



HAL
open science

Qu'est-ce qu'un biomédicament en rhumatologie en 2013 ? Étude épistémologique

Myriam Muslmani Renard

► **To cite this version:**

Myriam Muslmani Renard. Qu'est-ce qu'un biomédicament en rhumatologie en 2013 ? Étude épistémologique. Médecine humaine et pathologie. 2013. dumas-00871349

HAL Id: dumas-00871349

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-00871349>

Submitted on 9 Oct 2013

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SICD1 de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année 2013

Thèse présentée pour l'obtention du doctorat en
médecine diplôme d'état

« Qu'est-ce qu'un biomédicament en rhumatologie en

2013?

Etude épistémologique»

De Mme MUSLMANI Myriam épouse RENARD
Née le 17 /07/1985 à Beaumont (63)

Thèse soutenue publiquement a la faculté de médecine de Grenoble*
Le : 25 septembre 2013

Devant le jury composé de

- Pr Juvin Robert (Président du jury)
- Pr Gaudin Philippe
- Dr Allenet Benoit
- Dr Baro Patrice

*La Faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

« QU'EST-CE QU'UN BIOMEDICAMENT EN
RHUMATOLOGIE EN 2013 ?
ETUDE EPISTEMOLOGIQUE »

REMERCIEMENTS

En premier lieu, je remercie vivement les multiples rencontres professionnelles qui ont permis ce travail :

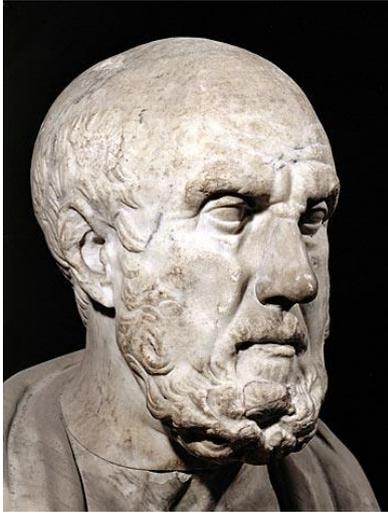
- Pr Juvin, qui m'a proposé ce sujet et l'a soutenu jusqu'au bout malgré les difficultés liées à son originalité. Je le remercie pour ses enseignements riches d'humanité, aussi bien envers les patients, les étudiants que le personnel soignant. Nous regretterons bientôt son sens clinique inégalé.
- Pr Gaudin, qui arrive à enseigner une rhumatologie de haut vol dans la bonne humeur générale.
- Pr Baro, qui accueille à bras ouverts les étudiants de tous horizons, et qui a été d'un grand soutien pour ce mémoire
- Dr Allenet pour avoir accepté de juger ce sujet atypique
- Tous les enseignants du master 2 de Lyon qui diffusent leurs savoirs encyclopédiques avec patience (indulgence même !) et passion

Je remercie mes collègues de l'hôpital Reine Hortense pour m'avoir accueillie chaleureusement. Merci aussi à Joseph, Alexandra, Anne, Antoine, Clémentine, Mathieu, Elodie, Delphine, Anne-Laure et les autres : pour ces belles années d'internat ensemble et pour la suite.

A mon mari Franck, pour m'avoir soutenue et aidée constamment dans ce travail et dans bien d'autres choses. A mon fils Nael, sans qui la rédaction de cette thèse aurait été tellement plus rapide, mais tellement moins agréable. A mes parents et ma sœur, ma famille et belle-famille pour leur amour et leur soutien.

A ma copine Fanny, qui saura aussi, j'en suis sûre, concilier bientôt thèse et bébé. A mes amis, Fabien, Elsa, Vincent, Marlène, Thibaut, Sophie, Jérôme, Aurélie, Florian, Sophie, Albert, et tous les autres, pour les évasions (en montagne notamment) quand mon cerveau surchauffait. Mais aussi, à La Corse, Perdue, Hélène et les deux Paulines, sans qui l'ECN aurait été nettement moins drôle.

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE, Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

RESUME ET MOTS CLES

Les biothérapies prennent une place croissante en rhumatologie, mais sont paradoxalement mal connues du grand public. Ce travail réalise l'étude épistémologique de cette classe : son origine, ses mécanismes et modèles, son unité et son unicité.

Il s'attarde sur le choix étymologique du préfixe « bios ». A la fois réductionniste, et infiniment poétique, il est pourvoyeur d'un imaginaire qu'il faut connaître pour comprendre les représentations des patients mais aussi la législation en cours. La variabilité intrinsèque du vivant entraîne une distinction entre biosimilaire et générique. Comment alors concilier cette particularité législative avec le dogme de la non-brevetabilité du vivant ?

De plus, ces thérapeutiques se basent sur le modèle immunologique du soi et du non-soi, dans la lignée du *soi* philosophique et psychanalytique du XXème siècle. Il permet de décrire l'identité biologique avec plus de subjectivité et de temporalité que l'identité génétique. Comment alors concevoir maladies auto-immunes et thérapeutiques immunomodulatrices ? Comment aider le patient à distinguer soi, identité biologique et individu ?

Enfin, leur application se fait selon les principes de l'*Evidence Based Medicine*. Cet outil puissant a permis une grande amélioration médicale. Mais la connaissance de ses limites est importante. La médecine est une science humaine. En niant l'importance de l'expérience, le relationnel, la subjectivité, on réduit le médecin à un ordinateur. Les *guidelines* ne doivent pas décharger le praticien de son pouvoir décisionnel.

Ce travail aide à comprendre la naissance d'une classe thérapeutique et souhaite susciter la réflexion de chaque lecteur sur sa propre pratique médicale.

Mots-clés : épistémologie, biothérapie, pharmacologie

TITTLE ABSTRACT, KEY WORDS

Biologic agents are increasingly used in rheumatology. However, they are not well known by general public. This work is about epistemology of biologics: understanding theirs origins, mechanisms and models, their unity and uniqueness.

We first consider the prefix « bios » which is both reductionist and incredibly poetic. But it mainly belongs to the vocabulary of imagination. Physicians must keep that in mind to understand the fears of their patients and legislation. The variability in living things explains the distinction between biosimilars and generic drugs. How to make compatible these definitions and the fact that living organisms are unpatentable?

Moreover, biologics are based on the model of « Self and not-self ». This model is derived from the philosophical and psychoanalytic « self » of the XXth century. This self enables us to describe biological identity with more subjectivity and temporality than genetic identity. Thus, how to conceive autoimmune diseases and immunomodulation? How to help patients distinguish between the self, biological identity and the individual?

At last, they are used according to principles of Evidence Based Medicine. This powerful tool has enabled great improvements. But we must know its limits. Medicine is a social science. Without experience, relational, subjectivity, doctor is reduced to a computer. Guidelines should not exonerate practitioner from his decision-making.

This work helps to understand the origins of a therapeutic class, and invites the reader to reflect on his own medical practice.

Key words : epistemology, biological agents, pharmacology

SOMMAIRE

I.	INTRODUCTION :	9
II.	QU'EST-CE QU'UNE BIOTHERAPIE. EPISTEMOLOGIE	14
A.	DEFINITION, ETYMOLOGIE	14
B.	ORIGINES	26
C.	PARTICULARITES DE PRESCRIPTION	33
D.	ADMINISTRATION.....	36
E.	PARTICULARITE DE LA PRODUCTION, COMMERCIALISATION	36
F.	LES BIOSIMILAIRES : DEFINITION DES BIOSIMILAIRES, LEGISLATION	44
G.	TRANSITION :	46
III.	PROBLEME EPISTEMOLOGIQUE : LE MODELE DU SOI/NON-SOI ET LA QUESTION DE L'INDIVIDU, APPLIQUES AUX BIOTHERAPIES	48
A.	MODELE DU SOI : « LA METAPHORE DU SOI ET LE TABOU DE L'AUTO-IMMUNITE »	49
B.	LIMITE DU MODELE :	56
C.	MODIFIER LE SOI, MAIS AUSSI MODIFIER LE VIVANT	62
D.	LA QUESTION DES BIOSIMILAIRES ET LA BREVETABILITE DU VIVANT.....	66
IV.	APPLICATION PRATIQUE : UN NOUVEAU MODELE DE MEDECINE ET ETHIQUE CLINIQUE 70	
A.	NOUVEAU MODELE DE STANDARDISATION : RECOMMANDATION, <i>GUIDELINES</i> , SCORES CLINIQUES ET ENCADREMENT.	71
B.	DANS LE PROLONGEMENT : L'ANTHROPOTECHNIE.....	80
V.	CONCLUSION :	83
VI.	REFERENCES	91
VII.	ANNEXE : TABLEAU DES MOLECULES UTILISEES EN RHUMATOLOGIE :	96
VIII.	TABLE DES MATIERES	98

I. Introduction :

Les biothérapies ont ouvert de nouvelles perspectives dans le traitement des maladies auto-immunes en rhumatologie, et les attentes sont fortes. Ces molécules sont apparues depuis les années 1990, issues de biotechnologies. Elles sont utilisées comme modulatrice du système immunitaire dans les maladies auto-immunes telles que la polyarthrite rhumatoïde, la spondylarthrite, le psoriasis, le lupus. Initialement elles étaient réservées aux échecs des traitements traditionnels, mais elles peuvent désormais être prescrites en première intention, ou en association de manière très précoce. En effet, les premiers résultats sont très encourageants, et le recul de treize ans pour la première biothérapie utilisée en France en immunorhumatologie semble rassurant. On compte désormais onze biothérapies à disposition du rhumatologue (annexe), et un grand nombre de molécules sont en cours de développement. D'un point de vue économique, c'est aussi une ressource nouvelle particulièrement prometteuse pour l'industrie pharmaceutique(1,2).

Ce travail se base sur un travail de master 2 de sciences humaines et sociales, mention philosophie (3). Celui-ci a mis en évidence lors d'entretiens auprès de rhumatologues prescripteurs, que, malgré cette large utilisation, il persiste une difficulté à donner une définition précise des biothérapies. Quelles sont-elles ? Pourquoi ce statut d'exception ? Qu'est-ce qu'elles changent dans nos pratiques ? Lors des entretiens du master, certains praticiens ont cité la définition de

l'Encyclopédie médico-chirurgicale, décrivant les biothérapies comme « *une famille de traitements que seule la vie peut fabriquer* »(4). Le terme de vie n'est cependant pas plus univoque que le préfixe « bios ». Que répondre alors aux patients soucieux de connaître l'origine et la particularité des biothérapies ? Quel est ce « vivant » dont on parle ? Quel imaginaire génère-t-il ? Si ce fameux « vivant » contenu dans le préfixe *bios* est-il à l'origine du statut « de médicaments d'exception », quelle différence y-a-t-il avec l'insuline ou les autres molécules issues du vivant (immunoglobulines polyvalentes, dérivés du sang ou des tissus...)? Pourquoi le législateur leur a-t-il attribué cet état ? Est-ce un statut temporaire malgré les quinze années de recul ? Qu'est-ce que cela change dans nos pratiques soignantes ?

Ce travail de thèse de médecine, réalisé en parallèle d'un travail de master 2 de sciences humaines (3), a été élaboré conjointement avec la faculté de philosophie de Lyon 3 afin de réfléchir à l'épistémologie des biothérapies. L'épistémologie est la branche de la philosophie qui étudie les sciences, leurs origines, leurs organisations. Elle cherche à définir les sciences, et se base sur une étude systématique pour lever les obstacles à la connaissance. Dans *La formation de l'esprit scientifique* en 1938(5), le philosophe Gaston Bachelard expose plusieurs obstacles épistémologiques, qui conduisent l'esprit du chercheur à mal interpréter des faits et à commettre des erreurs dans le domaine des sciences. En résumant les biothérapies par les molécules créées par le vivant, nous pouvons nous demander si nous ne commentons pas l'erreur commune de croire que l'on a expliqué un phénomène en

le nommant. De même, a-t-on expliqué les phénomènes d'immunité sous-jacents en définissant l'immunité par la science du soi et du non-soi ? Ce travail apporte aussi un autre regard sur les interrogations ou craintes soulevées par les patients. De plus en plus de travaux en rhumatologie s'intéressent aux peurs, et ressentis du patient, notamment dans le cadre de l'éducation thérapeutique. Il est important d'aller à la source des représentations, parfois négatives, des médicaments, pour pouvoir ensuite travailler dessus.

Dans un premier temps, nous approfondirons grâce à une étude épistémologique les différents éléments qui définissent cette classe thérapeutique : vocabulaire, origine, prescription, coût et perspectives. Nous chercherons à cerner le caractère exceptionnel des biothérapies. Qu'est-ce qui en fait une classe à part entière, c'est-à-dire leur unité, et qu'est-ce qui les rend originales par rapport aux autres, c'est-à-dire leur unicité ? Nous serons amenés à réfléchir à ce préfixe du vivant. D'où vient ce préfixe, pourquoi ce choix ? Quelles conséquences a-t-il dans l'application de ces technologies ? Est-ce que l'utilisation du vivant est originale en médecine ? Nous verrons finalement que ce n'est pas l'utilisation du vivant en tant que tel qui confère un statut particulier à ces molécules, mais l'utilisation inédite de ce vivant, qui souhaite modifier notre propre système biologique. Il ne s'agit pas de remplacer comme pour une valve porcine, ou de suppléer, comme pour la transfusion de sang, mais de modifier notre biologie via l'utilisation d'une autre molécule biologique.

Dans une seconde partie nous approfondirons ce modèle immunitaire qui sous-tend les biothérapies : le modèle du « soi et du non-soi ». Dans les maladies auto-immunes, c'est le *soi* qui est malade, et qui crée des anticorps *anti-soi*. Et c'est ce *soi malade* que va combattre, leurrer, ou remplacer les biothérapies, utilisant des *chimères*. C'est donc l'identité biologique au sens propre du terme qui est altérée par la maladie et c'est sur celle-ci que vont agir les biothérapies. Mais c'est là aussi un imaginaire riche qui se rattache. Dans cette seconde partie, nous chercherons alors à comprendre ce modèle immunologique, son origine, et nous demanderons s'il est réellement adapté aux biothérapies et à l'utilisation que l'on en fait. Nous rappellerons d'abord brièvement les découvertes récentes de l'immunologie jusqu'à la modélisation par la théorie du « soi et du non-soi ». Ce titre de « la science du soi et du non-soi » (6) énoncé par Burnet en 1960 semble avoir clos les intenses débats entre immunologistes du début du XXème siècle. Mais quelles en sont ces limites ? Si l'on conçoit le soi comme identité biologique de l'individu, peut-on le considérer comme agressif vis-à-vis de lui-même ? Comment représenter l'individu biologique dans le cadre des maladies auto-immunes ? Peut-on concevoir que l'on soigne le soi en le modifiant ? Comment définir les chimères ? Cette seconde partie nous permettra de comprendre la relativité d'un modèle, son caractère temporel et contextuel. Nous verrons qu'il est d'ailleurs critiqué par les scientifiques, mais demeure la référence en raison de nombreuses fonctions représentatives, philosophiques, didactiques. Nous présenterons alors un approfondissement de ce modèle par Thomas Pradeu qui propose un modèle du soi plus hétérogène, ouvert vers l'extérieur dans l'objectif d'une continuité de l'individu. .

On peut désormais concevoir la maladie comme faisant partie intégrante de l'histoire de l'individu et d'un soi ouvert et hétérogène. Les biothérapies répondraient alors parfaitement à un concept nouveau et seraient alors intellectuellement une réponse logique à ces maladies.

Enfin, nous intégrerons ces remarques dans nos pratiques médicales. Nous concluons ce travail par une troisième partie qui cherchera à comprendre ce que cette classe biologique a changé dans nos prescriptions. Cette nouvelle façon de concevoir la médecine trouverait alors de nouveaux modes de validation, par la médecine factuelle. Nous en décrivons les mécanismes et origine pour en comprendre les limites et ainsi appréhender les écueils. Enfin, elle trouverait son prolongement par une représentation mécanique du corps où les biotechnologies permettraient de changer chaque pièce défailante. Cette concordance parfaite des biothérapies à une nouvelle logique médicale a heureusement été confirmée par de bons résultats cliniques. Cependant l'adhésion au modèle rend d'autant plus difficilement compréhensibles les échecs voire les réactions paradoxales aux biothérapies, ou les résultats de médecine parallèle.

II. Qu'est-ce qu'une biothérapie. Epistémologie

A. Définition, étymologie

1. Définition : biotechnologie, biothérapie, biomédicament

a) La Biotechnologie

Le terme de « biotechnologie » tel qu'il est utilisé dans son sens actuel, est apparu dans les années 1980. L'Organisation de Coopération et Développement Economique (OCDE) la définit alors comme « l'application des principes scientifiques et de l'ingénierie à la transformation de matériaux par des agents biologiques pour produire des savoirs, des biens et des services ».

