qui requièrent des techniques sophistiquées pour leur caractérisation structurale, et divers tests fonctionnels pour s'assurer de la régularité de leur activité biologique. Ainsi, à l'expiration des brevets, les copies des biomédicaments ne peuvent être des génériques, car il serait impossible de montrer qu'ils sont une copie conforme du principe actif d'origine. Les copies des biomédicaments relèvent donc de la définition des médicaments d'origine biologique similaires (*Encadré 1*, alinéa 15) ou plus simplement biosimilaires. On peut donc aussi conclure qu'un biomédicament est un médicament dont on ne peut pas fabriquer un générique.

D'autres propriétés permettent aussi de distinguer les petites molécules chimiques des biomédicaments. Ces derniers passent difficilement les barrières physiologiques, sont pratiquement toujours dégradés par voie digestive et sont aussi biodégradables dans l'environnement. Ils présentent également une très forte spécificité d'espèce, ce qui pose des problèmes dans leur développement préclinique et rend plus risqué leur premier passage à l'homme (*Tableau III*). Enfin, tandis que les composés chimiques se comportent au pire comme des haptènes<sup>4</sup>, les biomédicaments présentent un risque d'immunogénicité intrinsèque non négligeable (*Tableau III*).

En pratique, hormis les héparines et quelques vaccins poly-osidiques, l'immense majorité des biomédicaments sont des (glyco)protéines qu'on peut distinguer en

(→) Voir le Forum/  
Débat de C. Chabannon  
et al., page 576  
de ce numéro

<sup>4</sup> Un haptène facilite l'immunogénicité d'une molécule, mais, seul, n'induit pas de réponse immune.

Biomédicaments substitutifs		Biomédicaments « modificatifs »
Vaccins <sup>1</sup> et autres immunothérapies actives spécifiques	N N.A.  R N.A.	Vaccins tués/inactivés Extraits microbiens purifiés : anatoxines, vaccins polysidiques, vaccins sous-unitaires (protéines membranaires), etc. Allergènes (désensibilisation) Vaccins sous-unitaires recombinants <sup>3</sup> : hépatite B, papillomavirus, méningocoque B
Hormones	N Insuline porcine modifiée de manière enzymatique R Insuline, hormone de croissance, parathormone, thyroïdostimuline, IGF-1, FSH, LH, hCG	/ Glucagon, FSH, LH
Hémostase, thrombose, complément et protéines plasmatiques <sup>4</sup>	N Facteur VIII porcin Produits sanguins stables : facteur VIII, facteur IX, facteur von Willebrand, complexe prothrombinique (PPSB), facteur VII, facteur XI, albumine, fibrinogène et colle biologique, facteur XIII, $\alpha$ 1-antitrypsine R Facteur VIII, facteur IX, facteur von Willebrand, facteur VII, antithrombine a, C1-INH	Héparine, streptokinase  Activateurs humains du plasminogène, hirudine, thrombine
Cytokines et facteurs de croissance	N / R Érythropoïétine, G-CSF (neutropénie), IFN- $\gamma$ , KGF, PDGF, protéines ostéogéniques	/ IFN- $\alpha$ , IFN- $\beta$ , TNF- $\alpha$ , IL-2, G-CSF (mobilisation), anakinra
Enzymes <sup>5</sup>	N Lipase pancréatique porcine  R $\beta$ -glucocérébrosidase, $\beta$ -glucosidase acide, $\alpha$ -galactosidase A, $\alpha$ -glucosidase acide, $\alpha$ -L-iduronidase, iduronate-2-sulfatase, N-acétylgalactosamine-4-sulfatase	Collagénase de <i>Clostridium</i> , L-asparaginase d' <i>E. coli</i> , hyaluronidase bovine  Désoxyribonucléase, urate oxydase
Ig, anticorps et protéines de fusion à portion Fc	N Ig humaines polyvalentes (déficits immunitaires)  R Facteur VIII-Fc	- Ig humaines polyvalentes (immunomodulation), - Ig humaines spécifiques (antitétanique, antihépatite B, antirabique), - sérum antilymphocytaire, sérums antivenimeux et antidotes, - muromonab, ibritumomab, tiuxetan, catumaxomab, etc. - Anticorps recombinants et protéines de fusion à activité immunosuppressive listés dans le <i>Tableau I</i> s, - anticorps recombinants anticancéreux listés dans le <i>Tableau II</i> s , - autres anticorps recombinants ou protéines de fusion : abciximab, ranibizumab, aflibercept

**Tableau II. Classification des biomédicaments substitutifs et « modificatifs », naturels (N) et recombinants (R).**

<sup>1</sup> Les vaccins vivants atténués, bactériens ou viraux, qui sont inoculés, ne doivent pas être intégrés aux biomédicaments.





