

Les biomédicaments 1^{re} partie : cadre général

Manon Broutin et Hervé Watier

Les biomédicaments bouleversent l'arsenal thérapeutique. De plus en plus souvent produits par des cellules-usines génétiquement modifiées (OGM), cultivées en milieu confiné, ils peuvent compenser l'absence de protéines endogènes, ou agir à la manière de médicaments chimiques sur des cibles pharmacologiques. Qu'est-ce qu'un biomédicament ? Qu'est-ce qu'un bio-similaire ? Quels sont leurs usages ? Comment sont-ils produits ? C'était le sujet passionnant de la conférence inaugurale du congrès international d'Orléans-Tours du 13 juillet 2015. Cet article en deux parties abordera ces différents points.

Qu'est-ce qu'un biomédicament ?

Lorsque cette question est posée au grand public, comme le montre le micro-trottoir réalisé par le réseau de création et d'accompagnement pédagogiques (CANOPE) de l'Académie d'Orléans-Tours⁽¹⁾, les réponses sont très variables. Beaucoup ne connaissent pas ce mot, certains évoquent un médicament issu de l'agriculture biologique, tandis que d'autres associent ce terme à de la médecine douce. Il n'en est pourtant rien !

La définition légale du biomédicament, très ésothérique, est inscrite au Code de la Santé Publique sous le terme synonyme de « médicament biologique »⁽²⁾ (encadré 1). Biomédicament désigne plus simplement tout médicament dont la substance active est une **macromolécule thérapeutique produite par le vivant**. Il est important de prendre en compte tous les éléments de la définition, sans en omettre, et tout en évitant les confusions évoquées ci-dessus et reprises dans l'encadré 2.

► **Mots clés** : biomédicament, médicament biologique, biotechnologie, anticorps thérapeutique, biosimilaire

■ **Manon Broutin** : étudiante en pharmacie à l'Université François-Rabelais de Tours ; stagiaire au LabEx « MAbImprove »

■ **Hervé Watier** : professeur des Universités - Praticien Hospitalier en Immunologie, CHRU et Université de Tours, UMR CNRS 7292 ; coordinateur du LabEx « MAbImprove » et du programme « ARD 2020 Biomédicaments » de la Région Centre-Val de Loire

(1) à (9) : renvois à la bibliographie

Encadré 1 : définition du biomédicament selon le Code de la Santé Publique

« On entend par 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. »

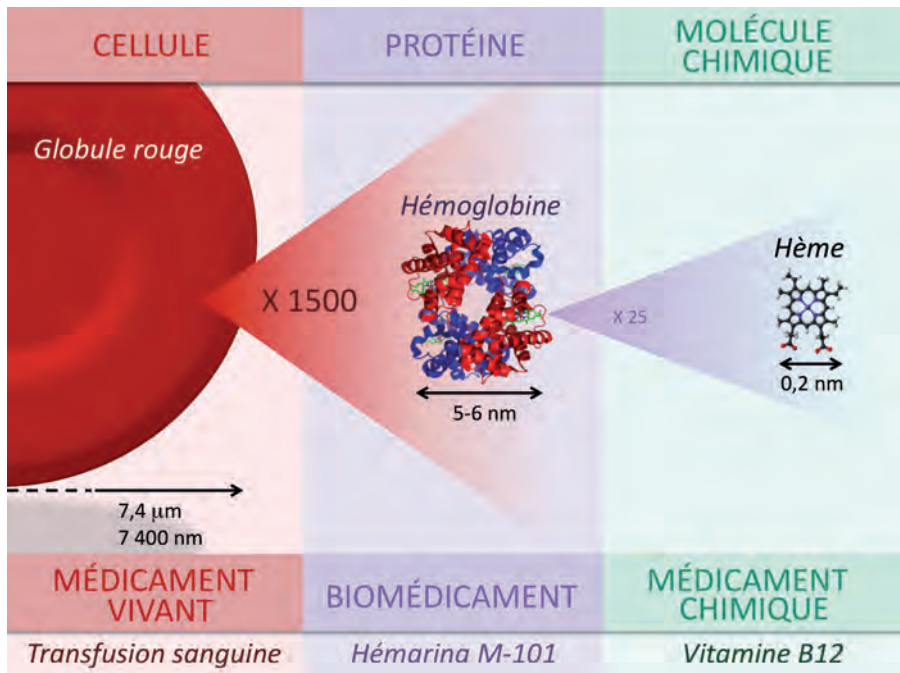
Article L5121-1 du Code de la santé publique
Texte extrait du site Légifrance en date du 04 janvier 2016

Macromolécule se dit d'une molécule complexe se distinguant des petites molécules chimiques par sa taille, jusqu'à 1000 fois supérieure. Souvent perçues par les chimistes comme des monstres, les macromolécules sont cependant plus petites que des nanoparticules !