Les organismes vivants utilisés concernent aussi bien des bactéries, cellules ou systèmes biologiques végétaux, animaux ou humains.

Les domaines d'application sont vastes :

- Biotechnologie médicale, dite « biotechnologie rouge » à visée thérapeutique ou diagnostic.
- Production d'énergie par des biomatériaux
- Agro-alimentaire (stabilisants, sucrants, gélifiants, OGM...)

- Production industrielle dans le domaine de la chimie. Les bioprocédés s'intègrent aux procédés chimiques conventionnels pour produire plastiques, polymères, carburants, textiles...
- Traitement des déchets...

b) Les biothérapies,

Au sein des biotechnologies, nous avons cité les biotechnologies médicales, à visée diagnostique ou thérapeutique. Dès lors qu'elles ont une fonction thérapeutique, elles prennent le nom de biothérapies. Ce terme vaste regroupe un ensemble divers :

- les thérapies géniques ou génothérapies (transfert de gènes, intervention sur les gènes)
- Les anticorps monoclonaux et protéines thérapeutiques largement utilisées dans le domaine de l'immunologie, et notamment en rhumatologie
- Vaccins : pas d'indication directe en rhumatologie
- Les thérapies cellulaires ou cytothérapies substitutives (manipulation de cellules souches ou différenciées), et les thérapies tissulaires (différentes greffes de tissus vivants). Elles ont aussi un grand potentiel en rhumatologie par le remplacement de tissus cartilagineux ou osseux. Elles sont d'ores et

déjà testées en médecine du sport pour le remplacement de pièces cartilagineuses mais restent interdites à la commercialisation en France.

- ARN médicaments
- Les techniques de xénotransplantation peuvent y être assimilées.
- l'utilisation de virus (phagothérapie), etc.

Cependant la définition est souvent prise dans un sens très large du terme. Elle inclut en effet parfois toutes les nouvelles technologies de pointes, s'appuyant plus sur de la chimie (anticorps de synthèse)(7) ou de la physique (nanotechnologie)(8).

c) Biomédicaments

(1) DEFINITION, LEGISLATION

L'utilisation du terme de « biomédicaments » permet d'exclure les thérapies géniques, cellulaires, tissulaires et xénotransplantation. Le terme a été créé par analogie au médicament conventionnel, créé par procédé chimique, mais il précise que le procédé de fabrication a utilisé le vivant (cellules, tissus, protéines, organismes...) via les biotechnologies.

Dans la législation française, Article L5121-1 Code Santé publique (CSP) se référant au droit communautaire dans le domaine du médicament : « *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* ».

Les biomédicaments se distinguent donc dans leur étymologie et leur définition par l'utilisation du vivant dans les processus de conception ou de production des produits. Comme nous le verrons par la suite, cette particularité a d'importantes conséquences d'une part en termes de mise en place, d'application de cette technologie, et d'autre part, dans la conception, la réflexion et les interrogations qu'elle génère.

(2) EXEMPLES

A la date de septembre 2011, 130 biomédicaments sont commercialisés en France(2). Historiquement, le premier biomédicament commercialisé en France est l'insuline recombinante en 1984.

Le domaine d'application est large et concernent l'ensemble des spécialités médicales, notamment celles qui traitent de désordres immunitaires. Les

biomédicaments les plus utilisés sont les interférons, hormones, anticorps humanisés, vaccins thérapeutiques ou préventifs.

A la date de janvier 2013, on dénombre 11 biothérapies dont 5 anti-TNF alpha commercialisés dans le domaine de la rhumatologie. Elles sont présentées en annexe.

Il s'agit de thérapies immunologiques, c'est-à-dire d'anticorps monoclonaux ou de médiateurs de l'immunité. Le but est de créer, par des leurres notamment, des molécules de blocage, ou de suppléance vis-à-vis des systèmes d'immunités du patient.

A l'heure actuelle, ces molécules sont exclusivement utilisées dans le cadre de maladies auto-immunes ou auto-inflammatoires. La principale maladie concernée est la polyarthrite rhumatoïde, qui a historiquement été la première visée par ces nouvelles technologies. Par extension, les thérapeutiques sont progressivement testées sur des maladies apparentées, mais il existe encore peu de recherche spécifique sur les autres maladies auto-immunes.

Ces onze biothérapies regroupent un ensemble disparate :

- Par l'origine « biologique » : certains anticorps n'ont qu'une minime fraction biologique, et une partie de synthèse
- Par le mécanisme d'action : leurre ou inhibiteur du récepteur, cibles diverses

- Par leur administration : auto-administration sous-cutanée à domicile, ou perfusion hospitalière

De plus, nous n'avons cité ici que les médicaments faisant l'objet d'AMM, mais d'autres thérapeutiques sont utilisées dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisations, des protocoles d'essais cliniques, et parfois d'utilisations hors AMM.

(3) LE VIVANT UTILISE

Le plus souvent, le vivant utilisé correspond à des animaux type souris, que l'on modifie génétiquement pour produire la molécule thérapeutique compatible chez l'homme. On les appelle alors les « Souris humanisées », parfois même «les souris complètement humanisées » « fully human mices », ou alors des « souris chimériques » « chimeric mices »...

Elles produisent alors soit des anticorps chimérique humain, soit des anticorps humanisés.

Un anticorps chimérique (humain à 60%) : correspond à la greffe des parties constantes des chaînes lourdes et légères (CH et CL) d'un anticorps humain sur les parties variables respectives (VH et VL) d'un anticorps murin.

Un anticorps humanisé (humain à 90%) correspond à la greffe des parties hypervariables (ou complementary determinig region (CDR)) d'un anticorps murin sur une immunoglobuline humaine. Ces anticorps humanisés ne comportent qu'une fraction minime de l'anticorps de souris : ils sont mieux tolérés par l'organisme humain et ont une demi-vie plus longue.

Cependant le choix de ces termes « vivant », « humain », « chimères », ne relèvent pas du langage technique, mais d'un champ lexical philosophique, voire métaphorique. Il convient de préciser l'origine de ces choix. Notamment quel sens donner au préfixe « bios » qui marque la singularité des bio/thérapies par rapport aux autres thérapeutiques.

2. Préfixe « bios » et Etymologie

a) L'étymologie poétique

Dans l'article de l'Encyclopédie Médico-Chirurgical dédié aux biothérapies(4), les auteurs présentent les biomédicaments comme « *une famille de traitements que seule la vie peut fabriquer* ».

En effet, étymologiquement, le terme de biotechnologie associe les termes grecs « bios » = *qui a trait à la vie*, et « technikos » = *impliquant les connaissances et compétences humaines*.

Le terme de biotechnologie est créé dès 1917, par l'ingénieur agricole hongrois Karl Ereky (7) pour désigner l'ensemble des procédés ancestraux permettant de transformer des matières premières en produits à l'aide d'organismes vivants (fermentation, vinification, levain...). On peut en effet considérer que l'utilisation du vivant au sein des compétences humaines remonte au néolithique, avec la sédentarisation de l'homme et des cultures : croisement et sélection des espèces animales et végétales, brassage de la bière, vinification, levure du pain, fabrication de fromage... Ce n'est qu'au XVIIIème siècle que la description des micro-organismes, et notamment les découvertes de Jenner et Pasteur que ces phénomènes empiriques ont pu être compris et appliqués à grande échelle au sein de l'industrie agronome et médicale.

Dans le dictionnaire de la pensée médicale, à l'article Biotechnologie(9), C. Debru explique que le terme a été utilisé simultanément aux Etats-Unis la même année 1917. En cette année de la prohibition de l'alcool, le terme a été préféré pour remplacer le terme de *zymotechnologie* (fermentation) et « *faire oublier les connotations trop alcooliques de cette dernière* ». Il est intéressant de comprendre que l'étymologie est issue de choix, souvent politiques et culturels.

Ce terme initial a été créé pour désigner des méthodes ancestrales, et a perduré pour nommer toutes les nouvelles techniques industrielles utilisant le vivant dans leur processus. Comme nous l'avons vu, elles s'appliquent à des domaines variés de l'industrie, initialement non médicaux. Ces techniques prennent un essor dans les

années 80, dans les suites des découvertes relatives au génome et au génie génétique, puis aux découvertes en immunologie. L'utilisation de ces procédés pour la fabrication de thérapeutiques devient usuelle à partir des années 90. Le préfixe « bios » initial a été maintenu pour rendre compte de cette origine particulière, et démarqué les biothérapies des médicaments de chimie traditionnelle.

Par ce choix, il y a donc une volonté de mettre l'accent sur une origine presque mystique des biothérapie : « *une famille de traitements que seule la vie peut fabriquer* » (4). Dans cette étymologie le vivant est perçu de manière presque vitaliste puisque il est un vivant non saisissable, non intelligible, et surtout non reproductible. Cette volonté est peut-être consciente avec pour but de correspondre à une logique physiopathologique comme nous le décrirons plus tard. Peut-être serait-il exagéré d'imaginer une volonté commerciale de mystifier ce processus de production (justification de l'originalité, du coût). Ou bien, le vivant montre-t-il ici toute sa résonance, tous les mythes et représentations qui s'y rattachent. Le choix d'une étymologie vitaliste serait alors de l'ordre de la représentation inconsciente.

b) Le terme de « bios » comme référence à la « *Biomedicine* » anglosaxonne

L'étymologie issue du monde agricole est souvent la première citée. Cependant, le terme de « biotechnologie » dans son sens actuel le plus courant est aussi associé au terme de « biomédecine » apparu au milieu du XIX^e siècle et à l'étymologie différente.

Le préfixe « bio » n'évoque pas ici le biologiste du monde agricole, mais celui du biochimiste et du biomoléculaire, d'une recherche in vitro, sous son aspect le plus technique.

Dans son livre *Inventer la biomédecine*, Jean-Paul Gaudillère (10) inscrit l'apparition du modèle de « bio-médecine » durant les trente glorieuses, et plus particulièrement aux Etats-Unis vers les années 60 (« biomedicine »). Il désigne une nouvelle forme de médecine en étroite collaboration avec la recherche fondamentale et moléculaire. Cette nouvelle organisation se fait aussi en lien avec le monde économique et financier, via l'industrialisation des techniques. Jean-Paul Gaudillère parle de « complexe bio-médicalo-industriel ».

Enfin, le développement de la biomédecine a demandé une organisation des connaissances, des moyens humains et techniques à l'échelle nationale et internationale. C'est donc au final un terme avec une implication politique et gouvernemental, notamment dans les pays anglo-saxons, et ce d'autant plus que la biomédecine s'inscrivait historiquement à l'époque de la guerre froide et des circulations transatlantiques.

La multiplication des termes médicaux au préfixe bio permet de mettre en lien étroit et permanent le laboratoire, la recherche clinique et la médecine. Il démontre une volonté de déplacer la médecine du lit du patient (étymologie de « clinique »), vers le laboratoire.

Malgré l'étymologie « poétique » et agricole du terme de biotechnologie, on peut proposer que cette autre étymologie l'enrichit de deux autres facettes importantes : la « moléculotechnie », et la notion industrielle.

A l'inverse de la première étymologie, cette vision du vivant se rapproche plutôt d'un courant réductionniste du vivant. En effet ici l'être humain est appréhendé comme une hiérarchie de niveaux constitués chacun de constituants spécifiques (organes, tissus, cellules, molécules, atomes, particules élémentaires, etc.), il s'agit d'un réductionniste ontologique. On peut aussi émettre l'hypothèse que ces biotechnologies se basent sur un ensemble de théories décrites (immunologie et modèle du soi et du non-soi, génétique et théorie de la transcription etc...), elles-mêmes compréhensibles par des mécanismes physiques et chimiques. Il s'agirait donc d'une épistémologie réductionniste.

c) Conclusion de l'étymologie

Une conciliation entre ces deux étymologies, entre ces deux visions, vitalistes et réductionnistes, serait peut-être dans l'intégration des biothérapies dans un système biologique. Dans cette vision réductionniste des biotechnologies, le modèle se base sur un modèle des systèmes comme mécanisme d'action. Or on définit un système biologique comme un système complexe possédant un certain nombre de caractéristiques spécifiques de la vie : la faculté de croître, de se multiplier, de réagir à des actions extérieures et de se modifier. Cette logique reste cependant mécanique puisqu'on considère la vie dans les systèmes biologiques comme un

ensemble d'échanges de matière et d'énergie, par des groupes de processus physico-chimiques complexes, par des réactions chimiques. Les systèmes biologiques sont des systèmes ouverts qui reçoivent de la matière et de l'énergie du milieu extérieur et l'utilisent pour la formation de structures plus complexes et organisées que ce milieu.

Cependant, même si l'on considère le « bios » sur le modèle des systèmes biologiques, il n'est en fait intégré à un système que durant le processus de fabrication (méthode de production par des systèmes biologiques), ou au sein de l'individu (action pharmacologique intégrée au système immunitaire). Il est donc considéré comme « vivant » que dans son origine ou son devenir, mais pas dans son état de médicament. La substance contenue dans le flacon, isolément, ne saurait donc pas être considérée comme du vivant puisqu'isolé dans son flacon, il ne répond pas à deux caractéristiques fondamentales de la vie des systèmes biologiques : croître et se multiplier.

Au finale, c'est donc l'étymologie de « bios » comme relative à la biologie fondamentale et à une médecine « moléculaire » réductionniste qui semble le plus approprié. Malgré tout, ce préfixe génère une part d'imaginaire ou de fantasme dans ce « bios », renforcé par le champ lexical des « chimères », des « souris humanisées » que nous avons défini en première partie. Il y aurait presque un fantasme un peu vitaliste dans cette définition communément choisie de

« thérapeutique que seul le vivant peut produire », une part de non saisissable, de non intelligible à ces médicaments.

Mais si ce terme est pourvoyeur d'imaginaire important, il n'est pas pour autant nouveau puisque nous avons vu que l'utilisation de la biotechnologie est ancienne. On considère l'insuline comme première biomédicament d'une révolution industrielle et médicale. Pourquoi alors en faire des molécules d'exception ?

B. Origines

Si le vivant a été utilisé de tout temps par l'Homme, ce n'est que récemment qu'il a été utilisé en médecine et en immunologie. En effet, l'immunologie peut être considérée comme une branche récente de la médecine, basée notamment sur d'importantes découvertes fondamentales dans la deuxième moitié du XXème siècle. Ces découvertes ont été modalisées par la théorie du soi et du non-soi, décrit il y a seulement quelques dizaines d'années. Comme tout modèle, il a ses risques et sa temporalité.

1. Les découvertes en génie génétique et le nouvel outil : les biotechnologies

L'apparition des biothérapies a nécessité de nouvelles connaissances, non seulement dans le domaine de l'immunité mais aussi du génome. Ces concepts ont

permis d'élaborer un modèle de thérapeutique nouveau : reproduire le vivant pour agir au cœur même de l'être humain. Il ne s'agit en effet pas d'éradiquer un agent extérieur, mais de modifier le mode de fonctionnement intrinsèque du patient. Cette condition nécessite donc, pour l'instant, l'utilisation de molécules similaires à nos propres médiateurs, qui puissent interagir avec le reste du système immunitaire, pour l'activer, le bloquer, le tromper.

Il a donc fallu trouver des méthodes de reproduction, voire de production du vivant. A nouveau, connaissance et outil sont très liés puisque ces techniques n'ont pu apparaître et se développer qu'en parallèle de la connaissance du génome, des modes de transcription de l'information génétique, et de production protéique. Au fur et à mesure des découvertes, les sciences se sont donc appliquées en technique appelée : génie génétique, cellulaire ou tissulaire.

C'est ainsi qu'en 1979 l'insuline est la première protéine humaine produite par biotechnologie, commercialisée en France cinq ans plus tard. Ces découvertes techniques continuent d'alimenter en retour une meilleure connaissance de notre fonctionnement biologique.

Combinées aux concepts d'immunités décrits ci-dessus, elles ont permis de générer l'apparition des anticorps monoclonaux, qui, comme nous l'avons vu, prédomine largement actuellement dans l'arsenal des biothérapies. C'est en 1975 que Kohler et Milstein (prix Nobel 1984) créent le premier hybridome, en fusionnant une cellule B et une cellule de myélome, permettant ainsi de fabriquer des anticorps monoclonaux en grande quantité. Les premiers anticorps chimériques souris/homme sont créés en

1984 et le premier anticorps monoclonal est mis sur le marché en 1986 (un anti-rejet de type anti CD3).