<sup>2</sup> Il s'agit bien ici d'antigènes vaccinaux inertes produits par des cellules-usines, et non de vaccins vivants recombinants (microorganismes atténués par modification génétique).

<sup>3</sup> Également appelés vaccins « synthétiques » ; s'agissant d'une biosynthèse et non d'une synthèse chimique, le terme recombinant semble préférable.

<sup>4</sup> Hors hormones et immunoglobulines (voir catégories spécifiques).

<sup>5</sup> Hors enzymes de la coagulation (voir hémostase). N : naturel ; R : recombinant ; N.A. : non applicable ; IGF : *insulin-like growth factor* ; FSH : hormone folliculostimulante ; LH : hormone lutéinisante ; hCG : gonadotrophine chorionique humaine ; C1-INH : inhibiteur de la C1-estérase ; G-CSF : *granulocyte colony-stimulating factor* ; IFN : interféron ; KGF : *keratinocyte growth factor* ; PDGF : *platelet-derived growth factor* ; TNF : *tumour necrosis factor* ; IL : interleukine ; Ig : immunoglobulines ; Fc : fragment cristallisable des IgG.



	Procédés	Nature	 Risque chimique	 Risque environnemental	 Risque biologique	 Risque immunologique*	Pertinence modèles précliniques
Médicaments chimiques <sup>1</sup>	Industrialisables (chimie de synthèse, chimie extractive)	Inerte	0 à +++	0 à +++	0	+	Bonne à très bonne
Biomédicaments	Industrialisables (bioproduction)	Inerte	0 <sup>2</sup>	0 <sup>2,3</sup>	0 à ± <sup>4</sup>	0 à +++	Faible
Médicaments vivants <sup>5</sup>	Centres de thérapie cellulaire et géniques	Vivant	0	+ <sup>6</sup>	+ <sup>7</sup>	0 à +++	Faible

**Tableau III. Critères sociétaux importants permettant de distinguer les médicaments chimiques, les biomédicaments et les médicaments vivants.**

\*Logo n'ayant pas d'existence réglementaire, créé pour illustrer les risques de rejet ou d'immunogénicité.

<sup>1</sup>Si l'anglais *drug* tend à caractériser un médicament qui vient de la chimie (*druggist*), il est quand même souvent précisé *small molecule drugs* (smd) ou *chemical drugs* lorsqu'on veut clairement les distinguer des macromolécules d'origine biologique. Médicaments chimiques a été préféré à « petites molécules » dans la mesure où la notion de taille moléculaire n'est pas familière du grand public. Pensons aux macromolécules déjà bien plus petites que les nanoparticules ; que seraient alors les petites molécules !

<sup>2</sup>Les immunoconjugués (*antibody drug conjugates*) combinent les avantages des médicaments chimiques et des biomédicaments, mais aussi leurs inconvénients. Du fait d'une nécessaire bioproduction, ce sont des biomédicaments, mais ils partagent évidemment les risques chimiques et environnementaux des médicaments chimiques.

<sup>3</sup>Même s'ils sont produits par des OGM, il s'agit d'OGM en milieu confiné ; tous sont biodégradables.

<sup>4</sup>Les moyens mis en œuvre dans l'industrie biopharmaceutique permettent de minimiser le risque microbiologique, laissant loin derrière le souvenir du scandale du sang contaminé ou celui de l'hormone de croissance. Le risque ne peut cependant être nul avec les médicaments dérivés du sang.

<sup>5</sup>Le terme de biothérapie aurait pu être judicieux, mais il est hélas à proscrire en raison de ses multiples sens. Une alternative pourrait être de les dénommer « médicaments de biomédecine ». Outre les produits sanguins labiles et les produits de thérapie cellulaire, cette catégorie inclut tous les vecteurs réplicatifs de transfert de gène et les vaccins vivants atténués (inoculables).

<sup>6</sup>Risque théorique lié à l'utilisation thérapeutique de cellules génétiquement modifiées.