Encadré 2 : confusions à éviter

- Associer le terme biomédicament à un médicament issu de l'agriculture biologique à cause de son préfixe « bio ».
- Assimiler le biomédicament à de la médecine douce. Les biomédicaments sont généralement des molécules très actives, potentiellement sources d'effets indésirables.
- Se restreindre au simple fait que le biomédicament est issu du vivant, puisque le vivant est aussi pourvoyeur de nombreuses molécules chimiques (aspirine retrouvée dans la reine-des-prés, pénicilline issue de moisissures, morphine extraite du pavot...), et de médicaments vivants (transfusions, greffes, vaccins constitués de germes atténués...).

Ni chimique, ni vivant, le biomédicament est en quelque sorte un intermédiaire entre le médicament chimique et le médicament vivant (figure 1).



1. Exemple pratique permettant de positionner le biomédicament par rapport au médicament vivant et au médicament chimique, en référence à une situation physiologique, celle du transport sanguin de l'oxygène.

Ce transport est assuré par le globule rouge, dont le diamètre est estimé à 7,4 μm . La pigmentation d'un globule rouge est due aux 200 à 300 millions de molécules d'hémoglobine qu'il contient. Chaque molécule d'hémoglobine mesure 5 à 6 nm, et comporte quatre chaînes polypeptidiques identiques (sur le schéma, deux sont représentées en rouge, et deux autres en bleu). A chacune de ces chaînes est associée une petite molécule d'hème de seulement 0,2 nm (en vert), qui capte l'oxygène. Ces trois niveaux (globule rouge/cellule ; hémoglobine/protéine ; hème/molécule chimique) permettent de positionner les trois catégories de médicaments :

- les globules rouges utilisés en transfusion sanguine sont un parfait exemple de thérapie par injection de cellules vivantes (médicament vivant).
- l'hémoglobine humaine ne peut être injectée (trop toxique), mais une hémoglobine de ver marin (*Hémarina M-101*) pourrait être employée comme transporteur d'oxygène. Cette protéine développée par la société Hémarina à Morlaix pourrait donc un jour être un biomédicament.
- l'hème non plus ne peut être administré. En revanche, des patients peuvent être traités par la vitamine B12, qui est une molécule chimique structurellement semblable à l'hème. Essentielle au fonctionnement du système nerveux central et à la synthèse de globules rouges, elle est administrée en cas de carence en vitamine B12.

Les biomédicaments sont en très grande majorité de nature protéique, étant essentiellement représentés par les vaccins non vivants, les anticorps thérapeutiques, les enzymes, les hormones protéiques, ainsi que les facteurs de croissance. Outre ces polymères d'acides aminés, dont certains comprennent également des sucres (glycoprotéines), les biomédicaments comprennent également les polymères complexes de sucres (héparines) et potentiellement des polymères d'acides nucléiques. Comme les protéines de notre alimentation, tous sont dégradés en fragments inactifs par les

enzymes du tube digestif, **rendant aujourd'hui obligatoire leur administration par voie injectable.**

Les premières générations de biomédicaments sont presque aussi vieilles que l'humanité. En effet, l'opothérapie (grec opos, suc et therapeia, traitement), ou l'administration à visée thérapeutique d'extraits d'organes d'origine animale, date de la plus haute antiquité. De son côté, la sérothérapie s'est répandue dès la fin du 19^e siècle (cf. partie II). Au milieu du 20^e siècle, l'insuline était par exemple extraite de pancréas de bœuf ou de porc. Mais depuis les années 1980, sa production est assurée par des « cellules-usines » génétiquement modifiées, cultivées en milieu confiné au sein de fermenteurs. L'industrie biopharmaceutique s'est délibérément orientée vers le développement de nombreux biomédicaments recombinants (issus d'ADN recombiné), mieux contrôlés, pour s'affranchir progressivement des biomédicaments issus de sources humaines et animales.

Aujourd'hui, un peu moins de 200 biomédicaments sont commercialisés en France⁽³⁾. Cependant porteurs de perspectives prometteuses, ils révolutionnent depuis une dizaine d'années le secteur pharmaceutique. Poussés par des efforts de recherche, plusieurs milliers de biomédicaments sont aujourd'hui en phase de développement à travers le monde⁽⁴⁾. Leur diversité et leur efficacité leur permet de lutter contre toutes sortes de maladies de gravité et de fréquence variables, affectant des patients de tous âges. Le temps de développement d'un biomédicament reste tout de même de dix ans en moyenne.

