

ACADÉMIE DE VERSAILLES
UNIVERSITÉ DE VERSAILLES–SAINT-QUENTIN-EN-YVELINES
U.F.R. SIMONE VEIL–SANTÉ

ANNEE 2023

N°

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE DOCTEUR EN MÉDECINE
D.E.S. SANTÉ PUBLIQUE ET MÉDECINE SOCIALE
PAR

Nom : RAYAPOULLE

Prénom : Alexis

Né le 3 octobre 1992 à Drancy (93)

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 20 janvier 2023.

TITRE :

**Enjeux éthiques, politiques et épistémologiques des *CAR-T cells*
pour la médecine et la santé publique**

JURY :

Président : FALISSARD Bruno, PU-PH, université Paris Saclay ; directeur du CESP-Inserm

Directeur : GZIL Fabrice, professeur de l'EHESP ; directeur de l'Espace éthique IDF

Autre(s) membre(s) : FOUREUR Nicolas, PH ; directeur du Centre d'éthique clinique AP-HP

Remerciements

Ce travail de thèse est le fruit d'un long parcours et de plusieurs rencontres qui ont toutes à leur façon, plus ou moins directement, contribué à sa réalisation.

Je veux tout d'abord remercier le Pr Bruno Falissard d'avoir accepté de présider le jury de cette thèse. Dès mes premiers pas dans le travail de thèse et malgré de nombreux revirements de sujets, il n'a jamais cessé de réaffirmer qu'il continuerait à me suivre. Je suis particulièrement heureux de conclure mon internat dans son équipe de recherche et espère que nous pourrions continuer à collaborer dans la suite de ma carrière.

J'adresse évidemment des remerciements tout particuliers à Fabrice Gzil, directeur de cette thèse, pour la confiance qu'il m'a accordée afin que je m'empare sereinement de ce sujet complexe. Tout au long de l'élaboration de la recherche, de la réflexion, et de la rédaction, il m'a accompagné avec intelligence et avec la bienveillance dont j'avais besoin.

Je remercie également Nicolas Foureur, qui a accompagné mes premiers pas dans le monde de l'éthique avec un enthousiasme que je porte encore en moi. Mon stage à ses côtés a été un véritable point de bascule dans mon internat et le début du long processus qui se matérialise aujourd'hui dans ce travail.

Je tiens aussi à remercier Jean-Baptiste Grodwohl, Kylian Godde et Solenne Lellinger pour leur encadrement du mémoire de recherche en histoire et philosophie des sciences que j'ai réalisé en parallèle et qui a beaucoup irrigué le contenu de cette thèse.

Je salue et remercie toutes les personnes avec lesquelles je me suis entretenu pour m'aider à appréhender les enjeux autour de ce sujet épineux. Je n'en citerai aucune par souci d'anonymat. J'espère avoir été capable de retranscrire avec fidélité la parole qu'elles m'ont confiée.

Ma gratitude va également à Virginie Ponëlle, Sébastien Claeys, Paul-Loup Weil-Dubuc, Anne-Caroline Clause, Pierre-Emmanuel Brugeron, Vincent Israël-Jost, Alexa Lecuyer et Catherine Collet pour leur accueil, le temps, l'espace et l'aide qu'elles et ils m'ont apporté afin que je mène ce projet dans de bonnes conditions.

Je veux également mentionner l'ensemble des personnes qui les unes après les autres ont éveillé puis renforcé et stimulé mon intérêt pour les sciences humaines et sociales. Milena Maglio au Centre d'éthique clinique, Jean-Paul Gaudillière, Catherine Bourgain, Luc Berlivet, Shiori Nosaka et Claire Baudevin au Cermes3. Un merci particulier à Théau Brigand qui m'a aidé à me saisir d'une partie de la complexité de ce sujet comme peu d'autres auraient pu le faire.

Enfin, et bien sûr, merci à Pauline. Sa confiance et son affection sont des conditions indispensables de tout ce que je réussis à entreprendre. Soyez assurés qu'aucune de ces pages n'aurait pu voir le jour sans elle.

Table des matières

Remerciements	3
Table des matières	4
Liste des abréviations	7
INTRODUCTION	11
<i>Matériel et méthodes</i>	13
<i>Plan de la thèse</i>	14
Partie I LES CAR-T CELLS, DES THÉRAPIES GÉNIQUES ?	17
1. La technologie CAR-T	19
<i>Le principe de la technologie CAR-T</i>	19
<i>De la technologie à la thérapeutique</i>	22
2. La logique thérapeutique	27
<i>La prise en charge clinique</i>	27
<i>Le travail définitionnel</i>	29
3. Génétique et identité	33
<i>Les risques de marchandisation du vivant</i>	33
<i>Le devoir d'information loyale</i>	36
Partie II LES CAR-T CELLS, DES THÉRAPIES EFFICACES ?	39
4. Régulation et régime de preuve	41
<i>La méthodologie de recherche biomédicale</i>	41
<i>Une histoire institutionnelle de la régulation des médicaments</i>	45
<i>Un nouveau régime de preuve : nécessité politique, commerciale ou scientifique ?</i>	51
<i>L'efficacité thérapeutique des CAR-T cells</i>	55
5. Enjeux éthiques dans la pratique clinique	67
<i>La toxicité clinique des CAR-T cells</i>	67
<i>Accéder plus vite aux médicaments : une revendication des patient-es ?</i>	69
<i>L'espoir : entre bienfaisance et malfaisance</i>	73
<i>La variabilité interindividuelle : la dégradation des un-es au bénéfice des autres</i>	76
<i>L'objectif éthique de la recherche clinique</i>	78
6. Portée politique du concept d'efficacité thérapeutique	89
<i>Des visions divergentes de la santé publique</i>	89
<i>Le régime des promesses technoscientifique</i>	96
<i>Les enjeux de justice distributive</i>	99

Partie III LES CAR-T CELLS, DES THÉRAPIES COÛTEUSES ?	105
7. Éthique de l'allocation des ressources	107
<i>Le développement industriel des thérapies CAR-T</i>	108
<i>Comment répartir les ressources ?</i>	110
8. Le modèle de valeur	115
<i>Entre intérêt public et intérêts privés</i>	115
<i>Initiative privée et compétition : le prétendu moteur de l'innovation</i>	118
<i>Valeur thérapeutique, valeur marchande, valeur monétaire</i>	121
<i>Le phénomène de centralisation de la valeur</i>	127
9. Le solutionnisme technologique	131
<i>La biomédecine, un modèle façonné par la structure économique</i>	131
<i>Sortir du réductionnisme épistémologique</i>	135
CONCLUSION	143
Annexes	151
<i>Grille d'entretien semi-directif avec ingénieure en biotechnologie</i>	151
<i>Grille d'entretien semi-directif avec les paramédicaux</i>	152
<i>Information et consentement patient</i>	153
Références	157

Liste des abréviations

ANSM	Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AMM	Autorisation de mise sur le marché
AP-HP	Assistance publique – Hôpitaux de Paris
ASMR	Amélioration du service médical rendu
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
BCMA	<i>B cell maturation antigen</i> (antigène de maturation des lymphocytes B)
EMA	<i>European Medicines Agency</i> (Agence européenne des médicaments)
CAR	<i>Chimeric antigen receptor</i> (récepteur antigénique chimérique)
CCNE	Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé
CD19	Cluster de différenciation n°19
CEESP	Commission d'évaluation économique et de santé publique
CEPS	Comité économique des produits de santé
CR	<i>Complete response</i> (réponse complète)
CSP	Code de la santé publique
EBM	<i>Evidence-based medicine</i> (médecine fondée sur les preuves)
FDA	<i>Food and Drug Administration</i> (agence du médicament des États-Unis)
GMP	<i>Good manufacturing practice</i> (bonnes pratiques de fabrication)
HAS	Haute Autorité de santé
HR	<i>Hazard ratio</i> (rapport des risques instantanés)
IC _{95%}	Intervalle de confiance à 95 %
IMG	<i>Imaging working group</i> (groupe de travail en imagerie)
IMWG	<i>International myeloma working group</i> (groupe de travail international sur le myélome)
LAL	Leucémie aigüe lymphoblastique
LBDGC	Lymphome B diffus à grandes cellules
LNH	Lymphome non hodgkinien
MTI	Médicaments de thérapie innovante
NCI	<i>National Cancer Institute</i> (Institut national du cancer aux États-Unis)
OGM	Organisme génétiquement modifié
ORR	<i>Objective response rate</i> (taux de réponse objective)
OS	<i>Overall survival</i> (survie globale)
PFS	<i>Progression-free survival</i> (survie sans progression)
PR	<i>Partial response</i> (réponse partielle)
SMR	Service médical rendu
TILs	<i>Tumor-infiltrating lymphocytes</i> (lymphocytes infiltrateurs de tumeurs)
UE	Union européenne
UNCAM	Union nationale des caisses de l'Assurance maladie
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine

INTRODUCTION

Ce travail de thèse a vu le jour pendant mon année d'internat de santé publique au sein de l'Espace de réflexion éthique de la région Île-de-France¹. J'ai repris avec Fabrice Gzil, directeur-adjoint de la structure et directeur de cette thèse, une réflexion autour des enjeux éthiques soulevés par les *CAR-T cells*, amorcée au début de l'année 2020 en collaboration avec les professionnels de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP), mais rapidement suspendue à cause de la pandémie de Covid-19.

Les *CAR-T cells* sont présentées dans le champ académique et médical comme de prometteuses innovations thérapeutiques depuis environ une décennie. Les autorisations de mise sur le marché (AMM) se sont multipliées ces dernières années : dans l'Union européenne (UE), quatre thérapies par CAR-T sont actuellement commercialisées dans le traitement des cancers hématologiques. Il est probable que ce mouvement d'AMM se poursuive, avec plus de cinq cents essais cliniques CAR-T menés à travers le monde au cours de l'année 2021 (1).

¹ Les espaces de réflexion éthique (ERER) ont été créés par la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004. Il leur revient de traiter des grandes questions de bioéthique et d'éthique médicale, et de contribuer à développer à l'échelle de leur région une culture éthique chez les professionnels de santé et dans le grand public.

De nombreuses maladies relevant de l'onco-hématologie ont toujours des pronostics effroyables, bien que des progrès exceptionnels aient été réalisés sur certaines pathologies (comme la leucémie myéloïde chronique ou les leucémies aigües myéloblastiques de type 3). Les innovations dans ce domaine, répondant à des situations critiques de multiples impasses thérapeutiques, sont plus que bienvenues pour poursuivre la lutte contre ces maladies et tenter d'apporter aux patient·es et leurs familles une solution à leur détresse.

Dans le même temps, la position des *CAR-T cells* à la confluence des trois courants les plus générateurs d'enthousiasme et d'espoir en oncologie (immunothérapie, thérapie cellulaire, thérapie génique) fait de la technologie CAR-T un objet particulièrement intéressant pour étudier les différents enjeux contemporains liés à l'innovation thérapeutique. En outre, leur développement est guidé par l'exploitation des savoirs en biologie moléculaire et s'inscrit dans le courant de la « médecine personnalisée », en plein essor et caractérisé par un véritable engouement médiatique.

Le travail présenté ici est le fruit de neuf mois de recherche qualitative et de réflexion philosophique pour répondre à la question : « Quels enjeux de nature éthique sont soulevés par l'usage de la technologie CAR-T pour la médecine et la santé publique ? ». En posant cette question, je vise un double-objectif. D'abord, j'espère contribuer à l'amélioration des soins pour les personnes susceptibles de bénéficier de cette technologie, en tentant de problématiser avec une perspective éthique des questions qui peuvent se poser aux clinicien·nes. De nombreuses questions seront laissées en suspens, car si je peux tenter d'éclaircir le débat, il ne m'appartient aucunement de répondre sur les bonnes manières de pratiquer l'hématologie ou d'entretenir une relation entre soignant·e et soigné·e.