Si en 2007, 10% de l'arsenal thérapeutique était issus des biomédicaments, on estime à plus de 50% des traitements dans moins de 10 ans.

2. Les découvertes en immunologie et le nouveau modèle du « Soi et du non-soi »

Ces compétences dans le domaine génétique ont été appliquées dans diverses branches de l'industrie biotechnologique. En médecine, il a fallu attendre les découvertes des mécanismes immunologiques pour qu'apparaissent les biomédicaments.

Pour comprendre le mécanisme de ces thérapies, il est essentiel de rappeler le modèle physiologique sur lequel elles se basent : celui du soi/non-soi, et des maladies auto-immunologiques comme « maladie du soi ».

a) Aux origines de l'immunologie : l'immunisation

Le concept d'immunisation est ancien, mais il diffère de l'immunologie car il se base sur des faits empiriques, sans pouvoir comprendre les mécanismes sous-jacents,

voire en se fondant sur des concepts erronés. De nombreuses traces d'immunisation provoquée sont retrouvées, dès l'empire Ottoman du VIIIème siècle, ou dans la Chine du Xème siècle(11).

Ce n'est qu'au XIXème siècle que l'immunisation est étudiée scientifiquement, par les travaux de l'Anglais Edward Jenner (1749-1823), l'Allemand Robert Koch (1843-1910) et le Français Louis Pasteur (1822-1895). La notion de « mémoire » immunitaire est connue mais les mécanismes en jeu ne sont pas étudiés.

Le terme d'immunité est un terme de droit, issu du latin, qui désignait l'exemption d'impôts ou de service militaire. La métaphore médicale est apparue à partir du XVIIème et XVIIIème siècles. Ce que l'on appela « l'immunité morbide », par opposition à l'immunité tout court, fiscale ou militaire, et désigne celui qui est exempté de la pathologie extérieure.

A la fin du XIXème siècle, beaucoup de pathologistes, y compris Virchow se contentaient de décrire les phénomènes inflammatoires sans leur donner une fonction physiologique. Virchow considérait par exemple que les globules blancs, passés passivement sur le lieu de l'inflammation, étaient des véhicules de dissémination à tout l'organisme, et donc un transporteur néfaste plutôt qu'une ligne de défense.

- b) L'immunité de Metchnikoff : une propriété permanente de l'individu, réfléchie et capable d'apprentissage

A la toute fin du XIX^e/début XX^e siècle, le concept de défense active et dirigée apparaît avec Metchnikoff, zoologiste russe devenu directeur de l'Institut Pasteur à Paris. Il décrit en premier les phénomènes de phagocytose, puis analyse les rôles des cellules immunitaires.

Cette nouvelle théorie de Metchnikoff ne se limite pas à la compréhension de l'immunité. Elle interagit avec l'ensemble du corps vivant, et doit donc s'intégrer aux autres grands concepts en cours. C'est ainsi que l'on rapproche des travaux de Metchnikoff au courant Darwinien de l'époque : la théorie de défense active du vivant semble coïncider avec l'idée d'interaction du vivant avec son milieu extérieur. L'organisme est capable d'apprentissage, de mémoire.

Cette théorie semble alors s'opposer aux théories humorales des écoles allemandes (Robert Koch) ou prussiennes. Elles prouvent que les « humeurs dépourvues de cellules » peuvent neutraliser certaines bactéries. Elles s'opposent donc aux théories cellulaires de Metchnikoff, en se niant mutuellement, puis en tentant de limiter l'importance et la portée de chaque adversaire.

Pour Metchnikoff, l'immunité a fonction de préserver l'intégrité de l'organisme, par un échange constant entre le milieu intérieur (organisme) et extérieur (environnement). Bien qu'il n'assimile pas immunité et identité, cette notion d'intégrité va influencer ces successeurs dans l'élaboration du modèle du soi.

c) L'« *horror autotoxicus* » d'Ehrlich

Ehrlich(12) est un scientifique allemand contemporain de Metchnikoff, au tournant du XXème siècle. Il établit une théorie de « *l'horror autotoxicus* » selon laquelle il est impossible à l'organisme de s'attaquer à lui-même. Ehrlich se base sur des expériences d'hémolyse et de transfusion chez la chèvre pour prouver que le corps ne s'attaque pas à lui-même. Il érige alors en dogme que « la nature a horreur de l'autotoxicité »(13) Il répond à la théorie en vogue à l'époque sur l'autotoxicité retrouvée dans certaines maladies en réalité liées à des toxines bactériennes (diphthérie...). Cependant par la même occasion, il marque les débuts de l'immunité qui restera longtemps influencée par ce principe.

d) Apogée des années soixante, Dr Burnet « le soi et le non-soi » : l'immunité définit les limites de l'Homme

Peu à peu, l'immunologie prend de l'importance, pour devenir, non plus seulement, une succession d'évènements, mais une propriété permanente de l'organisme. Elle s'organise progressivement en la discipline spécifique (enseignement identifié, spécialisation...). Mais elle n'atteindra vraiment son importance qu'à partir des années 1950 avec les premiers travaux de greffe. La discipline biologique se rapproche alors de la médecine clinique, et prend une part individualisée dans le cursus médical.

En 1941 et 1949, Dr Burnet, biologiste australien, et son collègue Fenner sortent deux éditions d'un ouvrage sur la production des anticorps(6). Puis en 1959, il rédige un ouvrage sur la Théorie de la sélection clonale (14). Burnet y décrit un phénomène positif : l'apprentissage fondamental du soi. Il décrit un modèle d'immunologie particulièrement didactique qu'il résume par : « la science du soi et du non-soi ».

Il décrit un modèle selon lequel l'immunité reconnaîtrait et tolérerait tout ce qui lui est propre (soi), et réagirait à tout ce qui lui est étranger (non-soi). Ces travaux se basent sur les découvertes de la greffe, dans le prolongement des théories d'intégrité de Metchnikoff.

Il se fonde aussi sur la théorie d'Ehrlich sur la tolérance du soi. Cependant l'apport de Burnet pour l'immunologie a été de transformer ce dogme en une véritable réflexion : dans un premier temps « Pourquoi est-il impossible qu'un organisme s'attaque lui-même? », mais surtout dans la seconde partie de sa carrière «Comment l'organisme apprend-il à ne pas s'attaquer lui-même? »(11). En plus d'avoir créé un modèle didactique et séduisant, il réfléchit le premier à la notion d'apprentissage actif de l'identité. L'auto-tolérance serait donc liée à un phénomène d'apprentissage.

Rapidement, ce modèle devient le modèle largement prédominant en immunologie, par son côté didactique, mais aussi car il semble répondre aux différentes théories d'apprentissage par la sélection clonale. Il prend alors toute son apogée dans les années 60 où on l'applique aux premiers essais sur les greffes. La théorie du soi et

le non-soi prend alors une autre dimension interhumaine en s'apparentant aux relations entre soi et autrui.

L'immunologie devient donc une science qui prétend définir à la fois le soi, l'être humain dans sa complexité, et l'ensemble des choses, le reste du monde.

C. Particularités de prescription

Les biothérapies répondent à des modalités de prescriptions particulières :

- prescription initiale hospitalière pour deux tiers des molécules, voire usage hospitalier strict pour le reste
- prescription réservée aux spécialistes
- Sur une ordonnance de médicaments d'exception

Cependant on peut se demander pourquoi utilise-t-on une ordonnance d' « exception » et pas une ordonnance de médicament traditionnelle, ni une ordonnance de produits dérivés du sang, ou de tissus ?

Il ne s'agit pas de reproduire le vivant, comme avec l'insuline, qui relève des techniques industrielles habituelles. Il ne s'agit pas non plus de l'utiliser de manière directe thérapeutique, comme avec les plaquettes, ou les transfusions de sang. L'utilisation du vivant à but thérapeutique a un statut juridique différent car les courants philosophiques et éthiques qui régissent le droit Français considèrent le vivant comme non brevetable et non commercialisable. L'utilisation de sang, de tissus ou d'organe est donc anonyme et gratuit, géré par l'Etat.

Dans les biotechnologies, il s'agit là d'utiliser le vivant dans des procédés de fabrication d'un produit, qu'il soit thérapeutique ou non. On associe donc dans l'étymologie des biomédicaments, deux statuts et conceptions juridiques opposées :

- Le médicament, brevetable, source économique et industrielle
- Le vivant thérapeutique, non brevetable, gratuit, géré en France par l'Etat

Le cas des immunoglobulines polyclonales est encore différent, mais a peut-être été une première marche vers ce statut de « biomédicaments ». Il s'agissait d'utiliser directement des produits dérivés du sang, mais avec un certain nombre de techniques d'extraction et de purification industrielles, déjà brevetées et utilisées à l'étranger. Il a donc été décidé en France que cette production industrielle serait gérée par une société anonyme, le laboratoire français du fractionnement et des biotechnologies LFB. Son capital est détenu en majorité par l'État ou par ses établissements publics. Le LFB Biomédicaments fabrique des médicaments dérivés du sang destinés au marché français, à partir du sang ou de ses composants

prélevés dans les conditions définies à l'article L. 1221-3 du code de la santé publique (gratuité du don sans préjudice du remboursement des frais exposés) En contrepartie de ce monopole de production, LFB doit réserver la priorité aux hôpitaux français dans la commercialisation des médicaments dérivés du plasma français.

Les biothérapies relèvent des règles de la libre circulation et de la libre concurrence dans le marché intérieur. Il a donc fallu créer un statut juridique nouveau associant le médicament et le vivant.

Dans le cas de législation médicale, la nouveauté est souvent contrôlée et régulée par des ordonnances d'exception. D'autant plus si elle est onéreuse.

Donc, le statut juridique des biothérapies est différent que celui des autres prescriptions rhumatologiques ou des chimiothérapies (chimie traditionnelle) d'autre part, et d'autre part celui du « vivant thérapeutique ».

Mais cela peut être transitoire, et ne définit en rien intrinsèquement une particularité du médicament.

D. Administration

L'administration est :

- uniquement parentérale pour l'instant : sous-cutanée ou intra-veineuse selon les molécules
- hospitalière pour un tiers des molécules. Certaines nécessitent une première injection hospitalière puis peuvent être réalisées à domicile ou en cabinet.
- Nécessite une surveillance médicale étroite (parfois réglementaire)

Mais la voie d'administration sous-cutanée fréquente en médecine (insuline) ne définit en rien non plus une exceptionnalité.

E. Particularité de la production, commercialisation

1. Recherche par « criblage » ou « Screening » exhaustif des cibles potentielles

Les biotechnologies et bio-informatique permettent d'augmenter considérablement les cibles potentielles et composés à évaluer via un test systématique de toutes les cibles moléculaires potentielles. Il s'agit de la technique du « criblage » ou « screening » de cible.

Dans les suites, les connaissances et méthodes de fabrication permettent d'optimiser l'efficacité (bio-absorption par exemple) et tolérance des candidats médicaments versus les méthodes chimiques habituelles.

De ce fait, on considère les biotechnologies comme un moyen efficace d'augmenter la probabilité d'identifier de nouveaux médicaments.

2. Essai pré-cliniques et cliniques difficiles

Les études pré-cliniques et cliniques sont strictement réglementées et indispensables à l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché. En ce qui concerne les essais cliniques, ils sont soumis à l'approbation du Comité de Protection des Personnes (CPP), en accord avec les principes éthiques de la déclaration d'Helsinki.

Dans le cas des biothérapies, les essais comportent des difficultés supplémentaires. En effet, leur nature biologique et leurs cibles spécifiques rend les essais précliniques sur animaux très difficiles. Ils nécessitent l'utilisation d'animaux au patrimoine génétique modifié, pour développer par exemple une pathologie humaine. Cependant il reste incertain de transposer à l'humain l'ensemble de la réponse immunitaire de l'animal, et l'intégration biologique de la molécule. Une autre manière de contourner ce problème, et de limiter aussi les problématiques éthiques liées à l'utilisation d'animaux est d'utiliser des systèmes biologiques ou lignées cellulaires seulement. Cependant, cette vision réductionniste du système immunitaire peut occulter une fonction plus générale du système.

De même les essais cliniques sont aussi plus complexes que les médicaments traditionnels :

- ⇒ L'innocuité mal connue de ces molécules pose question lors des essais sur volontaires sains, d'autant plus qu'elles sont souvent non réversibles, avec une demi-vie longue
- ⇒ La spécificité des cibles et la méconnaissance de certains aspects physiopathologiques entraînent une grande variabilité des réponses entre individus. Cette variabilité peut empêcher la mise en évidence d'efficacité. Ceci d'autant plus que la détermination de groupes homogènes de malades ou de facteurs immunologiques prédictifs de réponse est encore à ses débuts.
- ⇒ La constitution de cohorte importante dans le cas de pathologie très particulière peut être difficile

3. Les particularités de la bioproduction

a) Productivité faible

Les techniques de production des biotechnologies utilisent obligatoirement des systèmes ou organismes vivants, ce qui rend leur fabrication à grande échelle complexe. La productivité est faible : les cuves de fermenteurs de plusieurs dizaines de litres sont nécessaires à l'extraction de quelques grammes de produits actifs. Par ailleurs, la durée de cycles de production est longue : en moyenne il nécessite

environ trois mois entre la préparation des cellules à la purification des molécules d'intérêt, auxquels s'ajoute une période de nettoyage complet des installations avant de relancer un cycle. Enfin, la fragilité des principes vivants peut rendre inutilisable le travail de plusieurs mois au moindre incident au cours du procédé de développement.

Sans une amélioration des procédés, la production et la distribution à grande échelle sont considérées comme impossibles à l'heure actuelle(2). En effet, les besoins mondiaux en biomédicaments sont en constante augmentation (25% sur la période 2009-2013 selon le LEEM) alors que les capacités de productions ne peuvent augmenter de manières si rapides.

b) Reproductivité difficile

Les installations nécessaires sont très spécifiques, voire quasi uniques pour une molécule. Elles s'associent à des méthodes rigoureuses. On considère donc que la production de biothérapie est difficilement reproductible. Ainsi, chaque produit a un seul site unique de production nationale, et souvent un seul site pour l'ensemble de la planète. Certaines productions ont été délocalisées en site unique, souvent en Asie orientale (Singapour).

La question de la centralisation de la bioproduction entraîne le risque de pénurie de médicaments en cas de rupture de stock. Las, les contraintes techniques et la fragilité biologique rend les incidents de qualité fréquents. Or les procédés de biofermentation durent plusieurs semaines. En cas de problèmes qualités,

l'ensemble de la chaîne de production unique doit être décontaminée, et la production relancée à zéro. La relance de commercialisation prend ainsi plusieurs mois. Quant à la gestion d'un stock de « réserve », la nature instable des molécules vivantes rend difficile la gestion de ce stock. Par ailleurs, chaque produit a un site unique de production nationale, voire internationale.

La conjonction de ces quatre phénomènes : incidents qualité fréquents, production en site unique, temps de production long, gestion de stock difficile, entraînent régulièrement des ruptures régionales ou mondiales de stocks de ces nouveaux biomédicaments. En rhumatologie, la notion de perte de chance est discutée selon la gravité de la maladie et les thérapeutiques substitutives possibles. Mais elle reste une source d'inquiétude réelle concernant une pénurie mondiale prolongée, à l'instar du Caelyx, doxorubicine liposomale pégylée, chimiothérapie utilisée dans le cancer de l'ovaire, qui a été en rupture de septembre 2011 à mai 2013 (15).

4. Coût, prix et société

Coût et prix

Les particularités décrites ci-dessous, développement par techniques de pointe, productivité faible et par technique onéreuse et reproductibilité délicate, entraînent un coût de développement de production importante.

Cependant, le réel coût de reproduction est un secret industriel, à différencier du prix, qui est lui une valeur négociée. Elle est un consensus entre un certains nombres de paramètres : budget de l'acheteur, objectifs de celui-ci, sommes investies par l'industriel, marché pharmaceutique, la politique de santé etc... Cette valeur dépend aussi d'une idée d'acceptabilité du prix selon les représentations que l'on a de ce médicament (si l'on s'imagine par exemple que le statut d'exception justifie un prix important), les besoins médicaux, le service médical rendu.

Coût sociétal global

Il y a par ailleurs différentes manières d'évaluer le prix et les bénéfices d'un produit. Il est difficile de mettre en balance quantitativement le prix et le bénéfice humain, en termes de qualité de vie par exemple.

Par ailleurs, plusieurs analyses socioéconomiques récentes (16–18) ont évaluées le coût sociétal global d'antiTNF dans la polyarthrite, incluant notamment les allocations sociales, les arrêts de travail, le chômage, les hospitalisations. Elles ont pu mettre en évidence de manière quantifiable un bénéfice économique des anti-TNF dans la polyarthrite rhumatoïde.