Employés depuis longtemps, et aujourd'hui en plein essor, ils restent méconnus du grand public. Comment l'expliquer ? Le terme de biomédicament n'est pas très prisé des médecins ou des entreprises pharmaceutiques. Il n'est apparu que très récemment, en 2004, lors d'une campagne de sensibilisation des pouvoirs publics organisée par le syndicat des entreprises du médicament en France (Leem). Le Leem s'alarmait alors du retard pris par la France dans le domaine de la bioproduction pharmaceutique. Il fallut attendre 2007 pour que la définition du médicament biologique soit introduite dans le CSP (encadré 1)⁽²⁾. En effet, la distinction de ce groupe de médicaments ne fut nécessaire qu'en réponse à l'arrivée des biosimilaires sur le marché.

Qu'est-ce qu'un biosimilaire ?

Avant de définir un biosimilaire, il est nécessaire de rappeler qu'un brevet permet de protéger une invention en accordant un monopole d'exploitation jusqu'à l'expiration de celui-ci (classiquement 20 ans). Autrement dit, les biosimilaires ne sont commercialisables qu'après l'extinction du brevet protégeant leur médicament de référence. L'arrivée de la concurrence fait dès lors baisser les prix, et rend plus accessibles les produits dans le domaine pharmaceutique comme ailleurs. D'autre part, tout médicament ne peut être commercialisé qu'après octroi d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), à l'issue d'une approbation des autorités compétentes (*European Medicines Agency* en Europe, *Food and Drug Administration* aux Etats-

Unis). Coûteuse pour les industriels, l'évaluation du nouveau médicament repose sur des tests (essais cliniques) qui visent à prouver son efficacité, sa qualité, ainsi que son innocuité envers le patient.

Les génériques sont les copies des médicaments chimiques : ils possèdent la même composition quantitative et qualitative en principe actif. Pour les biomédicaments, les copies sont appelées biosimilaires et ne sont pas encadrées par les mêmes textes législatifs. Ceci s'explique notamment par leurs procédés de fabrication et de contrôle plus complexes qui ne permettent pas d'obtenir une stricte identité moléculaire, mais seulement de s'en rapprocher fortement : on parle de similitude des substances actives. Le législateur a donc exigé une évaluation des biosimilaires selon un cahier des charges beaucoup plus strict que celui des génériques, incluant la réalisation d'essais cliniques. Il doit être prouvé que le biosimilaire sera aussi efficace et sûr que son biomédicament de référence avant qu'une AMM ne lui soit accordée. Son arrivée sur le marché a alors pour principal effet de faire baisser les coûts.

Quels sont les usages des biomédicaments ?

Une montée en puissance des biomédicaments, et plus particulièrement des anticorps thérapeutiques (cf. partie II) est observée depuis une dizaine d'années. En effet, l'arrivée de ces produits thérapeutiques a permis de soigner des maladies jusqu'alors inguérissables. L'ensemble des biomédicaments cible principalement les maladies infectieuses avec 30 %, les cancers et les maladies du sang avec 17 %, la coagulation avec 14 %, la rhumatologie avec 7 %, la diabétologie avec 5 % et les autres troubles hormonaux avec 4 % (source 2014⁽³⁾). Le développement de nouveaux biomédicaments est aujourd'hui très orienté vers le cancer et les maladies inflammatoires, avec des préoccupations croissantes pour les infections résistantes aux antibiotiques et les maladies orphelines.

Couvrant un arsenal thérapeutique très large, ils sont souvent classés en fonction de leur activité thérapeutique.

Les biomédicaments substitutifs

Ils concourent à la correction d'insuffisances ; leur classe comporte essentiellement les vaccins, les interférons, les héparines, et les anticorps thérapeutiques. Ces derniers sont en plein essor, et représentaient déjà 17 % des 173 biomédicaments commercialisés en France en 2014⁽³⁾ (cf. partie II). Les biomédicaments substitutifs tels que l'insuline, l'hormone de croissance (GH), l'érythropoïétine (EPO), le facteur VIII de la coagulation, et l' α -glucosidase, sont majoritairement des traitements chroniques, pouvant être administrés tout au long de la vie des patients.

Les biomédicaments modificateurs

Ils modifient la physiologie par diverses actions neutralisantes, agonistes ou antagonistes ou en déclenchant des réactions immunitaires (figure 2).