Le second objectif est celui de contribuer à l'amélioration de la santé pour la population en général. Car bien que les *CAR-T cells* ne s'adressent qu'à une poignée de personnes dont je me réjouis qu'elles puissent disposer d'une alternative thérapeutique, elles sont aussi un enjeu de santé publique en tant qu'elles s'inscrivent dans une dynamique politique, réglementaire, épistémologique et économique qui nous concernent toutes et tous. J'appellerai à ce titre à être très critique, non pas des *CAR-T cells* en tant qu'objet ou que pratique, mais des conceptions de l'innovation thérapeutique, de la valeur sociale et de la preuve scientifique qui les accompagnent.

Ce travail a été réalisé en parallèle d'un travail de mémoire de master 2 recherche en histoire et philosophie des sciences sur le rapport entre la preuve scientifique et l'innovation thérapeutique, et a mené à la soumission de deux articles scientifiques pour des revues de médecine et de philosophie de la santé publique.

Matériel et méthodes

Pour répondre à notre question, nous avons réalisé une série d'entretiens. En reprenant la collaboration avec les professionnel·les de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP), centre de référence de renommée mondiale pour l'hématologie, j'ai pu rencontrer cinq médecins hématologues de l'hôpital public, un infirmier coordinateur CAR-T, deux médecins experts pour la commission de la transparence de la HAS et un pharmacien d'unité de thérapie cellulaire pour des entretiens libres au cours desquels nous avons pu recueillir leur questionnements et leur faire part des nôtres. Nous avons complété ces discussions d'entretiens semi-directifs plus ciblés avec une infirmière, un doctorant en sociologie, une ingénieure en biotechnologie et un patient ayant bénéficié d'un nouveau traitement CAR-T à l'essai, le cilta-cel (grilles d'entretien, fiche d'information et recueil de consentement en annexes p. 151). De nombreux entretiens ont été effectués accompagné de Fabrice Gzil et l'un d'entre eux accompagné de Solène Lellinger, sociologue des sciences et techniques à l'Université Paris Cité. Au total, les rencontres se sont faites en dix entretiens distincts, d'une durée de 40 minutes à 1 heure 15. Un bref récapitulatif des caractéristiques des enquêtés est disponible dans le Tableau 1 (p. 16) ainsi que le nom que je leur ai attribué dans la suite du texte pour préserver leur anonymat. Je les remercie vivement du temps qu'ils et elles m'ont accordé pour répondre à mes questions et j'espère avoir été capable de retranscrire fidèlement la parole qu'ils et elles m'ont confiée. On ne peut toutefois leur attribuer les thèses développées dans le présent travail, qui sont le fruit d'une réflexion et d'une analyse dont je prends l'entière responsabilité.

Pour compléter les points de vue individuels et situés qui sont ressortis de nos entretiens, j'ai entrepris d'analyser le point de vue institutionnel et réglementaire. J'ai ainsi porté une attention particulière à la littérature produite par les agences de régulation des trois principaux médicaments CAR-T disponibles à ce jour sur le marché français : tisagenlecleucel (Kymriah®), axicabtagene ciloleucel (Yescarta®) et idecabtagene ciloleucel

(Abecma[®]). J'ai décidé d'exclure du champ de la recherche le quatrième CAR-T sur le marché, Tecartus[®], qui n'est indiqué que pour les lymphomes du manteau et ne m'a pas semblé à ce titre présenter d'intérêt spécifique déjà couvert par les autres CAR-T indiqués dans le traitement des lymphomes (Kymriah[®] et Yescarta[®]). J'ai analysé en détail les rapports d'évaluation scientifique rédigés par les expert-es de l'Agence européenne des Médicaments, chargée de statuer sur la qualité, la sécurité et l'efficacité des nouveaux produits de santé développés, avant de rendre un avis favorable ou défavorable à la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) européen par l'industriel². J'ai aussi analysé les rapports d'évaluation de la Haute Autorité de santé, l'institution nationale dont l'objectif est de conditionner la prise en charge financière par la Sécurité sociale à la qualité du service médical rendu par les médicaments sur le marché³. L'objectif de ce corpus de littérature réglementaire est de comprendre la manière dont les institutions analysent les forces et les faiblesses des *CAR-T cells* pour compléter les résultats des entretiens, voire révéler de nouveaux problèmes.

Plan de la thèse

En m'appuyant sur ce corpus de littérature réglementaire et d'entretiens, j'ai regroupé l'ensemble des problèmes moraux que peuvent poser plus ou moins directement les *CAR-T cells* en trois grandes parties autour de trois grands concepts : génétique, efficacité et prix.

Dans la première partie, nous verrons quels sont les enjeux posés par la technologie CAR-T. Après avoir exposé son principe et les caractéristiques des principales maladies et populations auxquelles elle se destine actuellement en France, nous essaierons de comprendre en quoi le fait qu'il s'agisse de modification génétique peut poser problème. Cela nous mènera vers une réflexion autour de notre conception de l'identité personnelle et de ce qui constitue une information loyale.

² Pour chaque médicament, un rapport d'évaluation complet (*assessment report*), un résumé de l'avis (*summary of opinion*) et une évaluation de l'éligibilité au régime des médicaments orphelins (cf. Chapitre 4 et Chapitre 6). Les États-membres possèdent encore des agences nationales de délivrance d'AMM, comme l'Agence nationale de la sécurité du médicament (ANSM) en France, mais la grande majorité des nouveaux traitements, dont les CAR-T, passent désormais par une procédure centralisée de l'Union européenne.

³ Pour chaque indication thérapeutique, un avis complet de la commission de la transparence (Kymriah[®] contre la leucémie, Kymriah[®] contre le lymphome, Yescarta[®] contre les lymphomes et Abecma[®] contre le myélome).

Dans la deuxième partie, nous nous interrogerons sur le rapport entre science, politique et clinique. Kathleen Imbach, Arjun Patel et Aaron Levine ont déjà formulé quelques préoccupations éthiques relatives aux incertitudes scientifiques entourant les *CAR-T cells* et ont préconisé de minimiser l'engouement excessif, la malfaisance potentielle pour les patient-es inclus dans la recherche (en particulier par rapport aux effets indésirables) et une plus grande justice vis-à-vis de la distribution des bénéfices attendus mais aussi des risques escomptés (2). Nous verrons que nous pouvons souscrire à ces conclusions mais qu'elles ne prennent pas en compte les dimensions structurelles aux politiques de l'innovation. Nous décrierons le concept d'efficacité thérapeutique en analysant les résultats des essais cliniques de manière critique et informée par les travaux en histoire, sociologie et philosophie de la médecine et des techniques. À partir de là, nous verrons toute une série de difficultés posées par le régime de preuve actuel, aussi bien en clinique qu'au niveau des conséquences politiques.

Enfin, dans la troisième partie, nous aborderons la question du prix des *CAR-T cells*. Avec un prix entre 300 000 et 350 000 € par dose, la question de la soutenabilité de notre système de santé socialisé semble la question éthique la plus prégnante en rapport avec les nouvelles biotechnologies. C'est d'ailleurs, à ma connaissance, principalement sous cet angle que la littérature éthique traite pour le moment du sujet (2–6). À l'instar de Sara Silbert, Gregory Yanik et Andrew Shuman, nous verrons que les arbitrages dans le financement et l'accessibilité des *CAR-T* relève effectivement d'un questionnement sur les principes de distribution et évaluation de la valeur (6), laquelle peut être rendue très complexe par la comptabilisation des coûts connexes comme celui du suivi médical (2). Nous tenterons cependant d'aller plus loin, en réfléchissant aux principes moraux derrière la valorisation des produits de santé, jusqu'à remettre en question notre dépendance aux médicaments dans la quête du progrès thérapeutique.

Docteur L	Hématologue spécialisé dans le traitement des <u>L</u> éucémies aiguës lymphoblastiques
Madame L	Infirmière dans le service des <u>L</u> éucémies aiguës lymphoblastiques
Docteur M	Hématologue spécialisé dans le traitement des <u>M</u> yéomes multiples
Monsieur M	Patient hospitalisé pour traitement par CAR-T de son <u>M</u> yéome multiple
Équipe C	Équipe de <u>C</u> oordination du parcours <u>C</u> AR-T dans le traitement des lymphomes, composée de deux hématologues et d'un infirmier.
Docteur P	<u>P</u> harmacien d'unité de thérapies cellulaires
Docteur T	Médecin expert pour la Commission de la <u>T</u> ransparence de la HAS
Docteur H	<u>H</u> ématologue et expert pour la Commission de la transparence de la <u>H</u> AS
Madame B	Ingénieure en <u>B</u> iotecnologies dans une entreprise privée de développement de thérapies CAR-T
Monsieur S	Doctorant en <u>S</u> ociologie sur l'impact des traitements CAR-T sur les institutions et l'organisation des soins

[Tableau 1](#) : Relation des enquêté-es avec le sujet d'étude.

I LES *CAR-T CELLS*, DES THÉRAPIES GÉNIQUES ?

CHAPITRE 1

La technologie CAR-T

Avant de nous pencher sur certaines questions spécifiques aux *CAR-T cells*, nous devons commencer par comprendre ce en quoi consiste la technologie CAR-T. C'est en effet son mode de fonctionnement inédit dans la technique biomédicale qui va être à l'origine de questionnements sur le statut scientifique et symbolique de l'ADN. J'élaborerai également une distinction entre « technologie » et « thérapie », à mon sens trop souvent réduites l'une à l'autre en ce qui concerne les biotechnologies, qui nous permettra de replacer cette innovation dans son contexte médical et qui nous servira de grille de lecture tout au long de ce travail.

Le principe de la technologie CAR-T

En 1986, Steven Rosenberg et son équipe chirurgicale du National Cancer Institute (NCI), la principale agence de lutte contre le cancer du gouvernement fédéral états-unien, mettent au point le traitement par « lymphocytes infiltrateurs de tumeurs » (*Tumor-infiltrating lymphocytes*) ou TILs (2). Cette méthode part du constat de la présence de lymphocytes à l'activité anti-tumorale aux abords des tumeurs. Ces dernières sont alors extraites chirurgicalement, puis les lymphocytes démultipliés *ex vivo*, de sorte à produire une amplification quantitative avant de les réinjecter aux patient-es. Certaines personnes au cancer pourtant très avancé guérissent grâce à cette thérapie TILs, suggérant la possibilité que l'immunité cellulaire « native » des patient-es pouvait efficacement lutter contre le cancer.

Avec l'essor du génie génétique de la fin du 20^e siècle, des chercheurs et chercheuses se saisissent de l'idée de modifier génétiquement ces lymphocytes au potentiel anti-tumoral pour les transformer en combattants efficaces du cancer. La première génération de CAR-T voit le jour en 1993 au sein de l'institut Weizmann des sciences en Israël, éminente université publique israélienne, suite aux travaux de l'immunologiste Zelig Eshhar. Cependant, ces CAR-T n'ont aucune efficacité clinique car ils ne persistent pas dans l'organisme. Sur la base des travaux de Rosenberg et Eshhar, Michel Sadelain et son équipe mettent au point de 1998

à 2002 une deuxième génération de CAR grâce à la méthode de co-stimulation pour le compte du Memorial Sloan-Kettering (MSK) Cancer Center à New York, un institut américain de recherche privé contre le cancer fonctionnant sur le modèle des fondations.

À partir des années 2010, on observe une inflation de brevets relatifs aux CAR-T (7). Rosenberg devient conseiller spécial de l'entreprise Kite Pharma en 2012, ultérieurement acquise par Gilead Sciences et aujourd'hui productrice de Yescarta®. L'entreprise Juno Therapeutics acquiert quant à elle une licence auprès du MSK pour exploiter le travail de Michel Sadelain (8), ce qui conduira après plusieurs opérations de fusion/acquisition (rachat par Celgene puis rachat de Celgene elle-même par Bristol Myers Squibb) à la mise sur le marché d'Abecma®. Novartis s'allie de son côté à l'Université de Pennsylvanie pour développer et breveter des technologies CAR-T qui aboutiront entre autres à la création du Kymriah®.