<sup>7</sup>Risque microbiologique lié à la manipulation de cellules ou de microorganismes vivants.

protéines naturelles et protéines recombinantes (Tableau II), ce qui n'est pas qu'une question d'OGM puisque l'usage de ces derniers a permis d'énormes progrès, comme l'accès à des produits humains, de provenance bien mieux maîtrisée et offrant une sécurité supérieure aux produits naturels (Tableau II et III). Vu du grand public, comme pour biothérapie, le préfixe bio de biomédicament peut évidemment toujours évoquer l'agriculture biologique. Malgré tout, il se trouve être largement pondéré par son accolement à médicament, avec ce qu'il représente d'industrie pharmaceutique, de maladie grave ou d'effets indésirables. Les nostalgiques du bio se consolent en retenant qu'ils sont biodégradables, ce qui n'est déjà pas si mal !

### En conclusion, simplifier le paysage

Même si chacun reste libre d'utiliser les termes scientifiques qui lui conviennent, il est préférable de partager les mêmes définitions, *a fortiori* quand il en va des traitements administrés aux patients. Au-delà de la communication scientifique, la responsabilité sociale

des médecins, des pharmaciens ou des chercheurs leur impose de tenir un discours précis et simple en direction du grand public : les patients, parce qu'ils sont particulièrement attentifs au rapport bénéfice/risque ; le législateur, à qui il est demandé d'édicter les nouvelles règles ; les jeunes générations, en quête d'orientation professionnelle, à l'affût des métiers et des débouchés liés aux nouvelles filières ; et les investisseurs, dont la France manque pour renforcer son tissu biotechnologique, parce qu'ils sont intéressés par les retombées économiques. Faute d'un discours cohérent, le fossé se creusera encore plus entre le citoyen et les retombées médicales des biotechnologies, et l'ignorance viendra alimenter les peurs face à l'innovation. L'analyse qui précède nous amène à exclure les termes de biothérapie et de thérapie ciblée, dont les définitions varient beaucoup, avec des sens quasi-diamétralement opposés pour biothérapie.

## 2 Propositions pour clarifier et simplifier la terminologie

1. Bannir les termes de biothérapie (trop flou et trop vaste), d'immunothérapie (trop complexe) et de thérapie ciblée (trop vaste) du vocabulaire scientifique et officiel.
2. Éliminer la notion devenue obsolète de médicament immunologique du Code de la santé publique.
3. Introduire dans le Code de la santé publique les notions de biomédicament et de biosimilaire comme synonymes, respectivement, de médicament biologique et de médicament biologique similaire.
4. Utiliser le terme de « médicament vivant » pour désigner l'utilisation thérapeutique de cellules vivantes ou de virus, en y incluant les préparations de thérapie cellulaire et de thérapie génique ; les vaccins vivants atténués et les bactériophages rejoignent ce groupe afin d'inclure les médicaments inoculables.
5. N'utiliser le terme de biomédicament que pour des médicaments non vivants et non répliquatifs, dont la production est industrialisable (biopharmacie) et dont les copies à l'extinction des brevets sont des biosimilaires. Ce groupe de macromolécules comprendrait les biomédicaments naturels (extraits d'organismes non génétiquement modifiés) et les biomédicaments recombinants.
6. Utiliser le terme de médicament chimique pour désigner tous les médicaments produits par synthèse chimique, hémisynthèse ou chimie extractive, et dont la taille et les possibilités de caractérisation permettent d'en faire des génériques. Les peptides ou les oligonucléotides de synthèse sont inclus dans les médicaments chimiques.

Immunothérapie est mieux défini, mais englobe des réalités très diverses : petites molécules chimiques, allergènes, vaccins vivants ou non, anticorps thérapeutiques, préparations de thérapie cellulaire, etc. S'il est utile de traiter dans le cadre d'un enseignement des différentes options thérapeutiques permettant d'accroître un état d'immunité, les subtilités qui sous-tendent les différents types d'immunothérapie rendent ce terme difficilement accessible à des non-immunologistes. Il ne peut donc définir un groupe de médicaments, pas plus que le terme obsolète de médicament immunologique qui apparaît encore dans le CSP (*Encadré 1*). Au final, seul reste le terme encore récent de biomédicament, qu'il faudrait inscrire dans le CSP comme synonyme de médicament d'origine biologique, tout comme le terme de biosimilaire qui lui est associé.