	Biomédicaments substitutifs	Biomédicaments modificateurs	Biomédicaments commercialisés en France en 2014 (%)
Vaccins	/	Anatoxines, vaccins polyosidiques, vaccin hépatite B,...	35
Hormones	Insulines, hormone de croissance,...	FSH, LH	15
Coagulation et protéines plasmatiques	α 1-antitrypsine, facteur VIII humain, ...	Héparines, streptokinase, activateurs humains du plasminogène,...	4
Facteurs de croissance	Erythropoïétine, G-CSF...	Interféron- α , interféron- β ,...	15
Enzymes	Lipase pancréatique porcine, α -glucosidase acide,...	L-asparaginase d' <i>E. coli</i> , urate oxydase,...	8
Ig, anticorps et protéines de fusion à portion Fc	Ig humaines polyvalentes, Facteur VIII-Fc	Ig humaines antitétaniques, anticorps recombinants, protéines de fusion Fc,...	17

Anticorps thérapeutiques

2. Classification des biomédicaments(2), (5)

Les biomédicaments révolutionnent aussi la prise en charge de nombreux malades⁽⁶⁾. Acteur principal des thérapies ciblées, il s'inscrit au cœur d'une révolution médicale, orientée vers la médecine personnalisée. Désormais, le médecin ne traite plus une maladie, mais c'est tout une équipe soignante qui prend en charge un patient. De fait, l'arrivée de ces médicaments injectables a engendré un besoin d'éducation thérapeutique des patients, pour les aider à prendre en charge leur maladie et leur traitement afin d'améliorer leur qualité de vie. Les patients diabétiques par exemple, traités quotidiennement par des injections d'insuline, doivent apprendre à suivre leur glycémie en cours de journée tout en adaptant les doses d'insuline à injecter. Pour leur sécurité et leur bien-être, ces patients doivent apprendre à réagir en cas d'hypoglycémie ou d'hyperglycémie. Se développent ainsi de nouvelles approches de soin et donc de nouvelles missions pour les professionnels de santé.

Comment se déroule la production d'un biomédicament ?

Issus du vivant, ils peuvent être extraits d'organismes ou produits par des cellules *in vitro*. Relativement rares, les biomédicaments naturels sont extraits d'organismes non génétiquement modifiés. En réalité, la plupart des biomédicaments sont

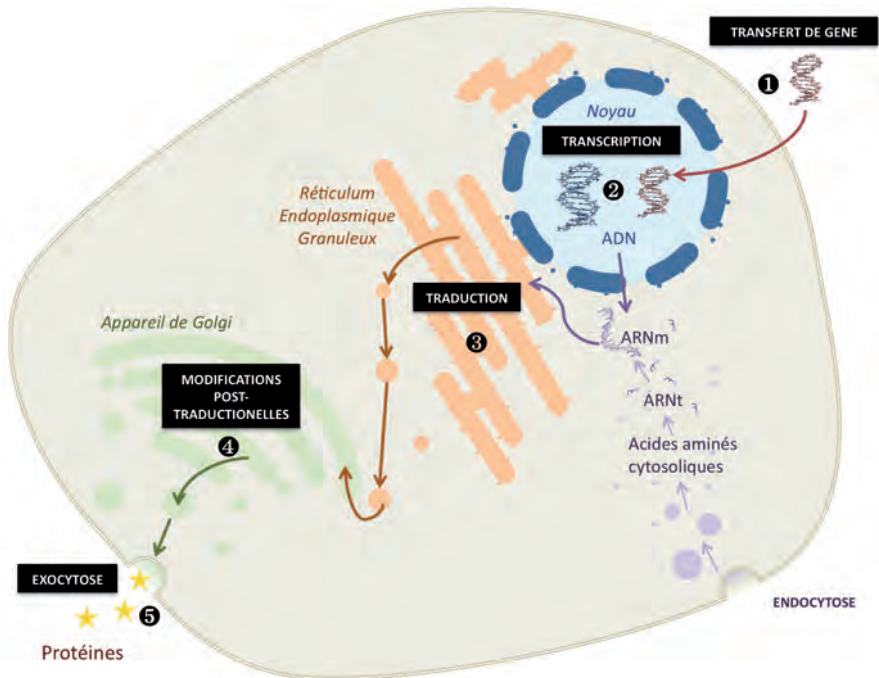
recombinants, et nécessitent une étape de modification génétique de la cellule ou de l'organisme producteur. Environ 60 % de ces derniers sont produits à partir de cellules animales confinées au sein de fermenteurs, également appelés bioréacteurs ; 30 % proviennent de levures (*Saccharomyces cerevisiae*) et de bactéries (*Escherichia coli*) recombinantes ; les 10% restants⁽⁷⁾ proviennent du « pharming », c'est-à-dire de l'extraction à partir d'animaux (lait de lapine, lait de chèvre, œufs de poules⁽⁸⁾...) voire de plantes génétiquement modifiés.