Cette troisième génération de la technologie CAR-T est donc une technologie d'amélioration du système immunitaire dans le but de combattre des cancers. D'abord, les cellules responsables de l'immunité cellulaire, les lymphocytes T, sont mobilisées dans les veines des personnes atteintes de cancer par leucaphérèse, une méthode éprouvée de prélèvement et de triage des cellules en fonction de leur densité par centrifugation. Ensuite, en laboratoire, ces lymphocytes T sont infectés par un virus qui, à l'instar du VIH, a la capacité d'incorporer une partie de son génome à celui de sa cellule hôte. On peut, de cette manière, ajouter le gène du « récepteur antigénique chimérique » (de l'anglais *chimeric antigen receptor* ou CAR). Le lymphocyte T modifié génétiquement pourra alors construire, à partir des informations contenues dans ce gène, un récepteur de surface ayant la capacité de reconnaître et cibler une protéine spécifique présente à la surface des autres cellules. Après les quatre à huit semaines de manufacture nécessaires à la production de ces lymphocytes CAR-T, pendant lesquelles les patient·es pourront éventuellement bénéficier de chimiothérapies d'attente pour stabiliser leur condition, les lymphocytes modifiés leur sont réinjectés. L'ensemble du parcours CAR-T est illustré dans la [Figure 1](#).

Les vertus théoriques de cette technologie sont doubles. D'une part, puisqu'il s'agit des lymphocytes mêmes de la personne traitée, celle-ci ne devrait pas s'exposer à un rejet ou une attaque de ceux-ci, risque fréquent avec les greffons provenant de personnes tierces. D'autre part, cette technique permet d'envisager de traiter des pathologies très variées en

ajustant simplement la cible portée par le CAR au profil moléculaire du cancer en question, ce qui lui confère une grande souplesse. À ce jour, les cibles préférentielles des CAR sont des molécules à la surface des lymphocytes B, médiateurs de l'immunité humorale. Ces cellules sont impliquées dans différentes pathologies en fonction du moment de leur cycle de vie où elles se mettent à dysfonctionner.

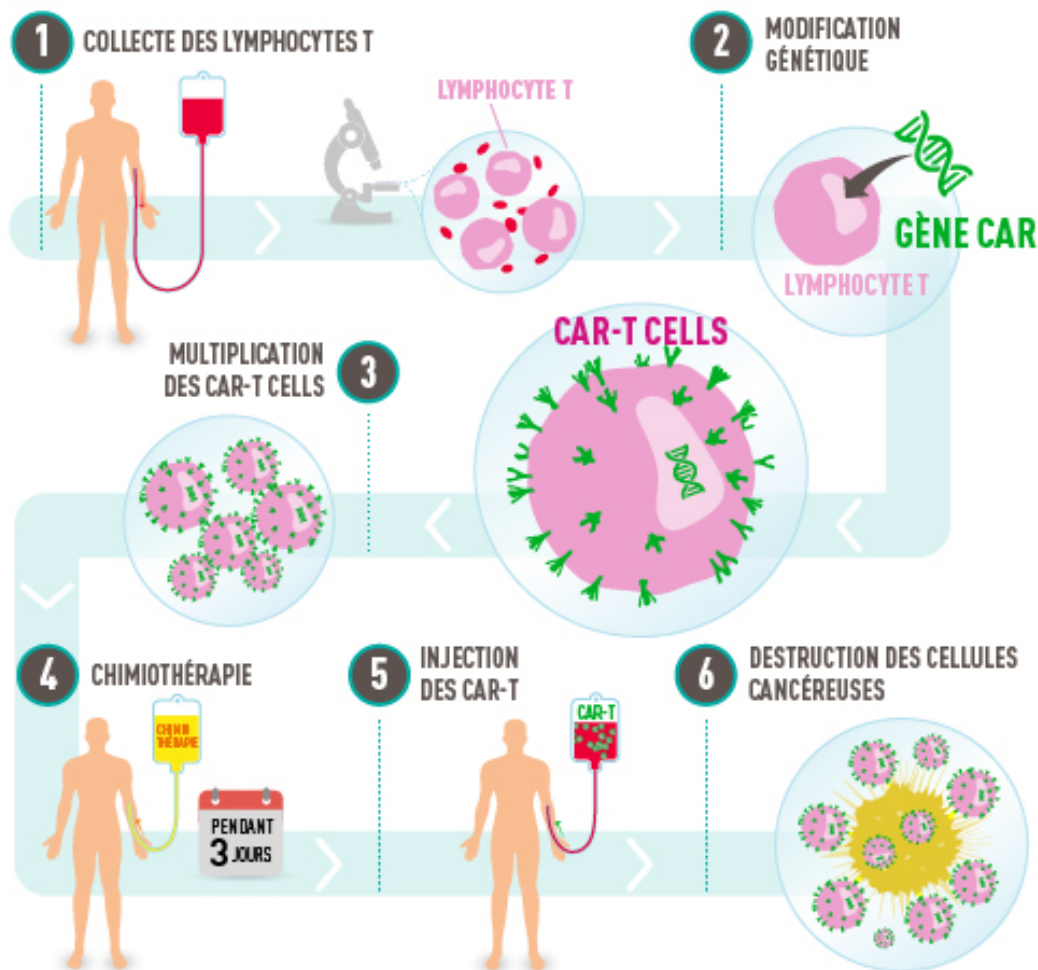


Figure 1 : Étapes de fabrication d'une poche de cellules CAR-T

Source : Institut Gustave Roussy (9)

Le CAR-T s'inscrit ainsi dans le mouvement des biotechnologies en plein essor au 21^e siècle. En 2014, celles-ci représentaient 40 % des essais cliniques en cours (10) et occupaient en 2018 les dix premières places des ventes hospitalières en France (11). Financièrement, elles représentent une croissance annuelle de 2 % alors que le reste du marché pharmaceutique est en récession (12). Enfin, d'ici 2025, si la tendance se poursuit, 70 % des nouveaux médicaments autorisés seront des médicaments biologiques (11).

Les cellules CAR-T ne sont pas simplement une technologie. Elles sont une technologie dont les médecins usent dans l'objectif de traiter des maladies, ce qui en fait par définition des thérapies. Actuellement, cet usage consiste en une alternative thérapeutique aux cas de cancers hématologiques au pronostic défavorable. Les cancers hématologiques sont préférentiellement traités de manière médicamenteuse, ce qui explique leur place fréquente de précurseur en recherche clinique et en innovation thérapeutique. Ils ne peuvent pas bénéficier, contrairement aux tumeurs solides, des progrès considérables obtenus grâce au développement de la chirurgie. Nous nous pencherons ici sur le cas des trois cancers hématologiques pour lesquelles une autorisation de mise sur le marché pour un traitement CAR-T a été accordée en Europe à ce jour : la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL), les lymphomes non hodgkiniens et le myélome multiple.

La leucémie aigüe lymphoblastique (par la suite désignée par son acronyme LAL) est un cancer des lymphocytes immatures. Cette maladie est le cancer le plus diagnostiqué chez l'enfant, l'adolescent·e et le/la jeune adulte. Elle a en réalité une incidence bimodale, c'est-à-dire qu'il y a deux périodes de la vie pendant lesquelles nous sommes plus susceptibles de la développer : 60 % des nouveaux diagnostics de LAL sont fait avant 21 ans avec un pic entre 1 et 10 ans, et 40 % chez l'adulte de plus de 60 ans. Elle est qualifiée « d'aigüe » car elle s'aggrave très rapidement, le diagnostic étant souvent fait quelques jours après le début des symptômes et le traitement débuté quelques heures après le diagnostic. Ces symptômes ne sont pas spécifiques : altération de l'état général, douleurs osseuses, adénopathies et parfois une fièvre signalant des infections opportunistes à cause du déficit immunitaire résultant du dysfonctionnement lymphocytaire. Sur le plan biologique, rappelons que les cellules du sang ont toutes pour point commun d'avoir un « ancêtre commun », la cellule souche hémato-poïétique, située dans la moelle osseuse et capable d'engendrer, par multiplication et différenciation, n'importe laquelle des cellules sanguines. Une LAL survient lorsque les cellules de la lignée lymphocytaire, encore peu différenciées, toujours dans la moelle osseuse et non fonctionnelles, se mettent à se multiplier de manière incontrôlée (cf.

Figure 2 p. 25). Le taux de guérison par chimiothérapie conventionnelle décroît avec l'âge : de 90 % chez l'enfant de 1 à 10 ans, il chute à 70 % chez les 20-25 ans. Notons que 15

à 20 % des moins de 25 ans rechutent après une première ligne de traitement par chimiothérapie (13). Pour les jeunes personnes toujours en échec de traitement après une deuxième ligne de chimiothérapie et dont le pronostic à court terme reste malgré tout suffisamment bon pour espérer bénéficier d'une nouvelle ligne de traitement (soit une cinquantaine de patients par an en France selon la HAS) (13), la société Novartis a obtenu le 28 juin 2018 une autorisation de mise sur le marché pour le tisagenlecleucel (Kymriah®). La HAS, en charge de l'évaluation des nouvelles thérapeutiques et de leur place dans la stratégie médicale, lui a reconnu un service médical rendu (SMR) important et une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III). Les enjeux autour de la qualification des SMR et ASMR seront abordés au Chapitre 6.

Les lymphomes non hodgkiniens sont un groupe hétérogène de cancers des lymphocytes matures. Ceux-ci, une fois leur processus de différenciation abouti à partir de la cellule souche hématopoïétique dans la moelle osseuse, se répandent un peu partout à travers l'organisme dans différents tissus. On peut donc distinguer autant de lymphomes que de tissus et d'organes qui abritent des lymphocytes, mais les ganglions lymphatiques et la rate sont les sites préférentiels de leur émergence (cf.

Figure 3 p. 26). Le lymphome non hodgkinien le plus fréquent est le lymphome B diffus à grandes cellules (LBDGC), dont plus de 5 000 nouveaux cas ont été découverts en 2018 en France (14) avec un âge médian au moment du diagnostic de 70 ans (15) et un pronostic vital engagé à 5 ans (16). Ce type de lymphome agressif entraîne également des symptômes non spécifiques, comme une fébricule, une altération de l'état général, des sueurs nocturnes, ainsi qu'une augmentation de la taille des ganglions et/ou de la rate. Comme dans le cas des LAL, le Kymriah® développé par Novartis s'adresse aux personnes en échec de traitement après deux lignes de chimiothérapie contre un LBDGC, pour lequel la HAS a accordé un SMR important et une amélioration du service médical rendu mineure (ASMR IV) (15). Pour cette indication, mais aussi pour le lymphome médiastinal primitif à grande cellule B, la société Gilead a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 22 juin 2018 pour l'axicabtagène ciloleucel ou axi-cel (ci-après dénommé Yescarta®), un traitement CAR-T qui fonctionne selon le même principe que Kymriah®, mais pour lequel la HAS a reconnu une amélioration du service médical rendu modérée (ASMR III) (14). Le nombre de personnes atteintes par ces deux maladies (que je désignerai abusivement par « lymphome », par souci de clarté), en

rechute ou réfractaire à la chimiothérapie après deux lignes de traitement, et avec une espérance de vie suffisamment bonne pour espérer bénéficier d'une troisième ligne de traitement, est estimé à 850 par an en France (14).

Enfin, le myélome multiple est un cancer des plasmocytes. Lorsque les lymphocytes B sont activés par la présence d'un corps étranger à combattre, ils retournent dans la moelle osseuse et se transforment en plasmocytes, producteurs d'anticorps et stade ultime de leur différenciation (cf.

Figure 4 p. 26). Pour cette raison, le myélome est une maladie extrêmement invalidante avec une susceptibilité accrue aux infections due à un déficit immunitaire, mais aussi à cause d'une destruction des os due à la multiplication des cellules dans la moelle, entraînant douleurs osseuses, atteintes rénales, digestives et urinaires à cause de la libération de calcium dans l'organisme, voire des complications neurologiques résultant de fractures vertébrales. Le myélome a la particularité, contrairement à la LAL et au lymphome, d'être à ce jour complètement incurable. La guérison n'étant pas une option, la prise en charge de cette maladie se fait d'emblée dans une démarche palliative (en son sens premier) en cherchant à obtenir des plages de rémission les plus longues possible entre deux traitements. Pour les personnes en échec de traitement après trois lignes, dont la médiane de survie est estimée à seulement 9,2 mois (17), la société Celgene a obtenu une autorisation de mise sur le marché le 24 juin 2021 pour l'idecabtagene vicleucel ou ide-cel (Abecma®), un traitement CAR-T ayant pour cible un complexe moléculaire différent de Kymriah® et Yescarta®, plus spécifique du myélome. D'après la HAS, environ 700 patients par an en France seraient en situation de bénéficier d'Abecma® (18), mais l'évaluation médicale française lui a été plus défavorable que les autres CAR-T, jugeant au mois de décembre 2021 que malgré un SMR important, l'amélioration du service médical rendu était inexistante (ASMR V) (17). L'ensemble des éléments est récapitulé dans le Tableau 2.