Potentialité économique pour le mode pharmaceutique

Par ailleurs, la France est un des acteurs de la bioproduction. La notion de prix d'un médicament, doit donc être mise en balance avec la rentabilité économique pour

l'industrie, permettant par ailleurs l'investissement dans d'autres domaines de recherche.

Les biothérapies sont considérées comme une voie d'avenir majeure pour les industries pharmaceutiques et les systèmes économiques et financiers(1,2,19). Leur potentialité est issue de :

- ⇒ La possibilité de tester et développer un nombre important de médicaments-candidats par screening,
- ⇒ L'exploration de domaines médicaux habituellement dépourvus de traitements (maladie auto-immune ou génétique)
- ⇒ La chronicisation de ces maladies entraîne une potentialité de patients importante
- ⇒ Nouvel essor de compétitivité pour l'industrie pharmaceutique dont les molécules « classiques » sont concurrencées par la chute des brevets dans le domaine publique et les génériques
- ⇒ Concurrences des productions traditionnelles par de nouvelles méthodes de production à bas coût, au sein des pays émergents notamment
- ⇒ politiques locales de déremboursement des molécules issues de chimie traditionnelle, question du coût et du financement de la santé qui devient au premier plan dans de nombreux pays

De ce fait, 50 à 70% des molécules en développement sont des biothérapies, ce qui n'est pas sans conséquence économiques et politiques. Dans un rapport de 2008, le LEEM(1), organisme regroupant Les Entreprises du Médicament estimait que parmi les 90 biothérapies commercialisées en France en 2008, dix étaient des potentiels « bioblockbusters », c'est-à-dire des médicaments pouvant générer un chiffre d'affaire de plus de 1 milliard de dollars.

Dans son rapport de 2011(2), les résultats sont toujours aussi encourageants :

« En France dans la période d'octobre 2010 à octobre 2011, le chiffre d'affaires total des biomédicaments est d'un peu moins de 4,8 milliards d'euros. Le chiffre d'affaires de la ville est d'environ 2,6 milliards alors qu'à l'hôpital celui-ci est de 2,2 milliards.

Les anticorps monoclonaux montrent une prédominance dans le chiffre d'affaires des biomédicaments avec plus de 2 milliards d'euros pour les douze mois considérés. »

Par ailleurs, cette voix a un fort potentiel d'avenir puisque les biomédicaments maintiennent une croissance supérieure à celle de l'industrie pharmaceutique dans le monde(2).

Conséquence socio-politique

De fait, cette activité est une importante source d'emploi, notamment d'emploi hautement qualifiés. Dans son rapport de « *production de produits de santé d'origine biologique et biotechnologique, état des lieux 2010* », le ministère de l'Economie, des

finances, et de l'industrie, estime en 2012 que la bioproduction représente 13000 emplois répartis sur 39 sites.

Cet attrait prend un aspect différent selon l'implication de l'Etat dans la recherche et le subventionnement des industries (système libéral ou gouvernemental, recherche publique ou privée...), et selon aussi l'accès ultérieur à cette même production (système de santé, accès aux soins...). Elle nécessite une modification des orientations budgétaires, mais aussi des modifications législatives.

F. Les biosimilaires : Définition des biosimilaires, législation

Comme tous médicaments, les biothérapies font l'objet de concurrence industrielle, et d'une chute du brevet d'exclusivité après dix années de commercialisation.

Il s'agit des médicaments « génériques » des biothérapies. Cependant, alors que les génériques traditionnels doivent être une exacte reproduction quantitative et qualitative de l'original, la législation sur les biosimilaires autorise « *des différences liées notamment à la variabilité de la matière première ou au procédé de fabrication.* »(7). L'Europe et donc la France, ont adopté une position claire quant aux produits biosimilaires : ils ne sont pas considérés comme des médicaments génériques. Une telle position n'existe pas encore aux Etats-Unis, où aucune

législation n'a pour l'heure été adoptée. Nous reviendrons dans la troisième partie sur les questions que ces particularités législatives posent.

Outre le prix, les biosimilaires tentent de s'affirmer par des améliorations de galéniques ou d'efficacité :

- Produits moins immunogènes par des anticorps humains
- Formes pegylées ou retard
- Formes sous-cutanées (ambulatoire) Golimumab sc et infliximab iv

Le premier biosimilaire a été lancé en 2006 dans le domaine de l'endocrinologie (1^{er} biosimilaire commercialisé: Omnitrope®, Sandoz , hormone de croissance, biosimilaire de somatotropine Genotonorm®). Depuis, seules deux autres biosimilaires ont été commercialisées depuis, concernant les génériques de l'EPO Époiétine (Eprex®) et Filgrastim (Neupogen®). Cependant, la perte d'exclusivité de nombreux biomédicaments est très proche, et l'on s'attend à une explosion du marché des biosimilaires ces cinq prochaines années. Mais le seul biosimilaire strict «exportable» d'anticorps monoclonal est le Remsima® ou le CT-P13 (infliximab) commercialisé en Corée du Sud, juillet 2012

G. Transition :

Si on les reprend une à une les caractéristiques qui définissent un médicament (vocabulaire, origine, prescription, administration, coût, devenir), l'étude systématique retrouve un effet loupe du préfixe « bios », qui focalise l'attention sur des caractéristiques particulières de production ou de prescription. Nous avons pu montrer que l'utilisation du vivant est courante en médecine, soit en fabrication (insuline), soit en dérivé du sang, et ces produits n'ont pas le même statut particulier d'exception, ni ce fameux préfixe « bios ». La spécificité particulière de ce vivant a été montrée sur deux points :

- La brevetabilité et commercialisation de ce vivant, qui n'est pas le cas pour les produits dérivés du sang, ou bien qui a été nationalisé pour les anticorps polyclonaux. La brevetabilité de ces molécules soulève alors des interrogations aussi bien éthiques que métaphysiques, identiques à celles soulevées en bio-industrie par les Organismes Génétiquement Modifiés.
- L'utilisation de ce vivant n'est pas ici à des fins de suppléance ou de « remplacement » comme pour le sang ou les valves porcines, mais de modification du système biologique humain. La molécule va prendre part activement au système biologique en s'intégrant dans les cascades de réactions immunologiques. Ce système biologique est décrit selon le système

du soi et non-soi, qui définit les contours de notre individu, intègre, et homogène.

Cependant ce modèle est-il adéquat ? Quelle place trouver aux biothérapies dans ce modèle : sont-elles des molécules du soi ou du non-soi ? Comment concevoir un soi « malade »? Créent-elles des chimères ? Quelle modification dans nos modèles de maladie immunologique cela entraîne ? A moins que ce ne soit la chute de ce modèle qui a permis l'apparition des biothérapies.

III. Problème épistémologique : le modèle du soi/non-soi et la question de l'individu, appliqués aux biothérapies

Comme l'explique Dagognet dans sa préface de la Maitrise du Vivant (20), ce qui va contre la nature « dé-nature ». Cette modification transgressive de la nature fait résonner le mythe de l'apprenti sorcier.

Dans le cadre de l'immunologie, cette « transsubstantiation » comme l'appelle Dagognet va même plus loin puisqu'elle vise à modifier un soi « malade » selon le modèle immunologique de Burnet. Comme dans le cas des valves porcines, on intègre au corps humain un matériel étranger. Mais à la différence des greffes, les biothérapies ne s'ajoutent pas, ou ne remplacent pas, mais cherchent à modifier intrinsèquement le soi.

N'est-ce pas contre nature de changer mon soi par de la souris ? Voire même par des « chimères ». Qu'est-ce qui différencie le soi, l'identité biologique, l'organisme, l'individu ?

Comme on l'a vu, un modèle est un choix, politique, philosophique, euristique. Nous approfondirons ici cette notion de modèle choisi, en essayant de comprendre pourquoi avoir élu ce modèle-là. Puis, comme tout choix, nous en ferons la critique, en s'appuyant sur les travaux de philosophie de l'immunologie d'Anne-Marie Moulin (11,21) et Thomas Pradeu (22–24).

A. Modèle du soi : « la métaphore du soi et le tabou de l'auto-immunité »

1. Origine du modèle :

La jeune génération de médecin considère ce modèle immunologique du soi et non-soi comme une donnée ancienne, acquise et immuable car *basée sur les preuves*. Pour Anne-Marie Moulin, ce modèle théorique du « soi et non-soi » est au contraire intimement lié au contexte culturel et philosophique dans lequel il a pu être formulé(21). Dans son ouvrage *Le dernier langage de la médecine* (11), AM Moulin propose que, « loin d'être radicalement ésotérique », la médecine moderne reste une médecine de l'homme, avec ses intuitions, ses croyances, ses images, et son histoire en perpétuelle évolution. Elle applique cette hypothèse à l'immunologie, qui a développé son modèle, son langage au sein de la médecine moderne. Mais même s'il est pourvoyeur de réponse, ce modèle ancré sur un choix de concept, dans un lieu donné- la médecine occidentale-, et au sein d'un temps donné, -la médecine contemporaine-. Il a une origine singulière, mais le modèle du soi et du non-soi a aussi un rôle, une voire plusieurs fonctions autres que médicale.

a) Source immunologique

Comme nous l'avons vu dans la première partie, le modèle de Burnet du soi et non-soi se base aussi beaucoup sur les notions du « *horror autoxicus* » d'Ehrlich. Chimiste, Paul Ehrlich développe le concept d'anticorps et de récepteurs, en l'illustrant de dessins encore utilisés schématiquement. « les groupements chimiques doivent être adaptés l'un à l'autre comme les prises mâles et femelles ou comme la clé et la serrure »(12). Il utilise ainsi des représentations universellement partagées de la complémentarité des sexes. La théorie chimique des récepteurs/anticorps est donc particulièrement attrayante, pédagogique, pour expliquer la spécificité du système immunitaire. Elle est facilement comprise et retenue et va donc être diffusée largement et perdurée jusque maintenant.

Mais une des thèses d'Ehrlich est qu'il est inconcevable pour un organisme de s'attaquer à lui-même : c'est le « *horror autotoxicus* ». Non seulement le corps humain rejette l'étranger, mais il se tolère lui-même. L'auto-immunité est inconcevable, il réfute l'existence d'auto-anticorps tant au niveau physiologique que physiopathologique.

b) Source psychiatrique

Dans la continuité d'Ehrlich, le choix du *self* de Burnet est une analogie aux termes de « moi » et de « soi » en psychiatrie. La théorie psychanalytique est en plein essor dans la première moitié du XXème siècle. Au tournant du siècle Freud a d'abord nommé le « moi » pour décrire une instance d'adaptation entre les pulsions internes

et les exigences du monde extérieur(25). Ce moi est évolutif et progresse le long de la vie par apprentissage. Il se constitue en fonction du parcours subjectif de l'individu et a donc une temporalité subjective. Il se prolonge dans le terme de soi de Carl Gustav Jung, de *self* de Winicott.

Ainsi, l'image du soi immunologique s'en rapproche si l'on considère le moi comme un système dynamique, en mouvement continu, avec un rôle défensif et adaptatif entre milieu intérieur et extérieur. Le soi relève lui de la perception globale de cette interaction entre les deux milieux, conscient et inconscient, constituée par ses intégrations et ses rejets. Il définit alors l'individuation.

c) Source philosophique

Il est admis que ce courant psychanalytique s'inspire du « soi » décrit par l'empirisme en philosophie moderne (24,26). En philosophie, le soi, *ego*, désigne l'être individuel pensant, dans sa double dimension d'unicité et de maintien dans le temps. Dans son *Essai sur l'entendement humain* (27), Locke J. décrit l'esprit à la naissance comme une table rase ensuite remplie par l'expérience. Il existe une dynamique d'apprentissage à partir de la naissance que l'immunologie a voulu décrire.

Dans son œuvre, Thomas Pradeu fait un lien entre le soi immunologique et le soi philosophie, comme un choix de conception. « *En plaçant le terme soi au centre de son édifice théorique, l'immunologie emprunte l'idée de noyau intrinsèque qui le fonde en philosophie, et donc une conception substantialiste de l'être vivant. La substance d'un être est le noyau métaphysique de son individualité, qui se maintient*

en dépit des changements qui l'affectent. Le soi immunitaire désigne ce que je suis intrinsèquement et qui est préservé à travers le temps, le noyau d'intégrité que tout organisme défend contre les agressions extérieures »(22)

2. Fonction première : définir l'identité biologique

a) Unicité et unité

Comme nous venons de le voir, le choix du modèle du soi est fortement ancré dans une tradition philosophique et psychanalyste de l'individu. L'immunologie aurait donc la fonction de définir biologiquement cet individu, dans une intégrité face à l'extérieur et au temps.

Or, « Se demander ce qui fait l'identité d'un être vivant revient en réalité à se poser deux questions. D'une part, celle de savoir ce qui en fait l'unicité, et d'autre part celle de savoir ce qui en fait l'individualité, c'est-à-dire encore l'unité » Thomas Pradeu (24)

Le modèle immunologique permet ainsi de répondre à ces deux items :

Dans son ouvrage de 1962 (28), Burnet affirme que le but de sa thèse est de comprendre « comment l'organisme reconnaît sa propre individualité et maintient son intégrité en rejetant tout ce qui se distingue de cette individualité ». Le modèle de Burnet a donc pour but de décrire comment l'immunité permet de définir

l'individualité. Le soi est donc synonyme de l'individualité de l'être humain. Le soi est ce qui le rend unique.

A l'inverse, l'immunologie cherche à comprendre comment l'organisme rejette « tout ce qu'il distingue de cette individualité »(28). Or dans son modèle, tout ce qui est rejeté est appelé « non-soi ». Le non-soi permet donc de distinguer l'altérité et l'identité. Il définit donc les limites de l'identité, c'est-à-dire son unicité.

b) L'identité par la négation

Ainsi le non-soi est l'étranger. Si le typage HLA définit l'identité biologique, c'est donc alors une définition de soi via le rejet de l'autre. Il n'y a pas de définition du soi sans le non-soi dans ce modèle : la connaissance de soi ne peut se faire sans l'autre. Dans les travaux de Medawar qui font références en allogreffe, il écrit que « aucune autre propriété ne sépare aussi finement un individu que l'incompatibilité »(29). La définition de l'individu se fait par la négation, par l'exclusion de l'autre. Une connaissance de soi par l'introspection n'est donc pas possible dans ce modèle.

Cette définition est gênante sur le plan humaniste puisque comme l'écrit Jean-Michel Claverie (26), c'est une définition presque xénophobe de l'individu. Dans ce modèle basé sur les greffes : « c'est donc *l'autre, l'étranger*, qui apparaît, au sens propre, épidermiquement *intolérable* »(26). La tolérance est donc illogique dans ce modèle et le chimérisme une monstruosité.

c) Une subjectivité que n'a pas l'identité génétique

En effet dans les années 80, la génétique avait tenté de définir l'identité d'un individu, avec la notion de « carte génétique ». L'individu serait inscrit dans sa carte, son « patrimoine » génétique. L'ADN contiendrait toutes ses caractéristiques. Mais elle trouvait ses limites dans la notion de mémoire, d'apprentissage, de subjectivité. C'est l'exemple des vrais jumeaux, qui, selon une définition génétique de l'individu, resteraient strictement identiques tout le long de leur vie.

Deux notions sont alors apportées par l'immunologie : la variabilité aléatoire d'expression phénotypique de cette carte génétique, et l'apprentissage permanent du système immunitaire.

Initialement la recherche sur l'histocompatibilité était orientée sur les gènes d'histocompatibilité HLA. Cette inscription génétique de la compatibilité des tissus expliquaient la compatibilité parfaite des jumeaux, ou relative des donneurs apparentés. Mais comment expliquer les variations phénotypiques entre jumeaux ? Comment alors les différencier et ne pas considérer qu'ils ne seraient qu'un mais deux individus ? Les recherches ont alors décrit les expressions phénotypiques des gènes HLA en complexes d'histocompatibilité CMH. Cette expression phénotypique n'est pas linéaire mais variable selon un ensemble de combinaisons aléatoires. L'immunologique ajoute une part d'aléatoire dans la transcription du code génétique et y ajoute une individualité (entre vrais jumeaux par exemple).