Parmi les multiples systèmes d'expression de biomédicaments connus, le choix s'établit en fonction de la nature du produit souhaité (figure 3). Même si les cellules animales sont les seules à fournir une glycosylation et un repliement protéique sophistiqués, les levures et bactéries restent une alternative simple et peu coûteuse, particulièrement adaptée à la production de petites protéines non glycosylées. Ainsi, les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) seront adaptées à la production d'anticorps thérapeutiques car elles ajoutent des motifs de glycosylation proches de ceux qui sont normalement apportés par les cellules humaines, alors qu'une bactérie comme *Escherichia coli* suffira à produire de l'insuline, sans aucun motif de glycosylation. De loin la plus courante, la bioproduction à partir de cellules eucaryotes génétiquement modifiées sera la seule détaillée dans cet article. Elle repose sur la conception d'une « cellule-usine », chargée de la production du futur biomédicament (figure 4).

	CELLULE DE MAMMIFÈRE	LEVURE	BACTÉRIE	CELLULE VÉGÉTALE / PLANTE	ANIMAL
GLYCOSYLATION	Vert	Orange	Rouge	Orange	Vert
REPLIEMENT	Vert	Orange	Rouge	Orange	Vert
RENDEMENT	Rouge	Vert	Vert	Vert	Vert
DIFFICULTÉS DE PRODUCTION	Orange	Vert	Vert	Rouge	Rouge
RISQUE MICROBIOLOGIQUE VIRAL	Rouge	Vert	Rouge	Vert	Rouge
PRIX	Rouge	Vert	Vert	Vert	Orange
FACILITÉ DE CONFINEMENT	Vert	Vert	Vert	Rouge	Rouge

3. Évaluation des Systèmes d'expression des biomédicaments⁽⁹⁾.

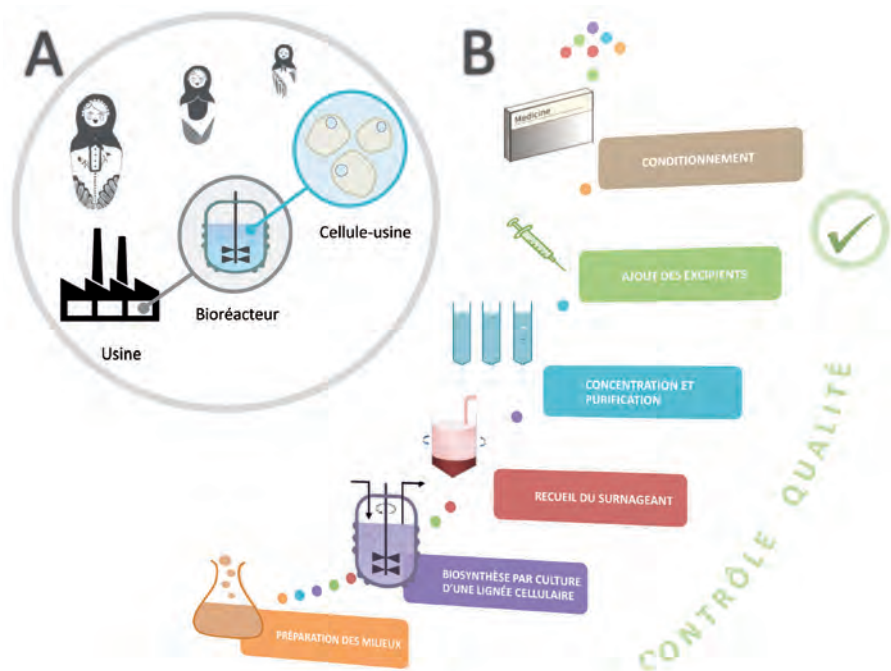
La couleur représente la nature favorable (vert), intermédiaire (orange), ou défavorable (rouge) concernant les 7 propriétés caractérisant les systèmes d'expression. Seules les cellules eucaryotes (y compris les levures) permettent un repliement protéique et une glycosylation complexes. Le prix résulte évidemment du rendement, de la facilité à purifier la protéine d'intérêt et des contraintes afin de limiter le risque microbiologique. En effet, un risque de contamination microbiologique, qu'il soit de nature bactérienne (endotoxines), ou virale (présence éventuelle de virus endogènes), nécessitera un procédé de purification plus ou moins complexe et coûteux. Le confinement des cultures d'organismes génétiquement modifiés est obligatoire afin de supprimer le risque de contamination de l'environnement. Il est plus difficile à mettre en place dès lors qu'il s'agit de plantes ou d'animaux.