	Lymphomes	Leucémie aigüe	Myélome
Âge des patient·es	≈ 70 ans	≤ 25 ans	≈ 65 ans
Nombre de personnes en situation d'échec thérapeutique	≈ 500 /an	≈ 50 /an	≈ 740 /an
Amélioration du service médical rendu	Mineure (Kymriah®) à modérée (Yescarta®)	Modérée	Inexistante

Tableau 2 : Âge et nombre moyens des personnes concernées par l'indication de traitement par CAR-T.

La qualité de la technologie CAR-T apparaît ainsi à travers sa grande souplesse qui lui permet, en conservant sa logique de fonctionnement mais en adaptant la cible, d'apparaître comme une solution rationnelle à plusieurs pathologies différentes, dès lors que des cibles moléculaires sont identifiées. En d'autres termes, *la* technologie CAR-T mène à *des* thérapies CAR-T.

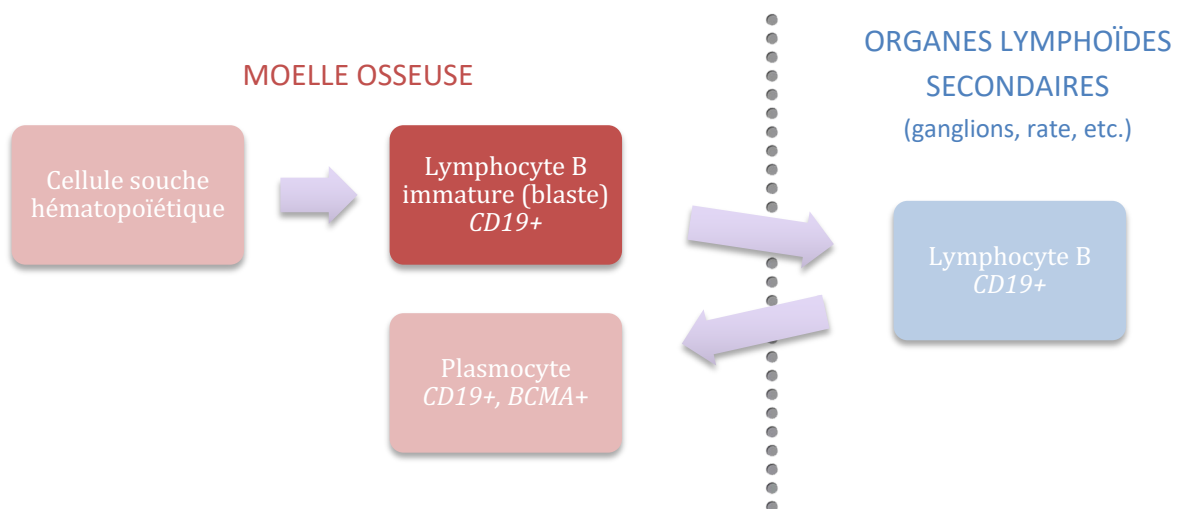


Figure 2 : Leucémie aigüe lymphoblastique dans le processus de différenciation des lymphocytes B. Les cellules malades sont des lymphocytes B immatures, dans la moelle osseuse. Kymriah® cible l'antigène de surface CD19.

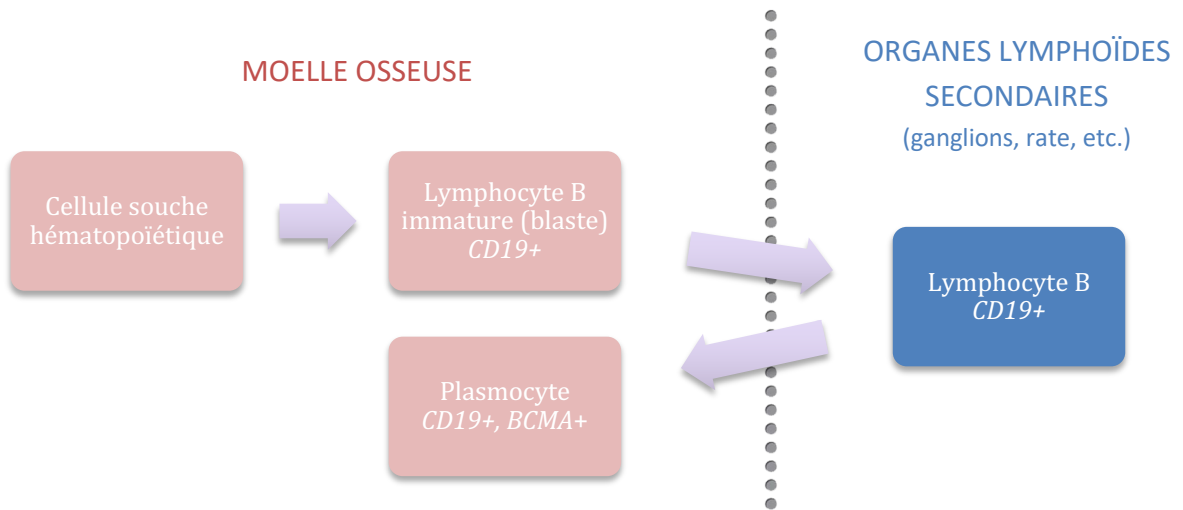


Figure 3 : Lymphomes dans le processus de différenciation des lymphocytes B. Les cellules malades sont les lymphocytes B, dans les organes lymphoïdes secondaires. Kymriah et Yescarta ciblent l'antigène de surface CD19.

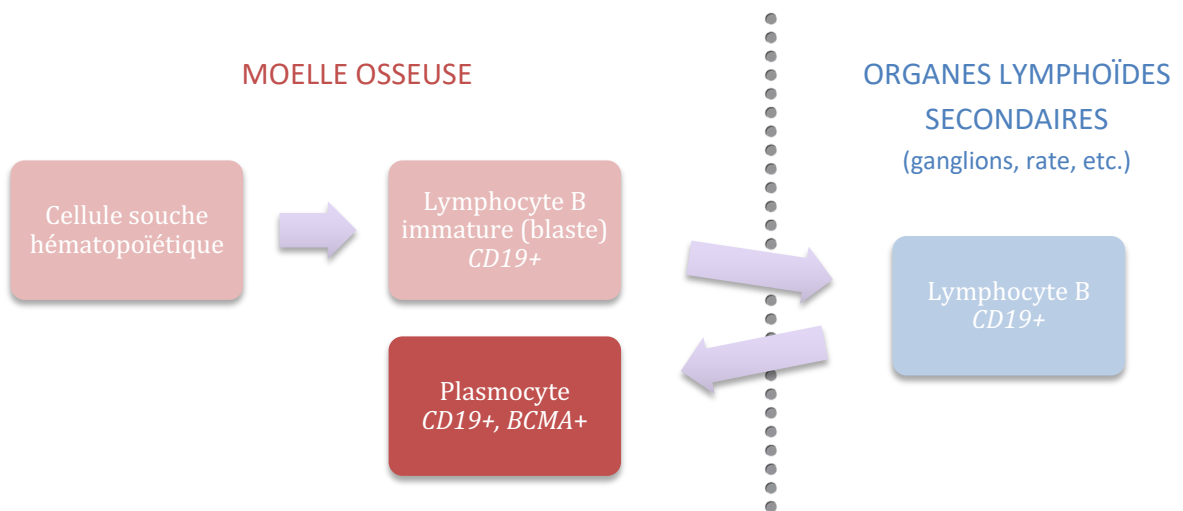


Figure 4 : Myélome multiple dans le processus de différenciation des lymphocytes B. Les cellules malades sont le stade ultime de plasmocyte, retourné dans la moelle osseuse. Abecma cible l'antigène de surface BCMA.

CHAPITRE 2

La logique thérapeutique

Dans ce chapitre, nous allons réfléchir à la rationalité sous-jacente à l'utilisation de la technologie CAR-T comme traitement médical. Nous verrons d'abord la prise en charge clinique des patient·es en bénéficiant est assez similaire à ce qui se pratique déjà en oncologie, faisant entrevoir une forme de continuité thérapeutique malgré la rupture technologique. Dans un second temps, nous nous interrogerons sur la manière dont nous définissons les grandes approches thérapeutiques. Nous verrons qu'il n'est pas aisé de classer les *CAR-T cells* selon notre taxonomie pharmacologique actuelle et l'importance que cela peut avoir pour notre compréhension des enjeux politico-éthiques.

La prise en charge clinique

Le parcours médical pour obtenir un traitement CAR-T est en fait très similaire à celui de l'autogreffe de moelle osseuse, technique qui consiste à prélever et stocker la moelle osseuse des patient·es atteint·es de cancer avant de réaliser une chimiothérapie très intensive. La moelle osseuse, organe producteur des cellules sanguines, est très sensible aux composés classiques de chimiothérapie qui détruisent toutes les cellules au renouvellement rapide, dont les cellules cancéreuses font partie. La réinjection de la moelle osseuse stockée après les cycles de chimiothérapie permet donc de mettre en place un traitement plus agressif sur la tumeur tout en réduisant la toxicité sur la moelle osseuse.

C'est pour cela que monsieur M, patient hospitalisé pour traitement de son myélome en rechute, me dit explicitement qu'il « vi[t] le CAR-T comme une nouvelle autogreffe ». Nous devons toutefois noter que bien que l'expérience clinique de soin soit proche, le rationnel pharmacologique n'est pas le même. Une autogreffe n'a aucun effet thérapeutique contre la maladie visée, elle est un traitement de suppléance permettant d'intensifier les chimiothérapies, qui sont le véritable principe actif. Une allogreffe suit sensiblement la même logique, cette fois en substituant par une nouvelle moelle saine la moelle malade que l'on aura

entièrement détruite par la chimiothérapie⁴. Les transplantations ne sont donc pas des alternatives à la chimiothérapie, mais au contraire des outils permettant de faciliter sa mise en œuvre. Les CAR-T sont théoriquement une alternative thérapeutique à la chimiothérapie. Théoriquement, car dans la pratique, la majorité des patient·es traité·es par CAR-T reçoivent aussi des cures de chimiothérapie. Chez les patient·es myélomateux·ses, une chimiothérapie lymphodéplétive est systématique. En outre, chez ces personnes comme chez celles touchées par une LAL ou un lymphome, une chimiothérapie d'attente (*bridging*) est fréquemment réalisée dans le but de stabiliser la maladie le temps de la fabrication du CAR-T, car il est important que l'état général des patient·es soit relativement bon au moment de la réinjection quelques semaines plus tard. Ainsi en pratique, le CAR-T n'est pas réellement une alternative à la chimiothérapie. Cette thérapie ne repose conceptuellement pas sur une association avec la chimiothérapie comme les greffes, mais son usage clinique en est très proche.