Il faut donc faire émerger et populariser la notion de biomédicaments auprès du grand public, comme nous l'avons fait récemment par le biais d'un film [43]. Par expérience, le public est également réceptif au fait de l'afficher comme un intermédiaire entre médicament chimique et médicament vivant (*Tableau III*). De fait, l'emploi de biomédicament présente de nombreux avantages :

- c'est un terme récent, peu dévoyé et peu galvaudé, défini par la loi (dès lors qu'on le considère synonyme de médicament d'origine biologique), et qui peut être facilement compris s'il est correctement expliqué ;
- comme les médicaments chimiques, les biomédicaments sont inertes (non vivants), formulables (galénique) et industrialisables, et constituent une branche particulière de l'industrie pharmaceutique parfois appelée industrie biopharmaceutique, parce qu'elle mobilise des

compétences en biologie moléculaire (génie génétique), en biologie cellulaire et en biochimie ;

- les biotechnologies sont également requises pour préparer les médicaments vivants ou répliquatifs, mais ceux-ci ne sont pas inertes, et sont encore assez difficilement industrialisables. Outre les produits sanguins labiles et les préparations de thérapie cellulaire, cette catégorie inclut tous les vecteurs répliquatifs utilisés pour le transfert de gène, les vaccins vivants inoculables (les seuls faisant l'objet d'une production industrielle) et les bactériophages, si la phagothérapie fait sa réapparition. À la différence des biomédicaments et des médicaments chimiques parfaitement inertes, tous ces médicaments vivants ou répliquatifs posent des problèmes spécifiques en matière d'innocuité, qu'il s'agisse de contamination virale ou par prion, de réactivation virale, voire de transformation ;

- telles que définies dans le *Tableau II*, les différentes catégories de biomédicaments permettent d'intégrer des médicaments anciens (anatoxine, vaccins inactivés, produits sanguins stables, etc.), autant que des médicaments innovants, porteurs de nombreux espoirs en vaccination (nouveaux vaccins recombinants, tels que le vaccin contre le méningocoque B), dans le traitement des maladies génétiques (enzymes du métabolisme, hormones, facteurs de la coagulation, etc.), et celui des maladies inflammatoires chroniques (*Tableau I*)<sup>5</sup> et du cancer (*Tableau III*)<sup>5</sup>.

Tous les éléments qui précèdent nous amènent donc à formuler six propositions (*Encadré 2*), dont plusieurs concernent le législateur. Espérons que ces propositions soient débattues et prises en compte avant que la situation ne vienne encore se complexifier, du fait du génie administratif toujours prompt à ajouter de nouvelles strates réglementaires, ou du génie *marketing*, toujours à l'affût de nouveaux termes et de nouveaux concepts

[45] (→). ♦

(→) Voir à ce propos l'article de C. Chabannon et al., page 576 de ce numéro

### SUMMARY

#### Biotherapies, immunotherapies, targeted therapies, biopharmaceuticals... Which word should be used?

The ability to accurately describe and name medical advances is a prerequisite to foster public debates with scientists and physicians, and favour faith over fear among patients and citizens. Therapeutic antibodies are a good example of a medical breakthrough which has met with considerable clinical success, and which terminology has changed over the years. If the appellation serotherapy was appropriate a century ago,

<sup>5</sup> À cette URL <http://www.medecinesciences.org/10.1051/medsci/20143005021/olm>



it has become obsolete. Recent names such as biotherapy, immunotherapy, targeted therapy, biopharmaceuticals have been introduced and are now commonly used, each of those can apply to therapeutic antibodies. It is thus interesting to question the real meaning of these different appellations. Our goal in this manuscript is to analyse the genesis of these terms but also to suggest how to simplify the terminology: biotherapy or targeted therapy need to be eliminated, as well as immunotherapy when communicating with non scientific public. It is recommended to favour the term biopharmaceuticals (*biomédicaments* in French), which clearly indicates the origin of these molecules, intermediate between chemical drugs and living biologics, whose borders need to be accurately defined also. ♦

## LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

## REMERCIEMENTS

Ce texte n'est que l'aboutissement de nombreuses discussions, anciennes ou récentes, avec de nombreux collègues que je tiens ici à remercier très sincèrement ; je les cite dans l'ordre alphabétique : Guillaume Cartron, Benjamin Chaigne, Arnaud Daguet, Valérie Gouilleux-Gruart, Thierry Lecomte, Denis Mulleman, Gilles Paintaud, André Pèlerin et Gilles Thibault. Merci également à Arnaud Daguet, Edgar Thibault et Daniel Bourry pour leur précieuse aide documentaire.