4. Conception simplifiée d'une cellule-usine.

L'acide désoxyribonucléique (ADN) codant le principe actif est préparé par des techniques de biologie moléculaire. L'ADN, sous forme de plasmide, est transféré au sein de la cellule par transfection ❶. Il s'intègre dans l'ADN au sein du noyau, le plus souvent en de multiples copies. Une étape de sélection (clonage cellulaire) permet ensuite d'isoler un clone de cellules ayant intégré de multiples copies du gène, dans des régions où ces ADN sont abondamment transcrits en acide ribonucléique messager (ARNm) par la machinerie cellulaire ❷. Simultanément, les acides aminés cytoplasmiques sont activés par leur ARN de transfert (ARNt). Puis l'ARNm nouvellement formé quitte le noyau pour être traduit en protéines : les ARNm sont lus par des ribosomes associés au réticulum endoplasmique granuleux, qui assemblent séquentiellement les acides aminés activés ❸. Les protéines encore immatures sont repliées dans le réticulum endoplasmique pour obtenir leur forme tridimensionnelle ainsi que des premiers motifs de glycosylation. Elles sont ensuite transportées dans des vésicules vers l'appareil de Golgi, où se termine leur maturation par ajout et modification de groupes biochimiques spécifiques ❹. Enfin, les protéines fonctionnelles sont sécrétées hors de la cellule par exocytose ❺. Chez les procaryotes, la transcription et la traduction se déroulent dans le cytoplasme, où elles peuvent être simultanées. Dépourvues de réticulum endoplasmique et de Golgi, les cellules procaryotes n'assurent ni un repliement, ni une glycosylation des protéines.

Après multiplication à petite échelle de la souche sélectionnée, le fabricant doit étendre ses volumes de culture dans de grands fermenteurs, dont la capacité avoisine parfois les 25 000 L. Certaines usines sont en effet tenues d'assurer d'immenses volumes de production en réponse à une demande mondiale grandissante.



5. Production industrielle d'un biomédicament

Par analogie aux poupées russes, on peut assimiler une usine de bioproduction à un emboîtement d'au moins trois échelles de chaîne de production : le site de production biopharmaceutique, le bioréacteur, et la cellule-usine (5-A). Autrement dit, les cellules-usines sont cultivées dans des bioréacteurs, eux-mêmes inclus dans la chaîne de production d'une usine. Cette chaîne de production commence par l'alimentation (5-B) du bioréacteur en milieu de culture stérile. Un échantillon de la lignée cellulaire de référence est introduit dans le bioréacteur, à 37 °C et sous agitation permanente, avec alimentation continue en flux par le milieu de culture enrichi en CO₂. Une étroite surveillance de la multiplication cellulaire et de la production de la protéine d'intérêt en cours de bioproduction est requise. Les conditions de culture (pH, agitation, apport en O₂ et CO₂, température, composition du milieu) sont constamment adaptées grâce à de nombreuses sondes associées à un système de gestion informatisé. En fin de biosynthèse, la protéine d'intérêt est concentrée (étape importante d'inactivation virale), puis purifiée. Dès lors, l'incorporation des excipients (phase galénique) est organisée pour conserver voire améliorer les propriétés de la protéine thérapeutique, comme par exemple limiter les douleurs lors de l'injection. Enfin, le conditionnement du médicament injectable se fait en deux étapes : la mise en flacon ou seringue, puis l'ajout de l'emballage final accompagné de sa notice. De nombreux contrôles seront encore nécessaires pour garantir la qualité, l'efficacité, et la sûreté du biomédicament jusqu'à son administration.