Il semble que nous puissions ici faire le même constat que le sociologue britannique Adam Hedgecoe qui retrace l'histoire du trastuzumab au début des années 2000 dans son ouvrage *The politics of personalised medicine*. La « médecine personnalisée » est un courant de la médecine en plein essor avec le développement de la génétique et de la biologie moléculaire dans lequel s'inscrivent aussi bien les *CAR-T cells* que les anticorps monoclonaux. Nous explorerons dans la deuxième partie les conséquences d'un tel paradigme sur notre appréhension de l'efficacité thérapeutique. Le trastuzumab est aujourd'hui indiqué chez les patientes diagnostiquées d'un cancer du sein expriment le récepteur Her2. Mais en réalité, bien qu'elle soit une thérapie ciblée, son efficacité seule est très incertaine. En revanche, donnée avec des molécules de chimiothérapie non ciblées, son efficacité est bien meilleure. Ainsi, dans la pratique, l'usage clinique du trastuzumab se fait conjointement à celui de la chimiothérapie traditionnelle, bien que leurs modes d'action relèvent d'une logique tout à fait différente. On voit de cette manière que le trastuzumab, à l'instar de l'application concrète des CAR-T, est utilisé comme un outil supplémentaire plutôt que de remplacement. D'ailleurs, bien que le trastuzumab ait été présenté comme un médicament révolutionnaire, aussi bien dans son

⁴ Il y a cependant aussi l'effet dit du « greffon contre la leucémie » (*graft vs leukaemia, GvL*), qui rapproche le mode d'action de l'allogreffe de celui des CAR-T, mais qui relève d'avantage d'un « effet secondaire désirable » que du cœur de la stratégie thérapeutique.

efficacité que son concept, était-il réellement si innovant ? En effet, à cette époque, le tamoxifène était déjà utilisé pour traiter les cancers dits « hormonodépendants », que l'on détectait grâce à la présence de récepteurs aux œstrogènes et/ou à la progestérone sur la tumeur. L'idée de prescrire un médicament hormonomodulateur adapté aux besoins de la tumeur pour croître est ainsi très similaire à celle consistant à prescrire un anticorps ciblant une protéine exprimée par un gène d'intérêt. Pourtant, le tamoxifène n'est pas considéré comme une biotechnologie, et cela parce qu'il n'implique pas de savoirs et de techniques plus « modernes » en rapport avec la génétique et la biologie moléculaire. Les biotechnologies comme les *CAR-T cells* et le trastuzumab sont donc davantage, dans la pratique, en continuité avec les méthodes de soins dites « traditionnelles » qu'en rupture avec elles.

Le travail définitionnel

Malgré des convergences évidentes dans leur usage clinique, les *CAR-T cells* ne sont pas considérées comme des produits d'autogreffe, mais comme des médicaments. Nous allons voir que ces enjeux définitionnels ne sont pas de simples querelles verbales car ils ont des conséquences éthiques et politiques. Il est en effet difficile d'assigner une catégorie pharmaceutique bien claire à ce qu'est cette technologie. Le Code de la santé publique (CSP) définit un médicament comme « toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leur fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique » (article L.51111-1 du CSP). Les *CAR-T cells* peuvent entièrement être qualifiées de médicament en s'en tenant à cette définition. Cependant, tel est également le cas des greffons ou des produits sanguins labiles, qui sont pourtant considérés comme des « éléments et produits du corps humain » et sont soumis à un principe de gratuité des dons, non à une logique industrielle et commerciale. Dans le Code de la santé publique également, le médicament biologique est quant à lui défini comme « tout médicament dont la substance active est produite à partir d'une source biologique ou en est extraite, et dont la caractérisation et la détermination de la qualité nécessitent une combinaison d'essais physiques, chimiques et biologiques ainsi que la connaissance de son procédé

de fabrication et de son contrôle » (article L5121-1 du CSP). Voilà qui précise une différence possible entre un médicament et un élément du corps humain. La technologie CAR-T est ainsi à la frontière entre un produit du corps humain, au même titre que les poches de sang ou les greffons d'organe, et un médicament biologique, en fonction de ce que l'on considère comme « substance active » : le gène CAR ou le lymphocyte lui-même. Cette distinction conceptuelle a des conséquences importantes puisque le choix fait par les autorités de classer les thérapies CAR-T dans la deuxième catégorie permet leur exploitation par des firmes industrielles privées et les soumet aux principes de régulation et de commercialisation qui s'appliquent aux médicaments et non aux greffons. Ce choix normatif est lourd de conséquences, car il est la raison d'être de tous les enjeux éthiques relatifs au prix des *CAR-T cells* que nous aborderons dans la troisième partie de cette thèse.

Mais même en acceptant de la classer comme médicament, la technologie CAR-T continue de brouiller les frontières établies. On peut la considérer comme une « thérapie cellulaire », dans la droite lignée des travaux initiés par Steve Rosenberg dès 1987 visant à améliorer quantitativement le nombre de lymphocytes infiltrateurs de tumeurs (TILs) par leur prélèvement, leur amplification en laboratoire et la réinjection (5). Elle peut être également pensée comme une « thérapie génique », qui consiste cette fois en l'amélioration qualitative des lymphocytes par l'incorporation du gène CAR. Cette ambivalence taxonomique se retrouve d'ailleurs dans les textes officiels, l'Agence européenne des médicaments la désignant tantôt comme « *autologous gene-engineered T cell therapy* »⁵, tantôt comme « *gene therapy medicinal product* »⁶ (19). Juridiquement, la catégorie de MTI (médicament de thérapie innovante, règlement (CE) n°1394/2007) est créée en Union européenne pour regrouper l'ensemble de ces médicaments produits au moyen des biotechnologies : thérapies géniques, thérapies cellulaires et ingénierie tissulaire (20). Si l'on s'en tient aux procédés de fabrication et que l'on garde les lunettes de l'ingénieur-e, les difficultés définitionnelles s'arrêtent ici. Mais si l'on considère les mécanismes de fonctionnement plutôt que ceux de production, alors les CAR-T apparaissent très similaires à une troisième classe de médicaments biologiques : l'immunothérapie. Ces médicaments, représentés de manière emblématique

⁵ p. 26 : « Thérapie cellulaire T autologue géno-induite » [je traduis]

⁶ p. 26 : « Médicament de thérapie génique » [je traduis]

par les anticorps monoclonaux, sont également une manière de potentialiser le système immunitaire contre une cible spécifique, mais par le biais des lymphocytes B, ce qui est inapplicable dans notre cas puisqu'ils sont la cause des maladies ciblées par les CAR-T.

En résumé, on pourrait dire que les *CAR-T cells* sont une méthode d'immunothérapie cellulaire par transgénèse. Il me semble que l'on ne peut qualifier rigoureusement les *CAR-T cells* de thérapie génique puisqu'il n'y a aucune correction ou substitution d'un gène malade. On pourra m'opposer que l'on pourrait très bien considérer que les lymphomes, myélomes et LAL sont en réalité des maladies immunologiques dont il s'agit ici de corriger le déficit. Mais il faudrait alors considérer l'absence d'un gène permettant la destruction des lymphocytes B par les lymphocytes T comme la maladie, et cette proposition revient à inverser le normal et le pathologique dans les termes actuels de la connaissance médicale.

Les thérapies par CAR-T ne sont donc pas des thérapies géniques, et pourtant elles sont presque exclusivement référées comme telle y compris par les autorités réglementaires. Pourquoi ? J'ai essayé de montrer dans mon mémoire de recherche que l'enjeu principal de la définition des *CAR-T cells* comme thérapies géniques n'était pas l'exactitude conceptuelle, mais la création d'un engouement médiatique et au sein de la communauté scientifique permettant de les inscrire dans un régime des promesses technoscientifique (21). Une des caractéristiques de ce régime est qu'il se traduit par des évolutions réglementaires qui lui sont favorables. En effet, la classe des MTI inclut spécifiquement les thérapies géniques et non l'immunothérapie cellulaire. Je reviendrai particulièrement sur les conséquences de telles pratiques sur la notion d'efficacité thérapeutique, la régulation des médicaments et la vision de la santé publique dans la deuxième partie. Dans le chapitre suivant, nous nous intéresserons aux dilemmes moraux qui naissent de l'usage du génie génétique dans la production de thérapeutiques.

CHAPITRE 3

Génétique et identité

La technologie de reprogrammation génétique au fondement des *CAR-T cells* pose de nouvelles questions d'éthique. À travers les entretiens que nous avons menés et en suivant le fil de nos raisonnements moraux, deux grands enjeux semblent se dégager : le risque de marchandisation du vivant et les impératifs et limites du devoir d'information. Nous verrons que nous pouvons arriver à des conclusions contraires selon les postulats que nous décidons d'adopter, ce qui montre l'importance d'une discussion philosophique et non simplement technique.

Les risques de marchandisation du vivant

Plusieurs enquêtés craignent que l'appropriation lucrative des cellules des patient·es de la part des industriels s'apparente à une marchandisation du vivant et soit à ce titre immorale. « C'est-à-dire que c'est au départ quelque chose qui appartient au malade, et à la fin quelque chose qui se transforme en médicament, qui [...] se manipule comme un médicament complètement indépendant du malade. Alors qu'au départ, c'est quand-même la propriété du malade », s'inquiète par exemple le docteur M. Cette réticence est une réaffirmation des principes de propriété de soi et de gratuité du don (de produits et d'éléments du corps humain) devant la crainte de ce qui pourrait s'apparenter à un trafic de parties humaines. Au fond, c'est la notion de dignité qui semble mise en péril ici. La dignité est un concept multiforme dont je ne peux présenter ici tous les aspects et la complexité. J'évoquerai cependant brièvement la tradition kantienne qui a grandement influencé la philosophie et le droit occidentaux. Pour Emmanuel Kant, l'humanité est cette capacité à agir moralement, c'est-à-dire de manière véritablement libre et autonome, en n'étant soumis qu'aux lois de sa raison pratique, sans succomber aux influences externes. Pour agir moralement, l'être humain doit être capable d'agir « comme si la maxime de [s]on action devait être érigée par [s]a volonté en loi universelle de la nature » (22). Je ne dois jamais mentir, puisque si tout le monde mentait, les concepts même de vérité et de mensonge disparaîtraient : il y

a contradiction dans les termes. De la même manière, si je traite les autres comme de simples moyens et non premièrement comme des fins, je réduis les autres êtres humains à des objets sur lesquels moi, sujet, j'agis. Et si tout le monde fait de même, alors le sujet humain et autonome disparaît. La dignité est dans cette perspective la capacité humaine à s'appliquer des règles morales qui respectent ces impératifs. Fort de l'influence de cette théorie éthique sur notre culture, le commerce d'organe a été prohibé en France (puisqu'il utilise les êtres humains comme un moyen d'enrichissement) au profit de principes de don et de bénévolat.

C'est d'ailleurs le cas pour les activités d'autogreffe et d'allogreffe, dont la technologie ne fait pas l'objet de brevets commerciaux et d'appropriation privée des cellules. En effet, le vivant n'est pas brevetable, et c'est aussi le cas des lymphocytes prélevés ou même du gène CAR. Seuls les procédés de fabrication peuvent l'être, ce qui explique d'ailleurs la multiplication des entreprises pratiquant le développement de thérapies avec cette technologie. C'est le fait qu'il y ait une « modification substantielle », d'après monsieur S, qui fait basculer les lymphocytes du statut juridique de produit biologique à celui de médicament (contrairement à la greffe), et c'est cette modification qui est l'objet d'une privatisation à but lucratif. Nous pourrions toutefois rétorquer que ce qui fait qu'une modification est « substantielle » est là encore un choix politique, pas scientifique. Les produits biologiques comme les greffes subissent un ensemble de conditionnements que nous pourrions tout à fait considérer comme des modifications, dès lors qu'il ne s'agit pas de faire un transfert direct d'une personne à une autre. Mais si ces conditionnements ne sont pas considérés comme des modifications substantielles, cela a peut-être à voir avec les représentations sociales et scientifiques que l'on attribue aux gènes comme « briques » élémentaires de notre connaissance biologique.

La question de la marchandisation du vivant heurte, au sein de la notion de dignité humaine, celle du consentement. Mettons que nous évacuions complètement l'idée que la dignité soit une valeur morale au profit d'une éthique plus libérale et minimaliste dans laquelle chacun-e est entièrement libre de ses propres décisions sans aucun jugement moral venant de l'extérieur. Alors à partir du moment où une personne accepte de donner ses cellules à une entreprise qui les utilisera à des fins de fructification capitaliste, nous n'aurions pas à juger de l'immoralité de cette décision, même si elle s'avère dans les faits être une marchan-

disation du vivant. C'est en effet une solution possible aux problèmes que nous avons soulevés jusque-là. Seulement, beaucoup de personnes traitées par CAR-T sont dans des parcours de soins hématologiques depuis longtemps et ont bénéficié d'une allogreffe de moelle osseuse au décours des premières lignes de traitement. Ainsi, le matériel génétique contenu dans le noyau de leurs lymphocytes T, modifié par l'industriel, est en réalité issu du donneur ou de la donneuse qui, elle, n'a jamais consenti au moment du don à ce que ses cellules fassent l'objet d'une marchandisation. Cette préoccupation est revenue régulièrement dans nos entretiens. Mais encore une fois, cela revient à donner un statut particulier au matériel génétique en l'associant entièrement à l'identité ou la propriété de soi. Or, la structure de l'ADN contenu dans les lymphocytes de la personne transplantée est certes héritée d'une tierce personne, mais le contenu matériel de celui-ci provient bien d'elle.