Par ailleurs, l'immunologie a cherché à comprendre comment s'opérait l'apprentissage de l'immunité, du soi et du non-soi. La reconnaissance du soi s'acquière selon une sélection clonale des cellules immunitaires. Sont conservées celles qui ne réagissent pas au moi. Mais il y a aussi un système de mémoire immunitaire permettant de majorer une réponse face à un antigène déjà rencontré. L'immunité est donc un système réfléchi et instruit qui progresse selon les interactions antigéniques avec l'extérieur et donc selon l'histoire subjective de l'individu. Elle permet de confronter l'homme à son environnement et dans le temps, et enlève le fatalisme de la programmation génétique, où les dés seraient jetés dès la fécondation. Elle permet au « soi » d'évoluer, d'acquérir une notion temporelle, d'apprentissage. Dans ce système capable de réflexion, d'apprentissage de l'expérience, et de réflexion sur soi-même, on retrouve à nouveaux de nombreuses analogies avec des hypothèses philosophiques contemporaines, sur la perception, l'identité, la mémoire.

L'immunologie permet ainsi de décrire ce qui était inexplicable jusqu'à présent : la variabilité, la subjectivité, l'individualité de l'Homme. L'hypothèse est donc séduisante et permettrait donc de donner une définition de l'identité. Ce n'est plus donc seulement un système biologique avec un rôle guerrier de lutte contre la maladie. C'est un système réfléchi, instruit, constitutionnel de l'individu en entier.

d) Conclusion sur le soi comme identité biologique

Le soi correspond à une conception métaphysique substantialiste de l'identité, délimité et intègre. Il y a une fonction euristique, philosophique de ce modèle immunologique. Le terme de soi renvoie à une idée de noyau intrinsèque, d'identité, d'individualité immuable que l'immunité va défendre.

B. Limite du modèle :

Comme nous l'avons dit en introduction, un obstacle épistémologique selon Bachelard est de croire que l'on peut expliquer un phénomène en le nommant (L'obstacle verbal). Le modèle du soi et non-soi est particulièrement éloquent mais il n'est pas immuable dans le temps, mais ébranlé, modulé par les récentes découvertes en immunologies. Il a notamment trouvé ses limites dans les concepts d'auto-immunité où, l'agent pathogène est le patient lui-même. Le soi s'attaque donc au soi, bouleversant ce contexte d'identité intègre. Il montre aussi ses défaillances dans les récentes découvertes sur la tolérance immunitaire, mettant en cause la notion de soi délimité par l'immunité.

1. « Le tabou de l'autoimmunité » d' AM Moulin

Dans ce modèle inspiré de *l'horror autotoxicus*, comment concevoir que le soi s'attaque à lui-même ?

Les prémices de l'auto-immunité apparaissent dès le début de l'immunologie avec la notion d'hémolyse et d'anémie auto-immune rapidement observée. Mais ce n'est que très tardivement que les mécanismes auto-immuns ont été reconnus. Dans son livre sur la naissance du langage immunologique (11,21) Anne-Marie Moulin parle d'une éclipse puis d'un tabou de l'auto-immunité. Eclipse d'abord, puisque les prémices de l'auto-immunité décrites par Metchnikoff et ses élèves vont rapidement s'effacer après la seconde guerre mondiale. D'abord pour des raisons pratiques : les procédés expérimentaux visant à créer une auto-immunité étaient grossiers, et peu reproductibles. De plus, ils n'avaient pas les conséquences cliniques que pouvaient avoir les découvertes sur les déficits immunologiques, ou les réactions contre les antigènes extérieurs.

En parallèle, ce début du XXème siècle est marqué par l'essor de la psychanalyse et de la psychologie. La théorie du « moi » et du « sur-moi » s'imposait, et jouait un rôle majeur dans les maladies psychiatriques, avec une notion d'autodestruction, de refoulements, de déplacements. L'auto agression du moi devenait l'apanage des psychanalystes, mais ne pouvait expliquer une maladie somatique. (11)

C'est uniquement dans la seconde moitié du XXème siècle que les découvertes en auto-immunité ont pu se développer. C'est encore en hématologie à partir de 1945

que les découvertes se précisent avec les travaux de Coombs et ses successeurs concernant les anémies hémolytiques auto-immunes. Puis, la première maladie auto-immune véritablement étudiée est la thyroïdite d'Hashimoto en 1956. A partir des années 1960, les découvertes de maladies auto-immunes s'accroissent, notamment la description des maladies rhumatologiques.

Enfin, la diffusion des méthodes de recherche des autoanticorps permet l'observation d'auto-anticorps chez des sujets considérés comme sains ou des maladies infectieuses ou parasitaires (11).

2. Les phénomènes de tolérance.

Il y a un autre tabou selon Anne-Marie Moulin : celui de la tolérance immunitaire (11). Or les découvertes récentes en immunologie démontrent la fréquence et même la nécessité de la tolérance immunitaire chez les êtres vivants. Dans son ouvrage *Les limites du soi* (24), tirés de sa thèse de philosophie (23), Thomas Pradeu s'appuie notamment sur des exemples biologiques pour démontrer que le modèle du soi et du non-soi n'est plus adéquat.

La première limite à la théorie du soi et non-soi nous vient finalement de l'inventeur Burnet lui-même. Dans ces travaux, il avait noté une incapacité de s'immuniser chez l'embryon ou les jeunes animaux. Il note par exemple en 1941 l'incapacité d'obtenir des anticorps à partir de poulets nouveau-nés, ou bien le fait que les très jeunes enfants peuvent garder une réaction tuberculique négative après contact. S'il ne

l'explique pas, Burnet appelle ce phénomène la tolérance immunitaire, que les immunologistes ont précisé en tolérance maternofoetale.

Nous savons désormais que des cellules de l'embryon circulent dans le sang maternel, permettant certains examens diagnostiques anténataux. Pradeu nous indique que certaines resteraient même en quiescence dans l'organisme maternel créant un véritable chimérisme maternofoetal(24).

Puis la véritable révolution dans les limites du soi nous vient des greffes. Une des figures de ce domaine est Medawar (1915 - 1987), biologiste britannique d'origine brésilienne. Il cherche rapidement à appliquer ces travaux en immunologie aux premiers essais de greffes. En concordance avec les théories du soi et du non-soi, il affirme fermement initialement l'impossibilité absolue de greffe entre individus de la même espèce. Comme nous l'avons vu dans le chapitre sur la définition du soi par négation de l'autre, il propose initialement qu'« aucune autre propriété ne sépare aussi finement un individu d'un autre individu que l'incompatibilité »(29). Puis, progressivement, ces travaux sur les allogreffes et les tolérances embryonnaires, le poussent à nuancer ce dogme. Selon Medawar , le problème de la transplantation devient « négociable »(30) , avec une échelle graduable selon le délai de rejet de greffe.

Avec les premiers travaux sur les allogreffes, le non-soi n'est plus l'étranger mais ce qui immunogène. La frontière entre soi et non-soi se déplace de la frontière entre identité et autrui vers la frontière de ce qui immunogène ou non. L'étranger n'est alors pas forcément immunogène, et le soi pas nécessairement toléré.

Désormais, les phénomènes de tolérance sont pleinement acquis par les immunologistes qui travaillent désormais sur les flores commensales et symbiotiques. L'importance des flores digestives par exemple est l'objet de grandes attentions, non seulement sur le plan fondamental, mais aussi en raison de conséquences cliniques immédiates. La tolérance vis-à-vis de cette flore et la symbiose qui en découle semblent essentielles au maintien de la vie. L'individu ne peut donc perdurer sans cette entorse à l'immunité du soi. Ces bactéries sont-elles du non-soi, du soi, font-elles partie intégrante de l'individu biologique ? Quelle définition donner alors à cet individu hétérogène ?

3. Modèle de T Pradeu de la continuité

Thomas Pradeu propose alors un nouveau modèle de vivant et de soi modulable, ouvert à l'extérieur. Même s'il reconnaît lui-aussi les fonctions philosophiques, heuristiques⁽²⁴⁾ au modèle du soi et du non-soi, il démontre les contradictions de ce modèles face aux découvertes de la tolérance ou de l'auto-immunité. Il démontre que l'organisme est loin d'être une réalité fermée, définie de manière endogène, et propose alors une théorie qui ne serait pas basé sur une opposition soi et non-soi. Il propose une théorie basée sur le qualitatif et non le quantitatif, où la réaction immunitaire viendrait d'une discontinuité dans le système. «Selon la théorie de la continuité, le déclenchement d'une réponse immunitaire effectrice est dû à toute

discontinuité forte dans l'expression des motifs antigéniques (ligands) avec lesquels les récepteurs immunitaires de l'organisme interagissent, c'est-à-dire à l'apparition soudaine dans l'organisme de motifs antigéniques différents de ceux avec lesquels le système immunitaire interagit continûment. » (23) Dans le but de préservation, de continuité, l'organisme peut être alors ouvert vers l'extérieure sans contradiction avec le modèle. « L'organisme doit alors être compris selon une perspective écologique : il est ouvert à l'extériorité, à l'autre, et en grande partie constitué par l'appropriation d'entités initialement « étrangères ». »(24) Cependant cette notion réinterroge notre conception des limites de l'individu.

4. Application de l'épistémologie aux biothérapies : Les biothérapies, le modèle du soi et modèle de continuité

Ainsi, le modèle du soi pose un problème théorique que l'on retrouve aussi dans le mécanisme d'action des biothérapies. En effet, si le soi définit l'identité biologique, comment concevoir alors que l'on puisse le modifier par un autre vivant ? La modification du soi devrait donc créer des patients de type *Organismes Immunologiquement Modifiés*, avec les mêmes craintes fantasmatisques que les *Organismes Génétiquement Modifiés* ?

Les biothérapies remettent en cause le soi « délimité et intègre ». Il ne s'agit plus de supprimer ou remplacer la maladie comme avec le modèle des immunosuppresseurs. Ici, il s'agit de moduler le soi malade (immunomodulateurs,

DMARDS). L'intégration des biothérapies peut être admise comme un phénomène de tolérance à visée thérapeutique. Le modèle doit donc être modifié pour concevoir un nouveau modèle de pathologie, de thérapeutique puis une nouvelle triade malade-agent pathogène- traitement.

Mais ce qui est notable dans le passage des « supprimeurs » aux « modulateurs », ce n'est pas seulement leurs intégrations aux systèmes biologiques du patient. C'est aussi concevoir que la maladie n'est qu'une modulation du normal, et non une identité substantiellement différente que l'on va supprimer.

C. Modifier le soi, mais aussi modifier le vivant

1. Le vivant est normatif

La maladie n'est pas substantielle, elle n'est pas une entité distincte en soi, elle est une continuité du normal. Il ne s'agit donc pas de « lutter » contre, en terme guerrier mais la moduler, la rectifier. La vie est normative comme l'a montré Canguilhem (31) Il apparaît ici la notion de maladie latente, de maladie chronique « à vie », sans agent extérieur mais intrinsèque de l'individu. Le schéma thérapeutique et le but poursuivi ne sont plus la guérison, mais la rémission. Avec ses thérapeutiques, on a une chronicisation de la maladie qui devient « en rémission ».

Certains, comme Elodie Giroux(32) ont vu dans ces découvertes de l'immunologie un parallèle, voire un prolongement de la thèse de Canguilhem. Non seulement le normal et le pathologique sont de même nature, une même entité du vivant, mais ce

pathologique marque l'histoire de l'individu : « *la guérison n'est jamais un retour à l'état antérieur* »(31). De manière similaire, le système immunitaire semble « apprendre » de chaque épisode.

2. Une conception du vivant comme modifiable

Il s'agit donc de moduler le vivant : moduler l'individu malade, mais aussi moduler le « vivant » animal ou végétal pour qu'il produise des thérapeutiques. Il y a donc nécessité de concevoir le vivant comme modifiable. Ceci n'a pas toujours été le cas, selon les courants de conception du vivant. La notion de vie est riche de conceptions différentes, de courants philosophiques, de représentation. François Dagognet nous explique que dans la plupart de ces courants, le vivant est considérée comme « *l'immuable et le substantiel* »(20). L'imaginaire est ancré dans ce vivant intouchable et le modifier est perçu comme négatif. Il note par exemple qu'étymologiquement, modifier la nature donne le terme « dénaturer » avec sa connotation péjorative. L'utilisation du vivant en technologies vient ébranler cette vision, et inclut une réflexion sur notre définition profonde du vivant. Or l'hypothèse de Dagognet, est que la nature est en perpétuelle modification, d'elle-même, mais aussi sous l'action ancestrale de l'homme : « *Elle constitue une sorte de matériau plastique qui permet et appelle les transformations; en somme, la nature invite, non pas à la conservation, mais à l'artificialité. Elle ne demande qu'à être manipulée, brassée, réglée.* »(20)

3. Conséquence : L'Éducation thérapeutique du patient

La chronicisation, voire la mise en rémission d'un certain nombre de maladie a entraîné un accroissement majeur du nombre de personnes atteintes d'une maladie chronique, qui représentent désormais un quart de la population française. Cette explosion a favorisée l'apparition de l'éducation thérapeutique du patient (ETP). Le présupposé initial de l'ETP était que l'acceptation par le patient de son traitement pharmacologique, et donc l'observance, passait par une meilleure connaissance de sa maladie. Puis l'éducation est allée au-delà de l'observance pharmacologique en incorporant une hygiène de vie globale. Ceci se base notamment sur les travaux de Framingham sur les maladies cardio-vasculaires et l'intérêt prouvé d'une éducation sur l'hygiène de vie à l'échelle d'une population. Enfin, elle s'est étendue à l'ensemble des composantes d'un individu (personnelle, familiale, sociale, professionnelle), afin d'intégrer pleinement la maladie dans l'identité de l'individu(33).

Nous retombons alors sur la notion de normes de l'individu. La maladie est ici comprise dans l'histoire de l'individu. Elle n'est pas un état transitoire, ponctuel géré par le médecin mais un état à intégrer à la vie de l'individu. L'ETP permet donc une réappropriation de cet état. C'est d'autant plus essentiel dans ses molécules de se réapproprier un soi que l'on va moduler. La notion d'appropriation de la maladie dans ce parcours prend d'autant plus de sens que l'on touche à la notion de soi, un soi que nous avons montré fondamentalement lié à l'identité biologique.

Ainsi les biothérapies s'intègrent à l'éducation thérapeutique non seulement pour des raisons temporelles (apparition en parallèle dans les années 90), ou de risques

sanitaires. Mais elles répondent aussi à une conception de la maladie et du thérapeutique complètement cohérent avec l'image véhiculée par l'ETP : une réappropriation du *soi* , de son identité biologique modifiée par la maladie et la thérapeutique.

4. Finalement ce nouveau modèle de thérapeutique s'intègre dans un nouveau modèle de médecine.

Les jeunes praticiens intègrent donc facilement les biothérapies à leurs pratiques car ils sont imprégnés de ces modèles du vivant et du soi façonnables.

Les biothérapies ne sont donc pas uniquement cliniquement efficaces. On a aussi de bonnes rémissions avec les DMARDS. En plus leur nature biologique correspond au modèle établi : elles fonctionnent comme un système de clés et de serrures dans le système biologique, comme dans le modèle «des chaînes latérales » d'Ehrlich(13). Elles coïncident parfaitement à ce modèle. Elles s'intègrent au système biologique, dans un nouveau modèle global d'immunologie où le soi est modulable. On peut le modifier sans modifier l'identité. La maladie n'est plus une entité à part, de nature différente du normal, elle n'est pas un épisode ponctuel de la vie de l'individu, mais une continuité. Ces immunomodulateurs et non supprimeurs s'intègrent également parfaitement à cette conception. Ils cherchent à modifier les normes, et non « supprimer » une maladie qui n'est pas substantiellement distincte.

Il y a donc un effet heuristique de ce modèle. Les biothérapies répondent à une logique intellectuelle, conceptuelle et conviennent parfaitement au modèle théorique physiopathologique. Ceci est d'autant plus visible qu'il y a des cas d'échecs voire de réactions dites « paradoxales » de ces biothérapies, car elles remettent en cause un modèle de pharmacodynamie didactique, facile à diffuser, à comprendre, et qui conforte nos modèles biologiques.

C'est aussi un nouveau modèle économique et sociétal (couts globaux ...) où l'on intègre le cout de la maladie dans la vie globale de l'individu. Comme tout modèle il a ses modes d'applications propres qu'il convient de détailler. Une étude de la mise en pratique du modèle dans le grand IV nous amènera à étudier les pratiques cliniques et en poser les limites.

D. La question des biosimilaires et la brevetabilité du vivant

Un dernier point a été mis en relief dans la première partie d'épistémologie et reste à développer: celui des biosimilaires et de la brevetabilité du vivant.