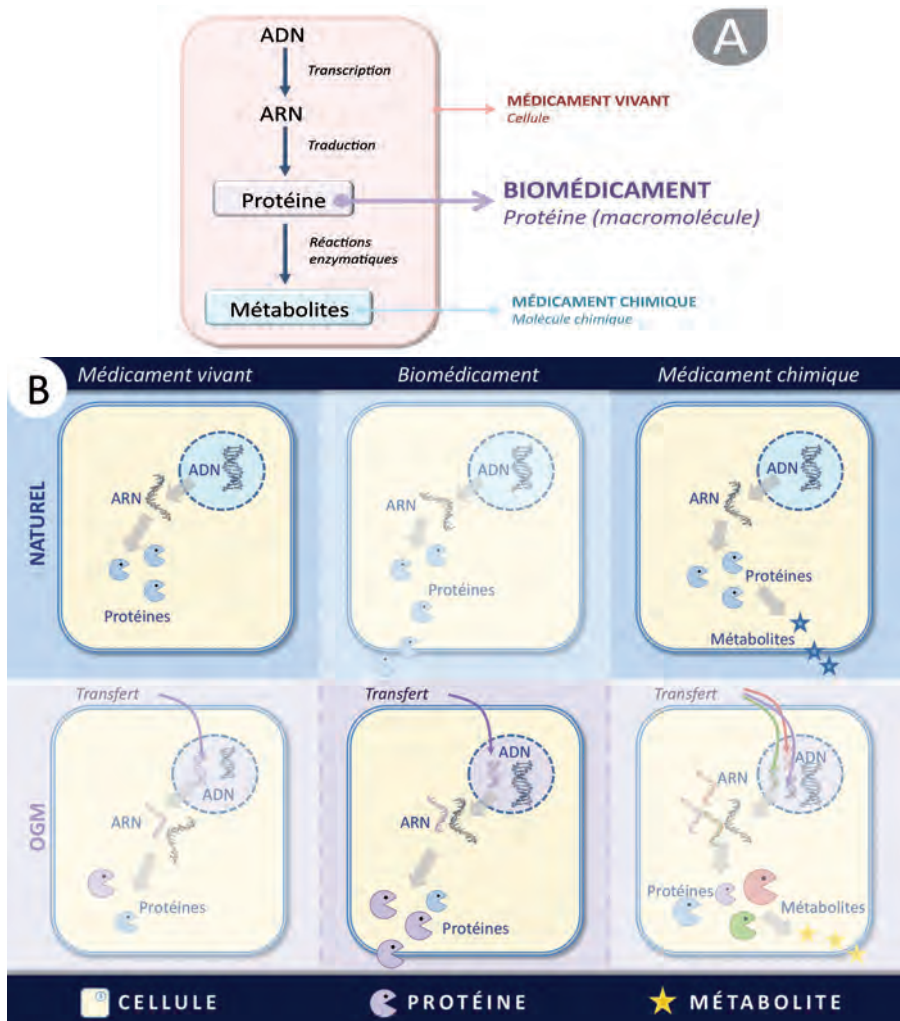
La chaîne de production inclut plusieurs étapes critiques, pouvant influencer la structure tridimensionnelle du biomédicament chaque fois qu'un nouveau lot est produit. Les processus, tout comme les sources de matières premières et les paramètres critiques varient selon les fabricants. Un même biomédicament (même séquence d'ADN codant) fabriqué dans deux bioréacteurs différents sera forcément légèrement différent. Il en découle des contrôles renforcés pour limiter les variations de lot à lot chez un même fabricant et une législation particulière des biosimilaires par rapport aux génériques.

Malgré des coûts de développement importants, le biomédicament est un produit à forte valeur ajoutée qui intéresse beaucoup les industriels. Ils représentent aujourd'hui plus de 50 % des médicaments développés par les grandes entreprises pharmaceutiques. Cet essor est principalement dû au développement de nombreux anticorps thérapeutiques (cf. partie II). L'arrivée des biosimilaires sur le marché bouleverse les entreprises biopharmaceutiques, qui doivent rivaliser d'ingéniosité et de technologies afin de réduire leurs coûts de fabrication. Les industriels sont confrontés aux changements de la réglementation associée, ainsi qu'à une nécessité d'adaptation de leur mode de fonctionnement et de leurs outils de production.

La bioproduction ne concerne pas seulement les biomédicaments (figure 6). En effet, les entreprises qui cherchent à développer des médicaments vivants (cellules) tendent vers une production en masse de cellules à usage thérapeutique, éventuellement après les avoir modifiées génétiquement. Ces cellules sont destinées à sortir de leur confinement en bioréacteur pour être administrées, ce qui soulève d'évidents problèmes de sécurité. Par ailleurs, bien que la plupart des médicaments chimiques soient produits par synthèse, certains sont trop complexes pour être synthétisés et doivent être extraits d'organismes (végétaux, levures...). L'accès aux ressources naturelles peut toutefois poser des problèmes d'approvisionnement, contraignant une nouvelle fois à se tourner vers des cellules-usines modifiées génétiquement. La bioproduction promet également des alternatives plus efficaces et moins coûteuses que les méthodes chimiques traditionnelles, telle que la synthèse d'hydrocortisone. Dans ce cas, l'hydrocortisone n'est pas un biomédicament dont le principe actif serait directement codé par un ADN transféré : les ADN transférés à la cellule-usine codent des enzymes s'intégrant aux voies métaboliques de la cellule-usine, afin que cette dernière produise le métabolite d'intérêt (petite molécule chimique) dans le surnageant de culture.