Cette question est très similaire à l'expérience de pensée du bateau de Thésée, popularisé par le célèbre philosophe britannique Thomas Hobbes (23), dans laquelle toutes les parties du bateau sont remplacées progressivement, de sorte qu'au bout d'un certain temps, toutes les pièces ont été changées, mais la structure et l'aspect du bateau sont toujours intacts. S'agit-il alors toujours du même bateau ? Il y a alors deux manières de répondre à cette question. La première est de considérer que le bateau de Thésée n'existe plus parce que ce qui faisait l'essence de son identité, la caractéristique qui faisait que l'on pouvait qualifier cet objet de « bateau de Thésée », est ce dont il était matériellement fait. Toutes les pièces ayant été changées, le présent bateau est un nouvel objet, différent du précédent. La seconde manière de répondre à la question est de considérer au contraire que la forme, l'aspect et la fonction remplies par l'objet sont les caractéristiques essentielles de son identité. Ainsi, le présent bateau est toujours le bateau de Thésée bien qu'aucun élément matériel ne soit d'origine. Cette question anime les philosophes depuis de nombreux siècles et aucun consensus n'a encore été admis.

Nous pouvons transposer ces problèmes liés à la définition de l'identité aux cellules humaines. Si nous concluons que c'est la matière qui constitue l'identité, alors il n'y a aucun problème à considérer que le matériel génétique à l'intérieur des lymphocytes T est celui du/de la malade, peu importe ses antécédents sur le plan de la greffe ; mais il n'y a pas non plus de problème pour l'industriel à justifier que dès lors qu'il modifie et amplifie les cellules avec ses propres matières premières, les lymphocytes lui appartiennent. À l'inverse, si nous

concluons que c'est la forme qui constitue l'identité, alors nous retombons dans les problèmes de marchandisation du vivant et de consentement des donneur·ses, et toute fixation marchande d'un prix pour les CAR-T posera problème sur le plan moral, que ce soit pour des questions de dignité ou au minimum de consentement. Pour le moment, une position hybride semble avoir été trouvée, autorisant la marchandisation des processus de modification du vivant tout en préservant le « vivant » lui-même de cette appropriation pour des intérêts privés. Mais les définitions de ce qu'est la vie et l'identité sont mouvantes et il est certain que l'équilibre actuel est précaire. Nous devons mener une réflexion générale sur le sujet pour ne pas se retrouver mis en défaut, car il est plus que probable que des situations comme celle-ci, à la frontière des catégories établies, vont se multiplier avec le développement de la génétique, de la biologie moléculaire et des biotechnologies.

Le devoir d'information loyale

Les questions relatives à la génétique et aux médicaments biologiques sont assez vertigineuses et semblent capables de remettre en question quelques-unes de nos intuitions les plus communes. En voici selon moi un exemple. En effet, en commençant ce travail sur les enjeux éthiques posés par les *CAR-T cells*, je m'attendais à ce que la technologie de reprogrammation génétique prenne une place considérable. Or c'est davantage par son absence que par sa présence qu'elle s'est illustrée dans nos entretiens.

Selon madame L, notre enquêtée infirmière, les patient·es et leurs familles ne sont pas inquiété·es par la modification de leurs gènes, car l'espoir d'une guérison l'emporte sur tout — c'est parfaitement compréhensible. Qu'en dit alors monsieur M, notre patient hospitalisé pour myélome ? Rien. Pas une seule fois le mot « génétique » n'a été prononcé, malgré de multiples relances pour essayer de savoir ce qu'il avait compris du fonctionnement de son traitement. Pour lui, ses cellules sont prélevées puis « traitées pour devenir des cellules tueuses de cancer ». Il n'y a, rigoureusement parlant, rien de mensonger dans une telle assertion. Lui avait-on dit qu'il était traité par ce qu'on considère être une thérapie génique ? Je ne peux pas savoir si on ne le lui avait pas dit, s'il ne l'avait pas compris, s'il l'avait oublié, ou simplement si cela comptait si peu pour lui qu'il n'en a pas spontanément parlé. Mais c'est justement ce point qui soulève le plus de difficultés selon moi. Comment savoir quelles informations un·e soignant·e doit donner sur la quantité virtuellement infinie d'informations

communicables à propos de tout sujet, pour respecter le droit de savoir de la personne tout en étant bienfaisant-e ? Les professionnel·les ne sont pas sommé·es d'expliquer le fonctionnement moléculaire de tout traitement qu'ils et elles mettent en œuvre. À quel titre la reprogrammation génétique ferait-elle exception ?

Lors de notre entretien avec le docteur P, pharmacien d'unité de thérapies cellulaires, celui-ci a affirmé que la technologie CAR-T ne semble pas poser de gros problème de sécurité, car le lymphocyte étant une cellule déjà bien différenciée, le risque de mutagénèse insertionnelle est très faible, contrairement à la thérapie génique sur cellules souches, très médiatisée pour avoir déclenché des leucémies chez des « bébé-bulles » à l'hôpital Necker au début des années 2000. Pourtant, j'ai pour ma part l'intuition que nous aimerions toutes et tous être mis au courant que nous sommes traité·es par une modification des gènes de nos cellules si nous étions les premier·es concerné·es. Je suppose que si c'est le cas, c'est parce que la génétique charrie tout un ensemble de représentations sociales liées à l'identité personnelle et que les OGM (ce que sont, légalement et rigoureusement parlant, les CAR-T) sont perçus comme dangereux et inquiétants. Mais ils sont certainement moins dangereux que ce que la plupart des citoyen·nes croient. De plus, nous avons vu qu'une réductionnisme de l'identité à la seule structure des gènes n'a rien d'évident. Il apparaît alors tout à fait possible, en se plaçant dans une éthique de la bienfaisance et de la dignité, d'accepter comme légitime de taire l'aspect génétique de la production des CAR-T (ou ne pas systématiquement en parler) aux personnes qui peuvent en bénéficier.

Une telle conclusion heurte nos intuitions morales parce qu'elle entre en conflit avec un autre principe, celui du respect de l'autonomie. Mais encore une fois, nous opérons toujours une sélection dans ce qui est dit ou non aux personnes que nous traitons. Et il me semble très insatisfaisant de devoir conclure qu'il faut absolument dire que les CAR-T sont une technologie de manipulation génétique seulement parce qu'il est probable que cela fasse peur aux patient·es. Bien sûr, j'avance cet argument avec prudence et je ne préconise pas pour autant de dissimuler le mode de fonctionnement des *CAR-T cells*. La confiance des citoyen·nes en l'institution médicale risquerait d'être sérieusement ébranlée et, à moins de considérer comme Ivan Illich que l'institution médicale est complètement contre-productive (24), cela serait malfaisant à un point qui dépasse largement ces questions relatives à la bonne information. Je constate cependant que bien que poussé·es à la réflexion à cause de

la mise en avant du caractère génétique des *CAR-T cells*, essentiellement pour se distinguer de l'ancienne industrie pharmaceutique, s'inscrire dans un mouvement scientifique et commercial porteur, et bénéficier d'une souplesse au niveau de la régulation, nous puissions en conclure que ces techniques de modification génétique sont peut-être bien, d'un point de vue éthique, des techniques comme les autres.

II

LES *CAR-T CELLS*, DES THÉRAPIES EFFICACES ?

Régulation et régime de preuve

Les *CAR-T cells* sont-elles des thérapies efficaces ? Derrière cette question en apparence simple se tient tout un ensemble de pratiques et de conventions qui répondent à la fois à des impératifs épistémologiques, sociaux, politiques et économiques. Avant de présenter les études scientifiques ayant permis de donner une valeur quantifiée de leur efficacité thérapeutique, ayant mené à leur commercialisation actuelle, nous devons faire un détour historique à propos de la méthodologie de la recherche biomédicale, les institutions de régulation des médicaments et les évolutions du régime de preuve standard.

La méthodologie de recherche biomédicale

Une grande partie des données que nous avons concernant les caractéristiques thérapeutiques des *CAR-T cells* a été produite lors d'essais cliniques, puisque les industriels ont besoin de produire ces données en vue de l'obtention d'une AMM. Pour comprendre le concept d'efficacité thérapeutique, et la façon dont il est appréhendé dans le cas des CAR-T, il nous faut faire un détour par la méthodologie statistique qui est employée pour attribuer des valeurs quantitatives à cette notion.

La méthode des tests statistiques repose sur la quantification répétée d'un même paramètre, le « critère de jugement » ou *endpoint* en anglais, pour différents individus d'une même population. La distribution est ensuite mise en regard d'une loi statistique, modélisée mathématiquement à partir de nos hypothèses ou de l'observation d'un autre sous-groupe de la même population. Cette loi statistique est un outil mathématique qui prend en compte les variations dues au hasard (qu'il soit fondamental ou qu'il résulte de notre ignorance de multiples causes aux effets contraires) dans la réalisation des phénomènes soumis à des causes constantes et maîtrisées. À l'issue de cette étape, nous pouvons dire 1) que si les fluctuations ne sont dues qu'au hasard (ou qu'à des causes non maîtrisées qui n'influencent pas systématiquement le résultat dans le même sens) et 2) que les événements se distribuent effectivement selon la loi statistique que nous avons choisie, alors il y a x % de

chances d'observer nos résultats empiriques. Rappelons que la convention en recherche biomédicale est de considérer que si cette probabilité est inférieure à 5 %, c'est qu'il doit exister une cause avec un effet suffisamment déterminant pour qu'on ne puisse se satisfaire d'attribuer les fluctuations observées au seul hasard⁷. Ce seuil de 5 % est appelé risque de première espèce α et correspond à ce que les chercheur·ses sont prêt·es à prendre comme risque de conclure à l'existence d'une cause ayant un effet déterminant sur la distribution alors qu'elle n'est qu'une configuration peu probable du hasard.

Un critère de jugement est donc un paramètre quantitatif que l'on peut utiliser pour effectuer un test statistique. En recherche clinique, le schéma expérimental est théoriquement construit autour d'un critère de jugement principal qui sera le paramètre essentiel sur lequel le traitement à l'essai est censé avoir un effet, et qui servira donc à la preuve de l'efficacité. Tous les autres critères de jugement sont désignés comme « secondaires » et servent à la discussion, mais ne sont pas censés servir de substitution au critère principal. De cette manière, on évite de multiplier le nombre de tests statistiques décisifs qui s'accompagnent à chaque fois du risque α de conclure à tort. Amanda Delgado et Achuta Kumar Guddati ont fait un recensement des forces et des faiblesses des principaux critères de jugement utilisés dans les essais thérapeutiques en oncologie, sur lequel nous allons nous appuyer (26).