Face au déficit croissant de notre système de santé, et aux coûts importants de ces thérapeutiques, il est probable que le législateurs français accorde l'autorisation de mise sur le marché des biothérapies en rhumatologie, comme c'est déjà le cas en endocrinologie par exemple. Pourtant seuls trois biosimilaires sur l'ensemble des spécialités sont apparus sur le marché français en dix ans.

Lors des entretiens du master 2 auprès des rhumatologues, la question des biosimilaires a été citée systématiquement par les rhumatologues avec notamment des craintes sur l'origine de ces produits, et l'interrogation sur la différenciation génériques/biosimilaires. Paradoxalement, la recherche sur pubmed des biosimilaire en rhumatologie ne rend que neuf réponses sur le sujet. Comment peut-on expliquer l'apparent paradoxe entre les craintes des utilisateurs et l'absence de littérature médicale sur ces thérapeutiques inévitables ?

La définition des biosimilaires les différencie des génériques par la « variabilité intrinsèque » liée à l'utilisation du vivant. On peut d'abord entendre cette définition comme une variabilité incontrôlable du vivant. On rejoint une vision vitaliste du vivant, non saisissable par l'homme et la technologie. Mais on peut aussi comprendre cette réserve du législateur selon la variabilité dans la nature du vivant utilisé. En effet, en biotechnologie, le « vivant » utilisé (cellule, animal, bactérie...) est brevetable. Lors de la chute du brevet, seule la formulation du médicament est dévoilée, mais le procédé de fabrication/création, y compris le vivant utilisé reste une propriété industrielle, commercialisable. « *C'est comme reproduire un œuf sans savoir quel animal l'a pondue, ni comment* »(34).

Cette particularité vient a priori à l'encontre des notions de non-brevetabilité du vivant énoncées lors des premiers essais d'organismes génétiquement modifiés dans les années 1980. Initialement, seules les techniques biomoléculaires et biotechnologiques amenant à la création pouvaient être brevetées mais pas l'organisme vivant créé.

En effet, les premiers OGM ont suscité une controverse sociale et politique. (35) Dans certaines approches métaphysiques ou religieuses, le vivant a un caractère sacré et une inaliénabilité. Les ressources génétiques seraient « un patrimoine commun de l'humanité » (36). Ce terme a donc été inscrit dans l'article 1^{ier} de la Déclaration universelle sur la protection du génome humain de 1998. Ces inquiétudes ont été corroborées par des inquiétudes éthiques : dangerosité et principe de précaution, risque de mésusage (clonage reproductif, post-humanisme...), monopole industriel de l'inventeur.

L'utilisation industrielle et commerciale de matériaux vivants dans le cadre des biothérapies a donc été confronté à deux principes du droit : la non-commercialisation du corps humain (si l'anticorps ou la lignée lymphoïde est issu d'un donneur par exemple), et la notion de « patrimoine génétique de l'humanité » (pour le matériel vivant producteur de la biothérapie). (35). Le premier principe fait référence à une transaction directe entre donneur (de sang par exemple) et l'utilisation médicale. Dans le cadre de procédé industriel, le matériel biologique tombe alors dans le droit du commerce, et donc brevetable. Quant à la notion de patrimoine génétique, la déclaration de 1998 précise que « *Dans un sens*

symbolique, il est le patrimoine de l'humanité. » Or le sens « symbolique » n'est pas applicable en matière juridique. Le dictionnaire permanent de Bioéthique et Biotechnologies des Editions Législatives affirme que depuis les directives européennes de 1998, « le législateur européen a tranché. Dorénavant la matière biologique est bien reconnue comme brevetable [...] même si elle préexistait à l'état naturel, du moment qu'elle est isolée de son environnement naturel ou produite à l'aide d'un procédé technique ». (37)

La question de brevetabilité du vivant reste donc en suspens. L'utilisation du vivant humain est déjà largement répandu en médecine (transfusion, greffe, insémination, transplantation). Mais comme nous l'avons vu ici, deux différenciations majeures sont à noter : d'une part l'intégration de ces produits vivants dans les systèmes biologiques du patient, entraînant une modification de notre concept de soi ; et d'autre part, l'intégration de ce vivant dans le processus de recherche et de production des médicaments entraînant le vivant dans un aspect économique non concerné par les autres produits dérivés du sang, gratuits et anonymes en France. Les bénéfices indéniables de ces thérapeutiques ont été unanimement reconnus, et aucune retenue à la commercialisation n'a été initialement demandée. Mais avec l'arrivée des biosimilaires, la question de la brevetabilité du vivant revient au premier plan, comme elle l'avait été dans le cas des premiers OGM. Cependant comme le décrit Hélène Gaumont-Prat dans le dictionnaire d'éthique et de philosophie morale (article vivant (35)) : « *on ne peut s'en remettre uniquement au droit des brevets pour régler les questions dites d'éthiques. Toutes les étapes du processus scientifique et industriel ont leurs exigences éthiques et leurs règles juridiques propres* ».

IV. Application pratique : Un nouveau modèle de médecine et éthique clinique

Finalement la spécificité de ces thérapeutiques résiderait dans un nouveau modèle de physiopathologie et pharmacodynamie. Au niveau épistémologique, on observerait donc un modèle novateur, basé sur un modèle immunologique modulable, ouvert à l'extérieur. Mais c'est l'ensemble de la médecine, de la maladie, du normal, qui est désormais conçu comme une entité unique, continue, et modulable. Le vivant quant à lui ne demanderait qu'à être façonné.

Sur le plan des pratiques, ces molécules sont ancrées dans une pratique clinique elle-aussi moderne : la médecine factuelle. Cette médecine basée sur les preuves date des années 1990, c'est-à-dire de manière concordante aux biothérapies. Aussi, l'application rigoureuse de cette médecine factuelle est particulièrement présente pour cette classe thérapeutique. La décision thérapeutique est régie par des scores statistiques, eux-mêmes fruits d'études mathématiques. Si cette médecine factuelle est indéniablement à l'origine de grand progrès scientifique. Mais il conviendra ici, d'en décrire aussi les limites et donc les risques de l'application « basée sur les preuves » des biothérapies.

A. Nouveau modèle de standardisation : recommandation, *guidelines*, scores cliniques et encadrement.

1. Introduction : Les biothérapies, exemples d'application de la médecine factuelle

Nous avons vu que ce nouveau modèle de molécules étaient particulièrement onéreuses. Une attention toute particulière est donc portée sur elles, à la fois sur le plan du coût de la santé (vérification d'indication valide), mais aussi concernant les effets indésirables. On a donc dans cette classe, plus qu'avec les anciennes molécules moins coûteuses, appliqué le nouveau modèle de l'Evidence Based Medicine EBM pour la décision diagnostic, la modification thérapeutique... Les indications sont décrites en critères pondérables et calculables. (DAS, ASDAS, réponse ACR...).

Ces preuves s'imposent au médecin, et en deviennent même opposables. Elles doivent être suivies pour le remboursement des soins, mais elles doivent aussi avoir été utilisées selon les recommandations en cas d'effets indésirables. Les décisions thérapeutiques sont donc standardisées selon des chiffres quantifiables : scores diverses DAS, ASDAS... Le remboursement ne peut se faire que si le patient répond à un certain score diagnostic ou thérapeutique.

Quelques scores commencent à apparaître pour les anciennes molécules (score de quantification de prise d'AINS (38)). Mais ces scores sont construits dans l'optique de déterminer le moment de passage vers une biothérapie. Il n'y a, à l'inverse, pas

de score déterminant la nécessité de mise sous AINS dans la spondylarthrite par exemple. Ceci reste soumis à l'évaluation individuelle du praticien selon le score diagnostic, les scores de sévérités, et l'appréciation individuelle des bénéfices et risques de cette classe. Il n'y a pas non plus de critères de remboursement par score pour les molécules immunomodulatrices hors biothérapies.

Par sa technicité, non caractère novateur, et ses problématiques de coûts, les biothérapies se sont donc complètement approprié le raisonnement basé sur les preuves qu'il convient d'approfondir.

2. Rappel sur la médecine fondée sur les preuves

L'EBM est traduit en français par médecine factuelle ou médecine fondée sur les preuves. Elle regroupe un ensemble de techniques pédagogiques de lecture et d'évaluation de la qualité scientifique de la littérature médicale. Elle a pour but de rationaliser l'enseignement, l'économie de santé mais aussi la pratique.

Tout comme ces nouvelles molécules, ou les principes d'immunologies, l'EBM est partie intégrante de notre univers médical. Or, les principes ont été établis très récemment en 1992 par un groupe de médecins de l'université McMaster du Canada. Elle est « l'utilisation consciencieuse et judicieuse des meilleures données actuelles de la recherche clinique dans la prise en charge personnalisée de chaque patient »(39)

L'idée d'apporter la meilleure démarche de soins à un patient n'est pas nouvelle, mais inscrite dans le code de déontologie. Cependant, l'organisation en mode de raisonnement organisé (niveau de preuves, validation interne, moteurs de recherche...) approprié est récent, évalué à la seconde moitié du XXème siècle. Elle est venue en réponse à une variabilité de l'enseignement et des pratiques, incompatibles avec l'excellence. La médecine factuelle cherche donc à fonder son raisonnement scientifique sur un certain nombre de savoirs qui contrôlent l'interprétation, qui lutte contre l'équivoque, l'aléatoire, jugés négativement. Elle va déployer des techniques de codage et de décodage. Elle occulte, ce faisant, la notion de déchiffrement, de l'interprétation de l'humain.

L'application individuelle a donc radicalement changé les pratiques médicales. Elles se fondent désormais sur une évaluation extérieure. Le médecin, auparavant plutôt indépendant et paternaliste, doit désormais accepter de raisonner sur des preuves dont il ne peut vérifier les origines. Ceci amène plusieurs conséquences. D'abord le médecin doit faire confiance et paradoxalement accepter l'application de recommandations extérieures. Ceci réduit donc l'acte décisionnel du praticien et s'accompagne de risque de dérive. Du moins, doit-on reconnaître un pouvoir puissant des moteurs de recherche et de publications de ces preuves. Le nombre de publications annuelles en médecine dépasse le million par an. Il est donc impossible au praticien isolé de critiquer objectivement des articles, en ayant accès aux données brutes et en ayant les compétences pour les assimiler.

Le rhumatologue doit par ailleurs accepter la variabilité statistique et donc l'erreur aléatoire. Enfin, il doit comprendre et accepter que ces actes n'aient pas forcément de conséquence à l'échelle individuelle du patient. Dans le cas par exemple de la diminution des risques cardiovasculaires de la polyarthrite par les anti-TNF, le résultat ne peut se quantifier qu'à l'échelle statistique.

3. Les « Meilleures données » et la question du choix du référentiel d'évaluation

Comme nous l'avons vu, la médecine factuelle est une logique récente, avec son organisation et donc ses propres outils de recherche, de sélection, et de validation.

Dans *Naissance de la clinique* (40) et *les Machines à guérir* (41), Michel Foucault nous démontre comment lorsqu'on crée un nouveau raisonnement clinique, le modèle rend possible le déploiement d'un ensemble de techniques à son service. La clinique des faits, et non de l'empirisme est ancrée dans la lignée de Bichat pour qui, pour apprendre la médecine « ouvrez-quelques cadavres »(42). Foucault précisera que « l'oeil de Bichat est un oeil de clinicien parce qu'il donne un privilège épistémologique absolu au regard de surface ». On développe alors une médecine qui doit voir ses preuves. Pour savoir il faut voir, on ne croit que ce que l'on voit.

La médecine clinique va donc développer une médecine des faits visibles. Les instruments de recueil, de mesures, les outils d'évaluation, de jugement, vont devenir

les techniques au service de ce modèle thérapeutique. Les faits doivent être visuels et quantifiables mathématiquement.

Foucault va donc s'interroger sur ce que l'on perd de vue à rechercher uniquement les preuves par le « voir ». D'autres modèles thérapeutiques existent, en médecine chinoise par exemple, basés sur le toucher, ou en psychologie, basé sur l'écoute. Or, l'EBM n'a développé que des outils qui lui correspondent. Elle n'est donc pas justifiée pour évaluer les autres modes de soins : médecines manuelles (physiothérapie, ostéopathie..) ou de la voix (psychanalyse, psychothérapie...). On peut d'autant moins évaluer ces « preuves » que ces techniques sont souvent l'héritage d'une transmission orale ou de l'expérience. Les médecines alternatives ne peuvent donc pas être évaluées comme inutiles puisque l'outil d'évaluation est de fait inadapté. On ne peut pas prouver leurs efficacités par l'EBM, mais on ne peut pas méthodologiquement affirmer le contraire non plus. Le problème est que, utilisant des outils qui lui sont propres, ce modèle fait oublier les autres. L'écueil est d'ignorer que la médecine factuelle est un des modèles possibles.

Par ailleurs, elle ne traite donc pas des domaines qui ne peuvent être soumis au modèle mathématique. Comment évaluer des systèmes complexes plurifactoriels, ou ceux intriqués avec le psychique ou le social? Les sciences techniques du codage peuvent difficilement s'appliquer aux sciences humaines de l'interprétation. Comment pondérer dans cette méthode visuelle, la part de souffrance psychique d'une pathologie rhumatologique? Le risque est aussi de ne pas prendre compte de l'expérience acquise, et du recul nécessaire, pour ne se baser que sur les faits

immédiats. « Le danger est de faire croire aux générations nouvelles que la médecine scientifique a commencé avec elles, avec pour conséquence le refus d'assimiler l'expérience passée et l'oubli de la part d'intuition, de tâtonnements, de subjectivité, et parfois de folie inventive, caractéristiques de l'exercice médical. »(9) Du côté patient, le risque est aussi de réduire la maladie à sa classification (CIM, DCM IV...). On appauvrit alors l'expérience humaine de la maladie.

La médecine se traduit dans des faits objectifs, des preuves quantifiables, mais aussi une histoire (du médecin, du patient...) une géographie (médecine culturelle), un ensemble de représentations. Nous avons pu démontrer par exemple dans la deuxième partie comment le modèle immunologique sous-jacent aux biothérapies était lié à un ensemble de modèles philosophiques, esthétiques, éthiques. La médecine des faits ne doit pas chercher à les ignorer sous peine d'appauvrir la pratique de sa dimension humaine et sociale

4. Les *guidelines* et éthique clinique

Nous avons noté que l'abondance de littérature rend complexe l'accès à la médecine factuelle. Les sociétés savantes ont donc cherché à synthétiser les données pour le praticien. C'est ce que l'on appelle les recommandations d'experts, ou *guidelines*, décrivant souvent des protocoles très formalisés.

Cette démarche est soutenue par les pouvoirs publics qui comme nous l'avons vu, y trouvent un moyen simple et standardisé de contrôler les activités médicales, aussi bien sur le plan du juridique en cas de procès, mais aussi des arguments de

référence en économie de la santé. Elle est par ailleurs favorisée par les assurances professionnelles des médecins, dont l'activité monte en puissance, et qui voient dans ces références un moyen de couvrir leurs responsabilités. Enfin, la diffusion de recommandations est favorablement accueillie par les patients et leur entourage qui considèrent ces directives comme garantie d'une médecine actualisée et validée par des preuves.

Au final, le praticien se sent donc déchargé de sa responsabilité et des difficultés décisionnelles. Une mauvaise évolution, prévisible ou non, de la maladie ne saurait lui être reproché puisqu'il a suivi la recommandation dictée par les instances. La « traçabilité » des procédures devient alors indispensable à la preuve de l'application rigoureuse des procédures. De même, la difficulté de décision face à un dossier difficile est simplifiée par l'application d' « arbres décisionnels ».

Ethique et guidelines

Lors des entretiens de master 2, plusieurs questions d'éthique clinique avaient été posées aux praticiens. Certaines situations leurs posaient-elles des questions ? Comment mettre en balance une contre-indication relative (antécédent de néoplasie) et souhait de confort du patient ? Problème des risques à long terme ? La question avait été aussi posée concernant le choix décisionnel du médecin, sa conscience par rapport au cas particulier, face à ces recommandations, à la pression de la médecine basée sur les preuves, ou encore, face à une décision collégiale. Le rhumatologue traitant, qui renouvèle l'ordonnance, peut-il ou a-t-il un pouvoir décisionnel sur un

traitement instauré initialement à l'hôpital ? Enfin, plusieurs ouvertures avaient été faites sur la question de la brevetabilité du vivant, et celle des biosimilaires.