Outre son coût, l'organisation d'une usine de bioproduction diffère radicalement de celui d'une usine de production chimique, de même que les compétences qui sont requises. Aux chimistes doivent désormais s'adjoindre dans les compagnies pharmaceutiques des spécialistes en biologie moléculaire, en biologie cellulaire, et en biochimie. L'extraordinaire développement des biomédicaments est donc un énorme défi en termes d'investissement, mais aussi de formation et d'emploi. En effet, de nouveaux métiers émergent actuellement pour contribuer à la découverte, à la production, et à la réglementation des biomédicaments. A travers le monde, ils engendrent plus de 810 000 emplois directs, soit environ 3,4 millions d'emplois totaux en 2015⁽⁴⁾. C'est donc toute l'industrie pharmaceutique qui connaît actuellement une révolution.

Chimique, ou biologique, le médicament sera toujours développé dans la perspective d'un meilleur rapport bénéfice/risque pour le patient. Loin de remplacer le médicament chimique, le biomédicament vient compléter l'arsenal thérapeutique actuel pour une meilleure prise en charge des patients. Les chimistes et biologistes travaillent déjà ensemble pour concevoir des médicaments associant les plus hautes technologies, dans le but de trouver de nouvelles thérapies (cf. anticorps couplés à des molécules chimiques dans la partie II).



6. Positionnement du biomédicament par rapport au médicament vivant et au médicament chimique en fonction de l'objet de la bioproduction.

Une représentation schématique des modes de production des médicaments vivants, des biomédicaments et des médicaments chimiques issus du vivant (6-A) permet de présenter sous un autre angle des notions déjà vues dans la figure 1. Les biomédicaments (macromolécules produites par le vivant) sont à distinguer des médicaments chimiques (métabolites), et des médicaments vivants (cellules). La figure (6-B), permet en plus de différencier les origines naturelles et génétiquement modifiées pour chaque type de médicament. Les zones plus pâles font référence aux alternatives de production les moins employées. Les médicaments vivants sont souvent directement issus du vivant (transfusion sanguine), et rarement génétiquement modifiés en raison des problèmes de sécurité (dispersion dans l'environnement, maîtrise du devenir dans l'organisme d'un patient d'une cellule génétiquement reprogrammée,...). Les biomédicaments sont la plupart du temps recombinants, alors que les médicaments chimiques extraits directement du vivant le sont le plus souvent d'organismes naturels. Quand ces derniers sont produits par des cellules-usines, ce qui est encore rare car complexe à réaliser, les ADN transférés codent des enzymes qui s'intègrent aux voies métaboliques de la cellule pour produire un métabolite souhaité.

Bibliographie / sitographie

1. *Les biomédicaments, une révolution trop silencieuse* - Webdoc de Canopé, sur :
<http://www.cndp.fr/crdp-orleans-tours/le-biomedicament/>
2. *Code de la santé publique - Article L5121-1*, sur :
<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?cidTexte=LEGITEXT000006072665&idArticle=LEGIARTI000006689870&dateTexte=&categorieLien=cid>
3. **BERNARD J. & LEEM.** - *Biomédicaments en France, état des lieux 2014*, 2014, sur :
www.leem.org/sites/default/files/Biom%C3%A9dicaments-etat-des-lieux-2014.pdf
4. *Pharmaceutical research and manufacturers of America (PhRMA). Industry Profile 2015*, 2015, sur :
<http://www.phrma.org/profiles-reports>
5. **WATIER H.** - *Biothérapies, immunothérapies, thérapies ciblées, biomédicaments...: De quoi faut-il parler ?* - médecine/sciences 30, 567–575, 2014
6. **LabEx MabImprove** - *Les biomédicaments* - 2013, sur :
<https://www.youtube.com/watch?v=GZk30keAywk>
7. **CAVAZZANA-CALVO M. & DEBIAIS D.** - *Les biomédicaments* - Presses Universitaires de France, 2011
8. **LOUME L.** - *Des poules transgéniques qui produisent des médicaments* - Sciences et avenir, 2015, sur :
<http://www.sciencesetavenir.fr/sante/20151216.OBS1487/des-poules-transgeniques-qui-produisent-des-medicaments.html>
9. **LEVACHER E.** & groupement d'auteurs des Industries Pharmaceutiques & Biotechnologiques. - *Bio 3. - BioTechnologies, BioProduction, BioMédicaments* - IMT, 2010