Le critère de jugement principal de référence d'un essai thérapeutique pour une molécule anticancéreuse est la survie globale des personnes incluses (*overall survival, OS*). Cette survie peut être appréhendée de manière statique (proportion de survivant·es après x années, x mois, etc.) ou dynamique par la construction de courbes de survie. On peut ainsi quantifier la durée qui sépare l'inclusion dans l'étude d'une personne et son décès, et comparer les moyennes de survie (ou les médianes, plus fréquemment) entre le groupe testé et le groupe de référence. Ce critère de jugement permet de mettre en lumière un éventuel bénéfice clinique facile d'interprétation en montrant qu'un groupe survit globalement plus ou moins

⁷ La discussion autour des erreurs statistiques a commencé avec leurs théoriciens dès le début du 20^e siècle. Ronald A. Fisher préconisait l'usage du degré de signification (*p-value*), une mesure de la probabilité d'observer le résultat empirique par rapport à une distribution de référence, appelée hypothèse nulle. Pour Jerzy Neyman et Egon Pearson, l'intérêt des tests statistiques était de pouvoir servir de base à la décision et non seulement à la connaissance. Selon Neyman, accepter une hypothèse n'était pas une question de vérité ou de croyance, mais une manière d'agir comme si elle était vraie. Le risque de première espèce comme seuil à 5 % est alors formulé dans cette perspective de décision. Les deux sont aujourd'hui pratiqués dans la recherche biomédicale, malgré l'opposition initiale de leurs théoriciens, mais c'est le critère de 5 % qui constitue le principal outil de la preuve dans le cadre de la régulation. Pour plus d'éléments, voir (25).

que l'autre. Les cancers étant supposément mortels sans intervention médicale sur le long terme, la survie globale est le critère de jugement le plus fondamental en oncologie. Il a cependant quelques défauts, en particulier pour les maladies avec une progression très lente. Faire des études très longues, lorsque le décès ne survient que de nombreuses années après l'essai, est nécessairement plus coûteux et plus difficile à organiser. Ce d'autant plus que lorsque l'expérience est étendue sur de longues durées, il est difficile d'imputer un éventuel gain de survie à une intervention médicale particulière tant le nombre d'évènements intercurrents pouvant être interprétés comme des facteurs de confusion est grand. Enfin, cela augmente le risque que les personnes incluses dans l'essai décèdent d'autre chose que de la maladie à l'étude, diminuant les chances pour le traitement expérimental de prouver une quelconque efficacité. Or l'intérêt de la méthodologie comparative par essai clinique est précisément d'exercer un contrôle sur les facteurs pouvant influencer la survie des patient-es afin de pouvoir imputer l'existence d'une différence observée à une différence de prise en charge contre une maladie particulière. L'essai clinique est donc un mode de recherche qui s'attache à identifier des causes, fussent-elles seulement probabilistes.

Bien que la survie soit presque toujours l'objectif médical qui motive la recherche thérapeutique en oncologie, la preuve de l'efficacité se fait souvent sur d'autres paramètres plus faciles à manipuler pour les chercheur·ses et les industriels, en particulier depuis que ces critères de jugement de substitution à la survie ont obtenu un statut réglementaire auprès de la *Food and Drug Administration* (FDA) dans les années 1980. Un critère de jugement de substitution ou *surrogate endpoint* est un biomarqueur pour lequel on dispose d'une explication mécanique, physiopathologique, du lien entre celui-ci et le critère de jugement clinique auquel il se substitue. L'observation d'une association statistique sans théorie causale sous-jacente ne suffit pas, car elle peut simplement être la conséquence d'un facteur de confusion. Les personnes qui ont un briquet dans leur poche développent significativement plus de cancers du poumon que les autres, or ce n'est très probablement pas en luttant contre les briquets dans les poches que nous ferons reculer l'incidence du cancer du poumon. À l'inverse, nous pouvons facilement imaginer par quel lien mécanique le briquet dans la poche pourrait entraîner des brûlures de cuisse, mais si nous ne constatons pas que le groupe des personnes ayant un briquet dans la poche se brûle effectivement plus souvent ou plus gravement la cuisse que l'autre groupe, il semble inutile d'intervenir sur ce paramètre pour limiter les brûlures. Un *surrogate endpoint* est donc fonction de l'état de notre

savoir, fonction de nos théories scientifiques et de la manière dont elles lient biologie et clinique. Certains *surrogates* sont validés par une association statistique significative avec le critère auquel ils se substituent, mais cela dépend souvent de la maladie, du stade de l'évolution, de la prise en charge et de manière générale du contexte.

Le critère de jugement de substitution ayant tendance à être le plus fréquemment utilisé est le taux de réponse objective (*objective response rate, ORR*). La volonté d'établir des critères standardisés de large échelle pour définir la « réponse » aux traitements anticancéreux a été affirmée en 1979 par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) (27). L'appropriation en pratique de ces critères initiaux de l'OMS a conduit à de nombreuses modifications et une grande hétérogénéité des définitions de la réponse thérapeutique. En 1994, ce sont les organisations spécialisées dans la recherche contre le cancer (*European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada*) qui proposent une alternative aux critères OMS (27). Intitulée RECIST, celle-ci est rapidement acceptée par les professionnel·les et conduit à une amélioration de la standardisation, mais au prix d'une plus grande hétérogénéité quant à leur traduction clinique en fonction du type de cancer. Cependant, ces critères ont été conçus dans le cadre de la recherche sur les cancers solides. Ainsi, les critères de références dans les cancers hématologiques, et utilisés dans le cadre de la régulation, sont uniformisés par maladie et non par discipline. La méthode d'évaluation de ce taux de réponse objectif diffère en fonction de la nature et de la localisation de la tumeur : imagerie, frottis, examens biologiques, etc.

Un deuxième critère de jugement de substitution fréquemment retrouvé dans les essais thérapeutiques contre le cancer est la survie sans progression (*progression-free survival, PFS*). La PFS permet d'introduire la dimension temporelle clinique que l'on retrouve dans les courbes de survie globale, tout en conservant un critère d'évaluation indirect de la réponse lié à la progression de la maladie. Ainsi, en évitant d'attendre le décès des personnes pour avoir un résultat et en augmentant la fréquence des événements (plus de personnes ont une progression de la maladie sans mourir que l'inverse), elle permet de faire des essais plus courts, moins coûteux, et avec moins de sujets (26). Ensemble, ORR, PFS et OS ont été les trois critères de jugement les plus discutés par les agences de régulations pour évaluer l'efficacité des CAR-T.

Le système de régulation tel que nous le connaissons aujourd'hui trouve ses racines dans la seconde moitié du 20^e siècle. À la sortie de la Seconde Guerre mondiale, le système réglementaire français est encore assez rudimentaire. Un grand nombre de spécialités pharmaceutiques prolifèrent, produites et distribuées par les pharmaciens d'officine. Face à cette inflation de médicaments, ainsi que face à la nécessité de conditionner les remboursements par les nouveaux systèmes de protection sociale nés dans les années 1920-1930, la loi du 11 septembre 1941 institue les premières procédures de contrôle. Celle-ci retire la responsabilité du contenu du produit aux pharmaciens d'officine et soumet la vente de spécialités pharmaceutiques industrielles à l'obtention d'un brevet classique de commercialisation.

À compter de ce moment, ces missions de santé publique sont confiées à des autorités de régulation centralisées. Le régime de preuve réglementaire et les exigences de sécurité ont été régulièrement ajustées, en particulier au gré des scandales sanitaires (28). En 1953, le pharmacien George Feuillet imagine un médicament contre la furonculose qui gagne rapidement en popularité. L'année suivante, la mort de 110 personnes suite à des effets secondaires est rapportée. Cet événement déclenche une prise de conscience publique quant à la dangerosité potentielle de l'usage des savoirs chimiques dans la fabrication des médicaments, y compris pour des indications apparemment bénignes. Cela incite les autorités politiques à préserver certains impératifs de santé publique d'une logique uniquement marchande, et débouche sur la création des autorisations de mise sur le marché (AMM). En 1970, le diéthylstilbestrol (Distilbène®), un médicament largement utilisé depuis une vingtaine d'années pour prévenir la menace d'avortement spontané chez les femmes enceintes, s'avère être responsable de cancers et de malformations sévères de l'utérus chez la descendance. Ce scandale amène cette fois à repenser le risque d'effets indésirables graves des médicaments dans une perspective de long terme. Cela conduit les autorités françaises à mettre en place un circuit de pharmacovigilance en 1973, consistant en un signalement d'effets indésirables potentiels de la part des praticien·nes à des institutions régionales et nationale de pharmacovigilance.

Aux États-Unis, la *Food and Drug Administration* est quant à elle une institution plus ancienne, créée sous la présidence de Theodore Roosevelt par les lois *Food and Drug Act* de 1906. Mais pendant toute la première moitié du 20^e siècle, son objectif est de vérifier que

les produits de santé répondent à des normes de qualité. La naissance de la FDA comme autorité de régulation médicale telle que nous la connaissons aujourd'hui naît aussi d'un scandale sanitaire de grande ampleur : celui de la thalidomide, un médicament utilisé chez les femmes enceintes ayant causé de sévères malformations congénitales. En 1962, le Congrès signe alors les amendements Kefauver-Harris, date à partir de laquelle les fabricant-es ne sont plus seulement sommés-es de produire des preuves de la sûreté des médicaments mais aussi de leur efficacité (29).

Ce contrôle public de la mise sur le marché des nouveaux médicaments est alors articulé autour de trois impératifs : méthodologique, économique et règlementaire (30). La méthodologie se fonde sur un usage des savoirs en statistique inférentielle, avec une approche fréquentiste, qui a pour principe de théoriser l'influence du hasard lorsque plusieurs événements du même type sont observés, permettant de comparer des caractéristiques quantitatives des populations par l'usage d'outils mathématiques comme la moyenne. Ainsi l'ensemble des autorités nord-américaines et européennes se mettent à exiger de la part des industriels la réalisation d'essais cliniques pour mettre un médicament sur le marché. Le développement d'un médicament est alors articulé en phases successives ayant chacune un objectif épistémique propre :

- une phase I, sur quelques sujets sains, pour évaluer la tolérance du traitement à l'essai en lien avec la dose ;
- une phase II, sur quelques sujets malades, pour déterminer la dose optimale efficace sur la maladie tout en limitant la toxicité grâce aux connaissances issues de phase I ;
- une phase III, réalisée dans un « essai contrôlé randomisé », qui doit, par la constitution d'un groupe expérimental recevant le nouveau traitement et d'un groupe contrôle recevant le traitement de référence, apporter la preuve d'une supériorité du nouveau médicament par rapport à l'ancien ;
- une phase IV, qui est postérieure à la mise sur le marché, et qui consiste en un recueil de données issues des dispositifs de pharmacovigilance (et d'essais cliniques supplémentaires lorsqu'il y en a), afin de continuer à affiner les connaissances sur la sécurité et l'efficacité pour éventuellement réajuster la stratégie thérapeutique.

Cette méthodologie statistique fondée sur une approche populationnelle permet également de répondre à un impératif économique pour les entreprises, selon lequel le médicament ne

peut être rentable que s'il est distribué à travers une population suffisamment grande. En reconnaissant un régime de preuve fondé sur une méthodologie populationnelle, les autorités réglementaires encadrent autant qu'elles permettent aux industriels de légitimer l'usage d'une nouvelle substance dans un groupe bien défini (31).

Cette phase III, appelée « essai pivot » puisqu'elle est celle qui doit permettre de basculer d'un traitement expérimental à un bénéfice prouvé, est l'objet de nombreuses controverses depuis quatre décennies. Pendant la pandémie de sida, la procédure classique des essais cliniques en trois phases est remise en question. Plusieurs associations d'activistes se mobilisent pour avoir accès plus rapidement à la zidovudine (AZT), traitement antiviral prometteur contre l'infection au VIH. Ce mouvement social pose les bases d'une procédure accélérée de commercialisation aux États-Unis en janvier 1987 (32). D'abord, la FDA adopte dans son règlement une *Subpart E* qui autorise la mise sur le marché après phase II, pour des situations d'urgence clinique ou de santé publique. Un an plus tard, une *Subpart F* est ajoutée, reprenant les termes de la *Subpart E* en y ajoutant l'obligation de réaliser un essai de phase III postérieurement à la mise sur le marché, mais en supprimant la nécessité de réaliser plusieurs essais cliniques, norme jusqu'alors en vigueur pour tenter de limiter les erreurs liées aux fluctuations statistiques. Enfin, en 1992, une *Subpart H* est adoptée. Elle autorise le régulateur à juger de l'efficacité d'un traitement sur des critères biologiques de substitution (*surrogate endpoint*) non validés expérimentalement mais « raisonnablement susceptibles de prédire un bénéfice clinique » (*reasonably likely to predict clinical benefit*) (33). Un *surrogate* validé est un critère de jugement non clinique pour lequel l'hypothèse d'un lien mécanique avec un évènement clinique est corroborée par une corrélation statistique significative. Par exemple, il est documenté statistiquement que le taux de cholestérol LDL dans le sang est associé à la survenue d'évènements cardiovasculaires et à une mortalité plus importante par la formation d'athérome dans les artères. Leur lien n'est pas simplement « raisonnablement susceptible » d'exister, et c'est cette exigence que la *Subpart H* vient tempérer. Tout cela débouche sur le *FDA Modernization Act* qui entérine ces nouvelles dispositions de procédures accélérées et alternatives.