Face à toutes ces problématiques pratiques, l'ensemble des praticiens ont répondu ne pas percevoir les interrogations soulevées. Et notamment, une réponse commune était de dire que la standardisation des pratiques empêchait toute dérive ou erreur décisionnelle. Les recommandations étaient suffisamment claires et détaillées pour convenir à chaque cas. Le cas des antécédents de cancer fait par exemple l'objet d'une fiche de recommandation intitulée « que faire en cas d'antécédents néoplasiques ? » disponible librement sur internet⁽⁴³⁾. Derrière ce titre trivial de mode d'emploi, est détaillé l'ensemble des cas possibles, et des solutions sont proposées

Mais des recommandations détaillées peuvent-elles se substituer à la réflexion individuelle ? Peuvent-elles rendre compte de la complexité de la pathologie rhumatologique, notamment sur la composante sociale et psychique de la douleur et du handicap ? La médecine factuelle peut-elle se passer d'éthique ?

Nous avons vu que l'application des recommandations est devenu un outil juridique. Les *guidelines* deviennent opposables au médecin, qui fonde alors sa démarche selon ce qui pourrait ou non lui être reproché. On passe alors d'une relation médicale basée sur la responsabilité morale et le devoir, à une société judiciaire, et/ou juridique, basée sur la responsabilité juridique. La notion de morale n'est plus alors la pierre angulaire de l'acte médical. « En insistant sur la responsabilité juridique, on dévalorise la responsabilité morale. Le médecin juridicisé est un médecin *amoralisé* »

(44). La question de l'éthique anciennement basée sur la tradition, la morale, la culturelle, la religion, devient donc obsolète puisqu'elle n'est plus que l'application de la justice.

Les questions éthiques des praticiens ont été remplacées par la judiciarisation de la médecine et son application en recommandation. L'absence de responsabilité individuelle et de pouvoir décisionnel propre en matière de biothérapies semblent donc éliminer toute problématique. Cependant, ce qui est juste est-il éthique ? Une médecine *amorale* voire *an-éthique* est-elle possible ? (44)

5. Conclusion : un outil puissant à manier avec précaution

Dans l'article encyclopédique de François Fourrier sur l'evidence based medicine (9), il souligne deux termes au sein de la définition de Trumbic (39):

La médecine factuelle doit être *Consciencieuse*: la démarche de recherche et d'évaluation des données doit être rigoureuse par le praticien. Cependant nous avons pu montrer les propres limites des outils de recherche et d'évaluation, asservis à l'EBM. Mais aussi nous notons la difficulté pratique du rhumatologue à trier cette somme d'informations colossale qui ne peut être exhaustive.

Judicieuse et application personnalisée: L'application de ces faits doivent être pondéré par l'interprétation, l'instinct, l'histoire, la culture, sous peine de ne plus avoir de sens. Quel sens donner à un DAS isolé, sans connaître le ressenti douloureux du

patient, son histoire personnelle, familiale, sociale ? Nous savons tous que l'« évaluation visuelle analogique » de la douleur peut être marquée par un évènement intercurrent, physique, psychique, social. Et nous avons tous donc déjà nuancé un score de DAS pondéré par un EVA dit « discordant ».

L'EBM a représenté un apport considérable dans l'enseignement, la recherche, l'amélioration des pratiques et de l'offres de soin. Cependant ces origines et ces limites doivent être entendues pour ne pas perdre notre réflexion individuelle, oublier la responsabilité personnelle du praticien, et garder la dimension humaine de la médecine. L'écueil est de croire que l'on peut résumer la relation thérapeutique à un codage du cas clinique. Elle doit faire l'objet d'observation attentive et d'encadrement rigoureux pour éviter les dérives. Concernant les biothérapies, il ne faut donc pas oublier que les outils de cette science sont développés par celle-ci et pour celle-ci, avec les limites citées ici. Car si les avantages sont indéniables, les limites de ce système peuvent être dangereuses si elles ne sont pas comprises.

B. Dans le prolongement : L'anthropotechnie

Finalement, les biothérapies s'intègrent dans cette nouvelle vision du vivant et du corps de patient, comme un ensemble de systèmes biologiques modulables ou

interchangeable. La biotechnologie permet alors de fournir les « pièces détachées » de ce vivant parcellaire. La gestion y compris décisionnelle, d'évaluation, et même la démarche éthique est fractionnée en une logique mathématique reproductible.

De fait, on pourrait alors utiliser ces techniques pour améliorer le vivant non pathologique. Nous connaissons la limite fragile entre normal et pathologique, et l'utilisation de ces technique pour l'amélioration d'un état considéré médicalement comme normal est déjà en cours de développement. Par exemple, en rhumatologique, de nombreuses techniques sont au stade d'essai in vivo pour le remplacement de cartilage de genou chez les footballeurs.

Le détournement ou le prolongement de ces techniques, selon l'opinion que l'on y porte, intéresse plusieurs philosophes des sciences comme J Goffette ou G Hottois.

J Goffette a créé le néologisme d'Anthropotechnie pour décrire cette utilisation de la technique dans le but d'améliorer l'Homme. Il la définit comme « l'art ou la technique de transformation extra-médicale de l'être humain par intervention sur son corps ».(45) Elle se distingue de la médecine car il ne s'agit pas de lutter contre la maladie, la mort, la souffrance, il s'agit « *d'instauration d'un état sur-normal, d'une condition modifiée censée répondre à nos demandes multiples : être plus beau, plus fort, plus intelligent, etc. La médecine réduit des « moins », tandis que l'anthropotechnie tente de donner des « plus »- réels ou illusoires* » (45)

Ces utilisations posent des questions existentielles sur les limites du corps, du pathologique, mais elles posent surtout des questions éthiques sur la liberté,

l'aliénation à des idéaux, des modèles, ou des pressions professionnelles dans l'exemple du dopage.

V. Conclusion :

L'actuel courant d'éducation thérapeutique nous incite à donner le maximum d'informations aux patients. Or, même si cette nouvelle classe est fortement présente dans les publications de recherche, elle est paradoxalement peu décrite fondamentalement, et mal connue du grand public comme de ses utilisateurs. Que sont-elles et qu'ont-elles de si particulier ? Dernières ces méconnaissances, se cachent un certain nombre de représentations, d'imaginaires, souvent négatives. Les courants actuels d'éducation thérapeutique ont montré que ces représentations négatives pouvaient être source de non adhésion au traitement. Ces sont aussi des sources d'erreur pour le praticien qui n'a pas de recul dans sa pratique. Or, les publications actuelles ont tendance à vouloir combattre ses représentations par l'analyse scientifique, résumée en statistiques. Nous sommes dans l'erreur à vouloir comprendre et répondre à des questions relevant de la sociologie ou de la psychanalyse par des statistiques mathématiques. Jean Pierre Dupuy, professeur de philosophie, membre du comité d'éthique et de précaution de l'INRA, s'intéresse à l'évaluation normative des recherches en biotechnologies(19). Il propose un avis très critique concernant la nature des réflexions qui sont relatives à ce sujet « *On réalise une étude comparative sur les avantages et les risques, en affectant à ces derniers des coefficients de probabilités, et on établit une sorte de bilan qui conclut généralement au fameux principe de précaution, dont personne ne sait ce qu'il veut dire ni comment l'appliquer.* »

Nous avons donc essayé ici, de réfléchir non pas à des questions de bénéfices, de risques ou d'éthique, mais de réfléchir en premier lieu sur les sources et définitions des biothérapies. Ce travail est le fruit de deux années de collaboration avec le département de philosophie de l'université de Lyon 3, afin de réaliser l'épistémologie de cette classe.

Une première partie a permis de décrire les particularités techniques de cette classe : définition, modèle pharmacodynamique, production, prescription, administration. Il en ressort en premier lieu une étymologie particulière de ce terme. Elle associe deux termes grecques : « *bios* » = qui a trait à la vie, et « *tecknikos* » = impliquant les connaissances et compétences humaines. Il a été intéressant de s'attarder sur le choix du préfixe « bios », à la fois politique et philosophique. On peut retenir que le « vivant » cité ici est appréhendé selon une vision réductionniste de la vie. Il s'agit d'un vivant réduit à une protéine, qui ne s'intègre à un système biologique que dans son procédé de fabrication initial, ou dans son devenir au sein du corps humain. La substance contenue dans le flacon, ne saurait donc pas être considérée comme du vivant puisqu'isolé, il ne répond pas aux caractéristiques fondamentales de la vie des systèmes biologiques : croître et se multiplier. Ce vivant fait par contre référence à la *biomedicine* anglosaxonne : cette médecine moderne « bio-médicalo-industrielle » comme le décrit J-P Gaudillère. Cette vision réductionniste est importante car elle permet aux biothérapies de se différencier des autres médicaments dérivés du vivant (produits du sang, greffe etc...) en matière de législation. Mais il ne faut pas non plus négliger la consonance poétique de ce préfixe. Dans l'encyclopédie médico-chirurgicale, les auteurs présentent les

biothérapies comme « *une famille de traitements que seule la vie peut fabriquer* ». Dans cette étymologie le vivant est perçu comme non saisissable, non intelligible, et surtout non reproductible. L'image alors du scientifique qui manipule le vivant reste alors ancrée dans l'imaginaire collectif et notamment celui du patient.

De là, nous avons pu relever la complexité législative concernant la brevetabilité de ces molécules. En réunissant la production industrielle du médicament et l'utilisation de la vie à but thérapeutique, les biothérapies ont modifié les législations en cours. De plus, le législateur a tenu à distinguer génériques et biosimilaires du fait de la non-reproductibilité et de la variabilité intrinsèque du vivant. Mais ce vivant peut-il être brevetable, et dans le cas contraire comment protéger l'industrie biotechnologique ? Ces éléments méritent d'être approfondis au-delà de cette thèse qui n'a pu qu'en décrire la complexité.

Par ailleurs, nous avons souhaité comprendre l'origine de cette classe et des modèles pharmacodynamiques sur lesquels elle se base. La particularité des biothérapies viendrait du fait qu'elle intègre pleinement le vivant, à la fois dans ces procédés de fabrication industriel, mais aussi dans le système biologique de l'individu. Il ne s'agit pas de suppléance comme en transfusion ou transplantation, mais de modifier intrinsèquement le vivant, de modifier le « soi » malade. Il est alors intéressant de comprendre le modèle immunologique du soi et du non-soi. Ce modèle, parmi d'autres possibles, domine l'immunologie actuelle. Il a pourtant été choisi parmi d'autres modèles, parfois lors de violentes querelles. Ce choix est lui aussi à la fois politique et philosophiques. En effet, ce modèle va plus loin qu'une

fonction médicale : il permet de décrire l'identité biologique, avec plus de subjectivité et de temporalité que l'identité génétique n'a pu le faire. Il s'inscrit dans la lignée du *soi* philosophique puis psychanalytique du XX^{ème} siècle. Cependant comment concevoir alors les maladies auto-immunes, ou les thérapies immunomodulatrices ? Comment distinguer le soi, l'identité biologique et l'individu ? Nous avons pu montrer les limites de ce modèle. Fortement critiqué par les immunologistes eux-mêmes, il est conservé pour son incroyable rôle didactique et fédérateur. Malgré cela, les récentes découvertes en auto-immunité, en clonage, et en tolérance immunitaire obligent à aller au-delà de ce modèle. Le modèle de continuité biologique proposé par Thomas Pradeu (23,24) par exemple permet alors d'envisager une modulation du soi par les biotechnologies sans modifier l'identité biologique de l'individu. Il précise les limites de l'individu qui seraient plus ouvertes, hétérogènes et évolutives que le soi et le non-soi l'imposent. Il nous est possible d'intégrer les biothérapies à ce modèle afin d'inclure complètement les molécules dans les systèmes biologiques de l'individu. La thérapie fait alors partie intégrante du patient, chimère. Plus globalement, ce schéma ouvert, modulable correspond à une nouvelle approche de la maladie, intégrée à la vie de l'individu qui en redevient le possesseur. La maladie ne se guérit pas mais se met en rémission, l'éducation thérapeutique se développe.

Enfin, nous avons souhaité réintégrer ces données dans une pratique clinique. Nous avons notamment observé comment les biothérapies s'intégraient dans une application rigoureuse de la médecine factuelle ou *Evidence Based Medicine*. Cet outil particulièrement puissant a permis une grande amélioration médicale en termes

de qualité, de sécurité, de recherche. Mais la connaissance de ses limites est tout aussi importante. Tout ce qui ne peut pas se quantifier en preuves visuelles ne peut pas être évalué par l'EBM: psychologie, médecine manuelle... Par ailleurs, la médecine reste une science humaine. En niant l'importance de l'expérience, l'intuition, du relationnel, et de la subjectivité, on réduit le praticien à un ordinateur. En réduisant le patient à des critères de classification, on néglige l'expérience humaine de la maladie. Enfin, d'un point de vue éthique, l'application des *guidelines* en rhumatologie ne doit pas décharger le praticien de son pouvoir décisionnel. Car en judiciarisant les décisions, la notion de moral bascule vers la notion de responsabilité juridique. Le médecin qui se décharge de toute responsabilité décisionnelle devient « *amoral voire anéthique* »(44).

Ce travail s'adresse à tous les utilisateurs des biothérapies : industriels, législateurs, médecins, soignants, patients. Il peut intéresser tous ceux qui souhaitent comprendre la naissance d'une nouvelle classe thérapeutique, des origines à son application. Il incite chaque lecteur à la réflexion sur sa propre pratique médicale.

A titre personnel, il a été la source de nombreuses rencontres et découvertes. Par ce travail, j'ai pu collaborer avec un autre univers de recherche, celui des recherches en philosophie, et plus précisément de l'épistémologie médicale. Mais il m'a aussi permis d'échanger avec des anthropologues, un « historien des médicament », des chercheurs en philosophie, des psychiatres, des comités d'éthiques, des associations de patients. J'ai découvert par exemple l'extrême rigueur de la méthodologie des entretiens semi-directifs, que la médecine commence timidement à

utiliser, mais pas encore à enseigner. Ce travail m'a permis de comprendre avant tout que notre modèle de recherche scientifique médical n'était qu'un modèle parmi tant d'autre, avec les propres critères de validations qui s'y rapportent. Ainsi, si le travail de thèse a pour but de nous former à l'esprit scientifique, et aux méthodologies de la recherche, j'ai le sentiment, un peu prétentieux, d'être allée au-delà. Sans prétendre les maîtriser, je me réjouis d'avoir compris qu'il en existait plusieurs.

CONCLUSIONS

THESE SOUTENUE PAR : Mme MUSLMANI Myriam Epouse RENARD

TITRE : Qu'est-ce qu'un biomédicament en rhumatologie en 2013?

Etude épistémologique»

Les biothérapies prennent une place croissante en rhumatologie. Fortement présentes dans les publications, elles sont paradoxalement mal connues.

Ce travail est la suite de deux années de master 2 au sein du département de philosophie de l'université de Lyon 3. Il cherche à réaliser l'épistémologie de cette classe. C'est-à-dire décrire son origine, ses mécanismes et modèles, ce qui en fait une entité à part, c'est-à-dire son unité, et ses particularités, son unicité.

Une première partie a permis de décrire les particularités techniques de cette classe : définition, modèle pharmacodynamique, production, prescription, administration. Il en ressort une étymologie particulière, notamment le choix du préfixe « bios ». Le « vivant » est appréhendé ici selon une vision réductionniste. Il est réduit à une protéine, intégré à un système biologique uniquement dans son procédé de fabrication. Le médicament isolé dans ne répond pas aux caractéristiques fondamentales de la vie: croître et se multiplier. Ce préfixe fait référence à la *biomedicine*, cette médecine moderne « bio-médicalo-industrielle ». Ceci explique la singularité de législation de ces molécules par rapport aux autres médicaments dérivés du vivant. Il ne faut pas non plus négliger la consonance poétique de ce préfixe. Dans l'encyclopédie médico-chirurgicale, les biothérapies sont présentées comme « *une famille de traitements que seule la vie peut fabriquer* ». Le vivant est perçu comme non saisissable et non reproductible. L'image de l'apprenti sorcier reste alors dans l'imaginaire collectif.

De là, nous avons pu relever la complexité législative concernant la brevetabilité de ces molécules. Les biosimilaires sont distincts des génériques du fait de la variabilité intrinsèque du vivant. Ces éléments méritent d'être approfondis au-delà de cette thèse qui n'a pu que décrire les questions en suspens.