## RÉFÉRENCES

1. Watier H. De la sérothérapie aux anticorps recombinants « nus », plus d'un siècle de succès en thérapie ciblée. *Med Sci (Paris)* 2009 ; 25 : 999-1009.
2. Collongues L. Du mode d'action des eaux de Vichy sur la vie de la nutrition entre le côté droit et le côté gauche, d'après la bioscopie, le dynamisme de l'estomac et du foie et la biothérapie thermale. *CR Cong internat hydrol climatol* 1896, 1897 ; 4 : 287-9
3. Trémolières R. Biothérapie ; les eaux minérales en injections hypodermiques, premières expérimentations. Paris : Maloine, 1909 : 24 p.
4. Jacquet L. Considérations sur le traitement par l'arséno-benzol d'Ehrlich et sur la bio-thérapie de la syphilis. *Bull Mem Soc Med Hop Paris* 1910 ; 30 : 197-207.
5. Grimberg A, Uzan M. La biothérapie non-spécifique de la blennorrhagie. *Bull Med* 1922 ; 36 : 1035.
6. Dupuy de Frenelle. Biothérapie des anthrax et des abcès. *Bull Soc Med Paris* 1933 ; 375-80.
7. Lamare JP, Larget PMM. Biothérapie chirurgicale anti-infectieuse. Paris, L. Arnette, 1934 : 264 p.
8. <http://www.smb-fr.com/actus/la-smb>
9. Julian OA. Matière médicale des biothérapies-nosodes. Traité de micro-immunothérapie dynamisée. Marco Pietteur eds, collection Résurgence, 2001, 590 p.
10. Ferris P. Biothérapiques, l'homéo-turbo ! *Belle-Santé* 2007 ; 91 : 58-60.
11. Spielberger U, Schaeffe R. Biothérapies vétérinaires à l'usage de l'éleveur. Mouvement de l'Agriculture Bio-Dynamique ed., Colmar, 1994, 87 p.
12. Schellekens H. Editorial. Between clones and clinic. *Biotherapy* 1988 ; 1 : 3-5.
13. Wassermann A. Grundzüge der Immunotherapie. *Ztschr ärztl Fortbild* 1910 ; 7 : 417-21.
14. Citron JB. Die methoden der immunodiagnostik und immunotherapie und ihre praktische verwertung. G. Thieme ed., Leipzig, 1910, 232 p.
15. Much HCR. Die immunitätswissenschaft. Eine kurzgefasste uebersicht über die immunotherapie und diagnostik. C. Kabitzsch eds, Würzburg, 1911, 162 p.
16. Bossan EA. La pratique de l'immunothérapie antituberculeuse ; du choix et de l'emploi des différents agents d'immunothérapie : tuberculine, sérums, granulations de Much. *Gaz Hop* 1911 ; 84 : 123-37.
17. D'Oelsnitz, Colle. Association des sérums et des vaccins, immunothérapie mixte, dans le traitement des affections pulmonaires aiguës. *CR Congr Fr Med* 1922 ; 16<sup>e</sup> session : 331-4.
18. Mathé G, Amiel JL. Réduction de la concentration plasmatique du virus leucémigène de Charlotte Friend par immunothérapie adoptive (greffe de moelle osseuse allogénique). *CR Acad Sci* 1964 ; 259 : 4408.
19. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. Adoptive immunotherapy of acute leukemia: experimental and clinical results. *Cancer Res* 1965 ; 25 : 1525-31.
20. Amiel JL. Immunothérapie active non spécifique par le BCG de la leucémie virale E male G2 chez des receveurs isogéniques. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1967 ; 12 : 912-4.