Puis nous avons décrit les modèles pharmacodynamiques sur lesquels elles se basent. Il est intéressant de comprendre le modèle immunologique du soi et du

non-soi, qui domine l'immunologie actuelle. Ce choix politique et philosophiques est dans la lignée du *soi* philosophique puis psychanalytique du XXème siècle. Il permet de décrire l'identité biologique avec plus de subjectivité et de temporalité que l'identité génétique n'a pu le faire. Cependant comment concevoir les maladies auto-immunes, ou les thérapeutiques immunomodulatrices ? Comment intégrer les récentes découvertes en auto-immunité, clonage, et tolérance immunitaire? Comment distinguer soi, identité biologique et individu ? Nous avons pu montrer d'autres pistes permettant d'envisager une modulation du soi par les biotechnologies sans modifier l'identité biologique de l'individu

Enfin, nous avons souhaité réintégrer ces données dans une pratique clinique, au sein de la médecine factuelle ou *Evidence Based Medicine*. Cet outil puissant a permis une grande amélioration médicale. La connaissance de ses limites est aussi importante. Ce qui ne peut pas se quantifier en preuves visuelles ne peut pas être évalué: psychologie, médecine manuelle... De plus, la médecine est une science humaine. En niant l'importance de l'expérience, l'intuition, le relationnel, la subjectivité, on réduit le praticien à un ordinateur. En réduisant le patient à des critères de classification, on néglige l'expérience humaine de la maladie. Enfin, d'un point de vue éthique, l'application des *guidelines* en rhumatologie ne doit pas décharger le praticien de son pouvoir décisionnel.

Ce travail s'adresse à tous les utilisateurs des biothérapies qui souhaitent comprendre la naissance d'une nouvelle classe thérapeutique, des origines à son application. Il incite chaque lecteur à la réflexion sur sa propre pratique médicale.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER
Grenoble, le 22/08/200

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR J.P. ROMANET



PROFESSEUR R. JUVIN

VI. REFERENCES

1. LEEM. Rapport annuel: Les biomédicaments en France état des lieux 2004. 2004.
2. LEEM. Rapport annuel: Les biomédicaments en France 2011.
3. Muslmani M. Epistémologie des biomédicaments. université Lyon3; 2013.
4. Sibilia J, Duzanski M-O, Varoquier C, Sordet C, Chatelus E, Gottenberg J-E. Biomédicaments et petites molécules immunomodulatrices et immunosuppressives. EMC - Traité Médecine AKOS. oct 2012;7(4):1-11.
5. Bachelard G. La Formation de l'esprit scientifique: contribution à une psychanalyse de la connaissance objective. Vrin; 1993.
6. Burnet FM. The Production of antibodies. Melbourne Mac Millan. 1941.
7. Cavazzana-Calvo M, Debiais D. Les biomédicaments. PRESSES UNIVERSITAIRES DE FRANCE - PUF; 2011.
8. Hirsch E, Ameisen JC, Collectif. Ethique, médecine et société : Comprendre, réfléchir, décider. Vuibert; 2007.
9. Lecourt D, Delaporte F, Sinding C. Dictionnaire de la pensée médicale. Paris: Presses universitaires de France; 2004.
10. Gaudilliere J-P. L'Invention de la biomédecine : La France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant après 1945. La Découverte; 2002.
11. Moulin AM. Le dernier langage de la médecine. Presses Universitaires de France - PUF; 1991.
12. Bolduan C, Ehrlich P. Collected studies on immunity. 1st ed. 1st thousand. New York: J. Wiley & sons; [etc., etc.]; 1906.
13. Ehrlich. On immunity with special reference to cell life. Proc Roy Soc. 1900^e éd.
14. Burnet FM (Frank M. The clonal selection theory of acquired immunity [Internet]. Nashville, Vanderbilt University Press; 1959 [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://archive.org/details/clonalselectiont00burn>
15. AFSSAPS agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Caelyx : Rupture de stock imminente et probablement prolongée - Lettre aux professionnels de santé. 2011.

16. Augustsson J, Neovius M, Cullinane-Carli C, Eksborg S, van Vollenhoven RF. Patients with rheumatoid arthritis treated with tumour necrosis factor antagonists increase their participation in the workforce: potential for significant long-term indirect cost gains (data from a population-based registry). *Ann Rheum Dis.* janv 2010;69(1):126-131.
17. Van Vollenhoven RF, Cifaldi MA, Ray S, Chen N, Weisman MH. Improvement in work place and household productivity for patients with early rheumatoid arthritis treated with adalimumab plus methotrexate: work outcomes and their correlations with clinical and radiographic measures from a randomized controlled trial companion study. *Arthritis Care Res.* févr 2010;62(2):226-234.
18. Kavanaugh A, Smolen JS, Emery P, Purcaru O, Keystone E, Richard L, et al. Effect of certolizumab pegol with methotrexate on home and work place productivity and social activities in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 15 nov 2009;61(11):1592-1600.
19. Tambourin P, Joly P-B, Dupuy J-P. Les traditions françaises à l'épreuve des biotechnologies. *J Lécole Paris Manag.* 2004;47(3):29.
20. Dagognet F. *La maîtrise du vivant.* Hachette Littérature; 1988.
21. Moulin AM. *la métaphore du soi et le tabou de l'immunité.* Bernard Besis Debru Eds *Soi Non-Soi.* seuil. 1990. p. 19-26.
22. Pradeu T. *Les incertitudes du soi et la question du bon modèle théorique en immunologie.* *MS Médecine Sci.* 2005;21(10):872-875.
23. Pradeu T. *L'immunologie et la définition de l'identité biologique [Thèse de doctorat].* [Paris, France]: Université Panthéon-Sorbonne; 2007.
24. Pradeu T. *Les limites du soi: immunologie et identité biologique.* Montréal (Québec), Canada, France: Les presses universitaires de Montréal; 2009.
25. Freud S. *Lettres à Wilhelm Fliess, 1887-1904.* Paris: Presses universitaires de France; 2006.
26. Jean Bernard, Claude Debru, Marcel Bessis -. *Soi et non-soi - [Internet].* seuil. 1990 [cité 1 août 2013]. Disponible sur: <http://livre.fnac.com/a246434/Jean-Bernard-Soi-et-non-soi>
27. Locke J. *Essai sur l'entendement humain: Livres I et II.* Vrin; 2001.
28. Burnet SFM. *The integrity of the body: a discussion of modern immunological ideas.* Harvard University Press; 1962.

29. Medawar PB (Peter B. The uniqueness of the individual [Internet]. New York, Basic Books; 1957 [cité 30 juill 2013]. Disponible sur: <http://archive.org/details/uniquenessofindi00meda>
30. Medawar PB. THE IMMUNOLOGY OF TRANSPLANTATION.
31. Canguilhem G. Le normal et le pathologique. 11^e éd. Presses Universitaires de France - PUF; 2009.
32. Giroux É. Après Canguilhem: Définir la santé et la maladie. Presses Universitaires de France - PUF; 2010.
33. Tourette-Turgis C. L'effet Framingham en éducation thérapeutique : de l'enquête épidémiologique à l'enquête sur soi. *Sci Sociales Santé*. 8 juin 2013;Vol. 31(2):31-38.
34. Uguen D. Le développement des Biosimilaires : freins et perspectives. Paris; 2012.
35. Canto-Sperber M. Dictionnaire d'éthique et de philosophie morale. Paris: Presses Univ. de France; 2004.
36. 'Assemblée générale des Nations Unies. Déclaration universelle sur le génome humain et les droits de l'homme. 1998.
37. dictionnaire permanent Bioéthique et Biotechnologies. éditions législatives;
38. Dougados M, Simon P, Braun J, Burgos-Vargas R, Maksymowych WP, Sieper J, et al. ASAS recommendations for collecting, analysing and reporting NSAID intake in clinical trials/epidemiological studies in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*. févr 2011;70(2):249-251.
39. Trumbic B. evidenced-based medicine. *EBM J*. 1998;1.
40. Foucault M. Naissance de la clinique. Paris: Presses universitaires de France; 2009.
41. Foucault M. Les Machines à guérir: aux origines de l'hôpital moderne. Bruxelles: P. Mardaga; 1979.
42. Bichat X. Recherches physiologiques sur la vie et la mort. Victor Masson; 1866.
43. Pathologies : Que faire en cas d'antécédent ou d'apparition de... [Internet]. Club Rhum. Inflamm. Disponible sur: http://www.cri-net.com/recherche/fichesPratiques/index_fiche_antitnf.asp

44. Boche A-L. ENTRE TECHNIQUE ET RESPONSABILITÉ MORALE : QUELLE PLACE POUR LE JURIDIQUE EN MÉDECINE ? Rev Conférence. printemps 2013;(36).
45. Goffette J. Naissance De L'anthropotechnie: De La Medecine Au Modelage De L'humain. Vrin; 2006.

VII. Annexe : tableau des molécules utilisées en rhumatologie :

Biothérapie-structure	Action/structure	Date AMM France	Indication française selon AMM 2012	Voie /posologie	Prix
Infliximab Remicade®	Anti-TNF Anticorps monoclonal chimérique	1999	Polyarthrite rhumatoïde (PR) en association avec le méthotrexate Spondylarthrite ankylosante (SA) Rhumatisme Psoriasique (R Pso) et psoriasis (Pso) Rectocolite ulcérohémorragique RCUH Maladie de Crohn de l'enfant et de l'adulte Maladie de Still Uvéites maladie de Behcet Sarcoidose Vascularite Amylose	Intra-veineuse (IV) 3 mg/kg à 7,5mg/kg toutes les 8 semaines	492.80 € pour 100mg (selon livret CHU Grenoble 2013)
Etanercept Embrel®	Anti-TNF Recepteur soluble	2003	PR SA R Pso Pso arthrite juvénile idiopathique (AJI)	Sous-cutanée (SC) 50mg/semaine ou 25 mg X2/semaines	25mg : 115.85 € - 50mg : 231.71 € (selon livret CHU Grenoble 2013)
Adalimumab Humira®	Anti-TNF Anticorps monoclonal humain	2003	PR SA R Pso et Pso Maladie de Crohn de l'enfant et de l'adulte AJI Uvéites Vascularite	SC 40 à 80 mg toutes les 2 semaines	452.94 € le stylo 40mg (selon livret CHU Grenoble 2013)
Golimumab Simponi®	Anti-TNF Anticorps monoclonal humain	2011	PR SA R Pso Pso	SC 50mg/mois	937.23 € (selon livret CHU Grenoble 2013)
Certolizumab pegol Cimzia®	Anti-TNF anticorps monoclonal pégylé	2010	PR SA R Pso	SC 200mg/2 semaines	390.02 € (selon livret CHU Grenoble 2013)
Abatacept Orencia®	Protéines de fusion CTLA4-IgG		PR AJI LED R Pso Sclérose en plaque	IV 10mg/kg toutes les 4 semaines	373.85 € (selon livret CHU Grenoble 2013)

Rituximab mabthera®	AntiCD20 (lymphocyte B) Anticorps monoclonal chimérique	AMM Eu 98 pour LNH 2006 pour PR	PR en association avec le MTX, en cas d'échec/intolérance à au moins un anti-TNF Vascularite à ANCA Myasthénie Lupus Cytopénies Purpura thrombopénique idiopathique, Lymphome non hodgkinien et leucémie lymphoïde chronique	IV 500mg à 1g à 14j d'intervalle	1346.04 € (selon livret CHU Grenoble 2013)
Tocilizumab Ro-actemra®	Anti IL6- Recepteur Anticorps monoclonal humanisé	AMM françai se 2009	PR AJI maladie de Castelman maladie de Still Amylose AA Connectivite	IV 4 à 8mg/kg/mois	80mg : 136.01 € 200mg : 340.03 € 400mg : 680.07€ (selon livret CHU Grenoble 2013)
Anakinra Kineret®	Anti-IL1 récepteur antagoniste	??	PR maladie de Still AJI goutte réfractaire	SC 100 à200mg/jour	223.96 €/7 seringues (données VIDAL)
Canakinuma b (ilaris®)	Anti-IL-1 béta récepteur Anticorps monoclonal humain		AJI Cryopyrinopathies Maladie de Still goutte réfractaire	150mg tous les deux mois	11 945.98 € les 150mg (VIDAL)
Ustekinumab stelara®	Anti IL 12/23 Anticorps monoclonal humain		Pso R Pso	SC 45mg tous les 3 mois	3 234.08 € les 45 mg (VIDAL)

VIII. Table des matières

I. INTRODUCTION :	9
II. QU'EST-CE QU'UNE BIOTHERAPIE. EPISTEMOLOGIE	14
A. DEFINITION, ETYMOLOGIE	14
1. <i>Définition : biotechnologie, biothérapie, biomédicament</i>	14
a) La Biotechnologie	14
b) Les biothérapies,	15
c) Biomédicaments	16
2. <i>Préfixe « bios » et Etymologie</i>	20
a) L'étymologie poétique	20
b) Le terme de « bios » comme référence à la « <i>Biomedicine</i> » anglosaxonne	22
c) Conclusion de l'étymologie	24
B. ORIGINES	26
1. <i>Les découvertes en génie génétique et le nouvel outil : les biotechnologies</i>	26
2. <i>Les découvertes en immunologie et le nouveau modèle du « Soi et du non-soi »</i>	28
a) Aux origines de l'immunologie : l'immunisation.....	28
b) L'immunité de Metchnikoff : une propriété permanente de l'individu, réfléchie et capable d'apprentissage.....	30
c) L'« <i>horror autotoxicus</i> » d'Ehrlich.....	31
d) Apogée des années soixante, Dr Burnet « le soi et le non-soi » : l'immunité définit les limites de l'Homme.....	31
C. PARTICULARITES DE PRESCRIPTION	33
D. ADMINISTRATION.....	36
E. PARTICULARITE DE LA PRODUCTION, COMMERCIALISATION	36
1. <i>Recherche par « criblage » ou « Screening » exhaustif des cibles potentielles</i>	36
2. <i>Essai pré-cliniques et cliniques difficiles</i>	37
3. <i>Les particularités de la bioproduction</i>	38

a)	Productivité faible	38
b)	Reproductivité difficile	39
4.	<i>Coût, prix et société</i>	40
F.	LES BIOSIMILAIRES : DEFINITION DES BIOSIMILAIRES, LEGISLATION	44
G.	TRANSITION :	46
III.	PROBLEME EPISTEMOLOGIQUE : LE MODELE DU SOI/NON-SOI ET LA QUESTION DE	
	L'INDIVIDU, APPLIQUES AUX BIOTHERAPIES	48
A.	MODELE DU SOI : « LA METAPHORE DU SOI ET LE TABOU DE L'AUTO-IMMUNITE »	49
1.	<i>Origine du modèle</i> :	49
a)	Source immunologique	50
b)	Source psychiatrique	50
c)	Source philosophique	51
2.	<i>Fonction première : définir l'identité biologique</i>	52
a)	Unicité et unité	52
b)	L'identité par la négation	53
c)	Une subjectivité que n'a pas l'identité génétique	54
d)	Conclusion sur le soi comme identité biologique	56
B.	LIMITE DU MODELE :	56
1.	« <i>Le tabou de l'autoimmunité</i> » d' AM Moulin	57
2.	<i>Les phénomènes de tolérance</i>	58
3.	<i>Modèle de T Pradeu de la continuité</i>	60
4.	<i>Application de l'épistémologie aux biothérapies : Les biothérapies, le modèle du soi et</i> <i>modèle de continuité</i>	61
C.	MODIFIER LE SOI, MAIS AUSSI MODIFIER LE VIVANT	62
1.	<i>Le vivant est normatif</i>	62
2.	<i>Une conception du vivant comme modifiable</i>	63
3.	<i>Conséquence : L'Education thérapeutique du patient</i>	64

4.	<i> Finalement ce nouveau modèle de thérapeutique s'intègre dans un nouveau modèle de médecine.</i>	65
D.	LA QUESTION DES BIOSIMILAIRES ET LA BREVETABILITE DU VIVANT.....	66
IV.	APPLICATION PRATIQUE : UN NOUVEAU MODELE DE MEDECINE ET ETHIQUE CLINIQUE	
	70	
A.	NOUVEAU MODELE DE STANDARDISATION : RECOMMANDATION, <i>GUIDELINES</i> , SCORES CLINIQUES ET ENCADREMENT.	71
1.	<i> Introduction : Les biothérapies, exemples d'application de la médecine factuelle</i>	71
2.	<i> Rappel sur la médecine fondée sur les preuves.....</i>	72
3.	<i> Les « Meilleurs données » et la question du choix du référentiel d'évaluation.....</i>	74
4.	<i> Les guidelines et éthique clinique</i>	76
5.	<i> Conclusion : un outil puissant à manier avec précaution.....</i>	79
B.	DANS LE PROLONGEMENT : L'ANTHROPOTECHNIE.....	80
V.	CONCLUSION :	83
VI.	REFERENCES	91
VII.	ANNEXE : TABLEAU DES MOLECULES UTILISEES EN RHUMATOLOGIE :	96
VIII.	TABLE DES MATIERES.....	98