21. Mathé G. Immunothérapie active de la leucémie L 1210 appliquée après la greffe tumorale. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1968 ; 13 : 881-3.
22. Mathé G, Amiel JL, Schwarzenberg L, et al. Démonstration de l'efficacité de l'immunothérapie active dans la leucémie aiguë lymphoblastique humaine. *Rev Fr Etud Clin Biol* 1968 ; 13 : 454-9.
23. Wallack MK, Stepewski Z, Koprowski H, et al. A new approach in specific, active immunotherapy. *Cancer* 1977 ; 39 : 560-4.
24. Motta R. The passive immunotherapy of murine leukaemia. I. The production of antisera against leukaemic antigens. *Rev Eur Etud Clin Biol* 1970 ; 15 : 161-7.
25. Lowry WS. Passive immunotherapy for neuroblastoma. *Lancet* 1970 ; 2 : 1366.
26. Gateau P, Opolon P, Nusinovic V, et al. Passive immunotherapy in HBs Ag fulminant hepatitis. Results on antigenaemia and survival. *Digestion* 1976 ; 14 : 304-10.
27. Melero I, Grimaldi AM, Perez-Gracia JL, Ascierto PA. Clinical development of immunostimulatory monoclonal antibodies and opportunities for combination. *Clin Cancer Res* 2013 ; 19 : 997-1008.
28. Levy DA, Lichtenstein LM, Goldstein EO, Ishizaka K. Immunologic and cellular changes accompanying the therapy of pollen allergy. *J Clin Invest* 1971 ; 50 : 360-9.
29. Whitehouse MW. Timely appraisal: ectopic (exocellular) nucleic acid as a drug target, especially in rheumatoid arthritis and certain cancers. *Agents Actions* 1975 ; 5 : 508-11.
30. Stevenson GT, Elliott EV, Stevenson FK. Idiotypic determinants on the surface immunoglobulin of neoplastic lymphocytes: a therapeutic target. *Fed Proc* 1977 ; 36 : 2268-71.
31. Bacchi CJ, Nathan HC, Hutner SH, et al. Polyamine metabolism: a potential therapeutic target in trypanosomes. *Science* 1980 ; 210 : 332-4.
32. Mitsuya H, Yarchoan R, Kageyama S, Broder S. Targeted therapy of human immunodeficiency virus-related disease. *FASEB J* 1991 ; 5 : 2369-81.
33. Gupta D, Naik S. Immunomodulation by interleukin-2 receptor targeted therapy. *Natl Med J India* 1994 ; 7 : 67-70.
34. Walsh JK, Mahowald MW. Avoiding the blanket approach to insomnia. Targeted therapy for specific causes. *Postgrad Med* 1991 ; 90 : 211-4, 217-9, 223-4.
35. Lauro R, Platania A, Liberatore C, et al. Biochemical profile of essential arterial hypertension. Indications for a targeted therapy: experience with propranolol. *Clin Ter* 1978 ; 85 : 19-25.
36. Davis SS, Hunneyball IM, Illum L, et al. Recent advances in the use of microspheres for targeted therapy. *Drugs Exp Clin Res* 1985 ; 11 : 633-40.
37. Vaughan A, Chapman C, Dykes PW, et al. Antibody-targeted therapy of cancer. *Lancet* 1986 ; 2 : 860.
38. Novell JR, Parbhoo SP, Dawson K, et al. Targeted therapy for recurrent breast carcinoma with regional Lipiodol/epirubicin infusion. *Lancet* 1990 ; 336 : 1383.
39. LEEM et Comité biotechnologies du LEEM. Biomédicaments en France, état des lieux 2004. Accessible sur [http://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/5\\_98.pdf](http://www.leem.org/sites/default/files/import/presse/dossiers/5_98.pdf), version actualisée 2005 sur <http://www.leem.org/sites/default/files/880.pdf>.
40. Cavazzana-Calvo M. Les biomédicaments. *Que sais-je ?*, Paris : PUF, 2011, 128 p.
41. Steffen L. Biomédicaments en France, état des lieux 2013. Accessible sur <http://www.leem.org/sites/default/files/V3%20biom%C3%A9dicament%202013%2023.09.13%20maj%2001.10.13.pdf>.
42. Legrain Y (rapporteur). Les biomédicaments : des opportunités à saisir pour l'industrie pharmaceutique. Rapport au Conseil économique, social et environnemental, juin 2009. Accessible sur <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/094000280/0000.pdf>.
43. Daguet A. Les biomédicaments, 2013. Édité par le LabEx MAbImprove. <http://www.youtube.com/watch?v=Gzk30keAywk>.
44. Terme M, Pernot S, Marcheteau E, et al. VEGFA-VEGFR pathway blockade inhibits tumor-induced regulatory T-cell proliferation in colorectal cancer. *Cancer Res* 2013 ; 73 : 539-49.
45. Chabannon C, Sabatier F, Rial-Sebag E, et al. Les unités de thérapie cellulaire à l'épreuve de la réglementation sur les médicaments de thérapie innovante. *Med Sci (Paris)* 2014 ; 5 : 576-83.

## TIRÉS À PART

H. Watier