La France est également touchée par la pandémie de sida dans les années 1980. De nombreux patients hémophiles, qui ont besoin de transfusions sanguines régulières, se retrouvent contaminés par le VIH à cause d'un mauvais contrôle des poches de produits sanguins

labiles. En 1991, le grand public découvre que ces contaminations étaient connues d'une partie du personnel dirigeant depuis sept ans mais que les poches de sang n'ont pas été retirées, pour des raisons qui apparaissent répondre à des impératifs économiques plutôt que sanitaires. Ce scandale entraîne la prise de conscience d'une nécessaire forme de séparation entre le pouvoir politique de l'État et les autorités régulatrices du médicament (34). Ainsi est créée en 1993 une agence du médicament (actuelle Agence nationale de sécurité du médicament, ANSM) avec le rôle de dispenser des autorisations de mise sur le marché sur la base d'une expertise scientifique.

La même année, une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments est créée (*European Medicines Evaluation Agency, EMEA*) (loi du 4 janvier 1993). Celle-ci est à l'origine censée être un support d'expression pour les représentant·es des instances nationales dans le cadre de la coopération européenne. Deux ans plus tard, en 1995, la création d'une procédure centralisée de mise sur le marché européen des médicaments va bousculer les équilibres entre agences nationales et agence européenne. L'EMEA (désormais EMA) est devenue, par le biais d'un lieu stabilisé pour la procédure centralisée (Londres) et d'un personnel propre, le lieu de rencontre des expert·es du médicament en Europe (35). Désormais, le travail des agences nationales est presque entièrement dédié à l'articulation avec les procédures européennes, ce qui conduit les sociologues Boris Hauray et Philippe Urfalino à considérer les acteurs et actrices des agences nationales comme productrices d'évaluation pour la décision européenne et non comme représentantes d'une stratégie nationale. Les manières de travailler convergent alors entre les différents États-membres de l'Union européenne : l'accroissement du nombre d'AMM, l'accélération des procédures et les rencontres fréquentes à Londres (Amsterdam depuis 2019 suite à la sortie du Royaume-Uni de l'UE) favorisent l'évaluation par une expertise interne, à l'instar de la tradition allemande, mais contre la tradition française d'expertise externe qui privilégiait la mobilisation de la communauté scientifique par le biais de commissions. Le style « anglais » d'échanges nombreux et fréquents entre autorité régulatrice et industriels semble aussi s'imposer (35). L'EMA n'est donc pas qu'une instance supranationale qui chapeaute les agences nationales, malgré le fait qu'elle soit toujours formellement une institution de coopération entre représentant·es des agences des États-membres, mais une véritable nouvelle institution avec son unité de lieu, de temps et de méthode d'évaluation.

Les méthodes d'accès au marché sont donc aujourd'hui relativement harmonisées entre les États-Unis et l'Europe, ainsi qu'au sein de l'UE. Ce n'est cependant pas le cas des questions relatives au financement de la santé. Le paysage institutionnel actuel en la matière est encore largement déterminé par le niveau national. En France, le Comité économique du médicament est créé le 29 décembre 1997 (décret n° 97-1275) pour constituer le pôle public de négociation du prix des médicaments avec les industriels. Il prend sa forme actuelle de Comité économique des produits de santé (CEPS) en l'an 2000.

Par la loi du 13 août 2004 relative à l'Assurance maladie (n° 2004-810), la Haute autorité de santé (HAS) est créée, une autorité publique indépendante du pouvoir politique chargée de l'évaluation de l'utilité médicale des produits et actes médicaux sujets au remboursement. Cette loi introduit la notion de service attendu qui intégrera le code de la Sécurité sociale (article L161-37). Ce placement par la HAS au sein de la stratégie médicale se décline de deux manières. D'une part, elle qualifie un service médical rendu (SMR) en important, modéré, faible ou insuffisant, qui déterminera le taux de remboursement par l'Assurance maladie des médicaments consommés en ville. D'autre part, elle détermine une amélioration du service médical rendu ou ASMR, avec une note de I à V qui décroît d'une amélioration « majeure » à une amélioration « inexistante » par rapport aux traitements déjà disponibles auprès des professionnel·les de santé. Cet ASMR est d'un enjeu crucial : il sert de base à la négociation du prix du nouveau traitement entre l'industriel et le CEPS, négociations qui sont régies par le secret des affaires et dont la tenue n'est pas publique, mais qui doit en principe interdire de réclamer un prix supérieur à celui des autres traitements en cas d'ASMR V — et réciproquement, justifier un prix plus élevé en cas d'ASMR I à IV. Cet ASMR, s'il n'est pas jugé inexistant, est également une condition indispensable à l'inscription au remboursement des molécules onéreuses (la « liste en sus ») pour les établissements hospitaliers.

Enfin, la HAS a le pouvoir d'octroyer des accès précoces (anciennement autorisations temporaires d'utilisation ou ATU), avant la mise sur le marché, pour permettre à certaines personnes atteintes de maladies graves sans traitement approprié d'y avoir accès en attendant que l'évaluation scientifique complète par l'agence du médicament soit complétée. L'ensemble du parcours d'accès au marché puis aux patient·es d'un médicament, ainsi que les différentes institutions impliquées dans cette régulation, est récapitulé dans [Figure 5](#).

Le parcours d'accès au marché et aux patients du médicament

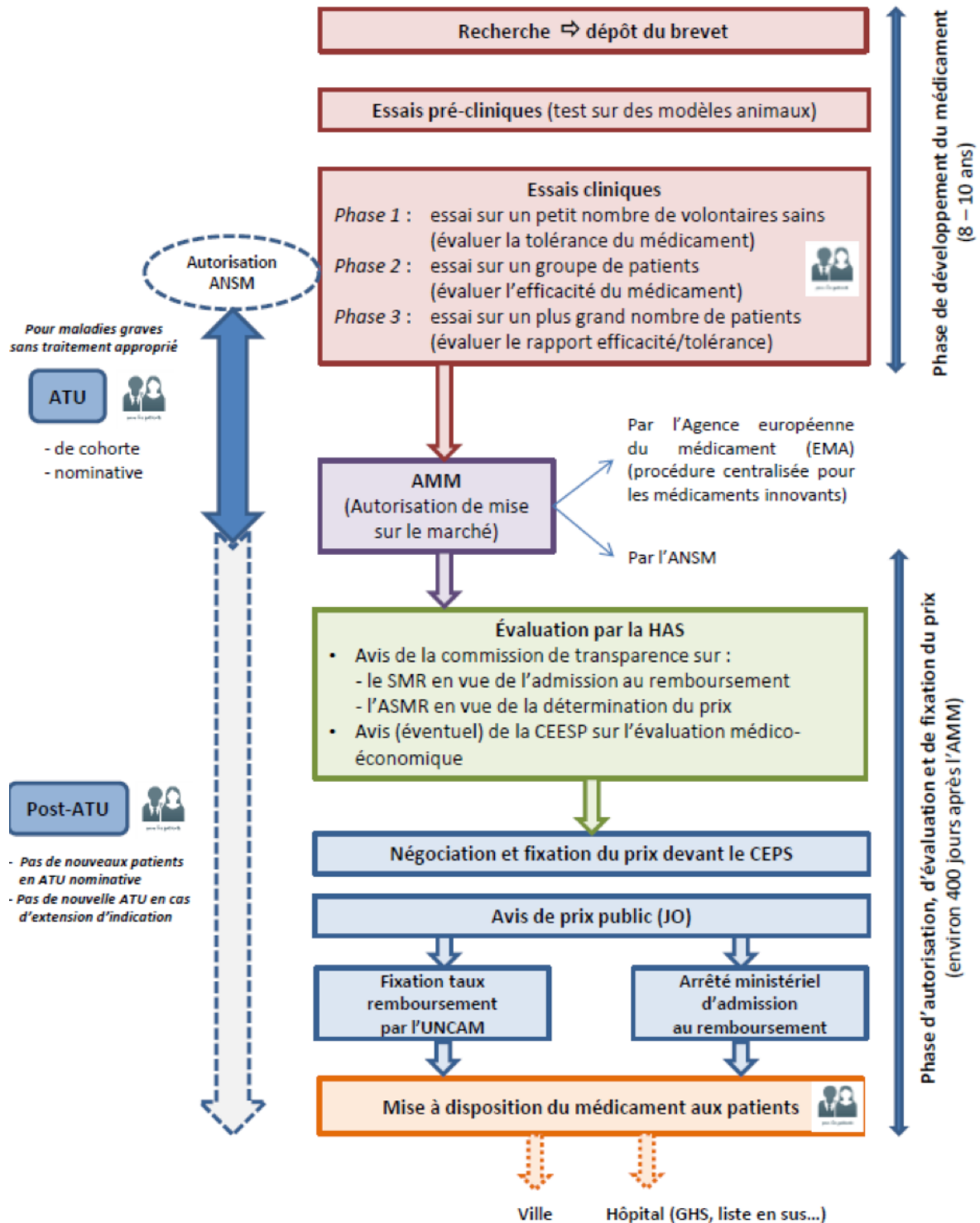


Figure 5 : Le parcours d'accès au marché et aux patient-es du médicament en France

Source : Sénat, rapport d'information n°569 (2018), p. 12

La question du régime de preuve scientifique est donc indissociable de celle des structures politiques qui l'organisent. On ne peut pas tracer une flèche unidirectionnelle entre la science, qui produirait des connaissances et créerait des technologies à partir d'elles, et la politique qui se contenterait en aval d'organiser leur répartition. Le sociologue Richard Tutton, dans son ouvrage *Genomics and the reimagining of personalized medicine*, propose même d'inverser cette relation entre science et politique, en faisant de cette dernière non pas une institution qui s'adapte aux évolutions scientifiques mais une force motrice qui conditionne certains succès scientifiques :

Il est pertinent de méditer ici sur le fait que ces médicaments auraient pu avoir un développement très différent sans les réformes qui ont eu lieu dans la régulation du médicament aux États-Unis dans les années 1990, qui ont permis que les critères de jugement de substitution (par exemple la réduction tumorale ou la survie sans progression), plutôt que des mesures telles que la survie globale, servent de base aux essais thérapeutiques contre le cancer. Je soutiens que ces médicaments doivent être compris comme les produits d'un régime réglementaire particulier qui est antérieur à la pharmacogénomique. Si la FDA avait résisté avec succès aux efforts concertés de l'industrie et du gouvernement fédéral états-unien pour effectuer ces changements (voir Davis et Abraham, 2011), l'histoire des médicaments personnalisés [...] pourrait bien avoir été très différente. Bien que ces réformes n'aient rien eu à voir avec les efforts postérieurs de la FDA pour encourager la pharmacogénomique, elles ont néanmoins établi les normes avec lesquelles l'Herceptin®, le Glivec® et le Zelboraf® ont été évalués. Sans accepter les critères de jugement de substitution comme des « résultats réels » à l'instar de la survie globale, ces médicaments s'en seraient-ils aussi bien sortis dans le processus de régulation ? (36)⁸ [je traduis & souligne]

⁸ p. 155 : « It is pertinent to reflect here on whether these drugs may have developed very differently if it were not for the reforms that took place in US drug regulation in the 1990s that permitted surrogate endpoints (e.g., tumour shrinkage or PFS) over measures such as overall survival to serve as the basis of cancer treatment trials. I contend that these drugs need to be understood as the products of a particular regulatory regime which predated pharmacogenomics. Had the FDA successfully resisted the concerted efforts from industry and the US Federal Government to make these changes (see Davis and Abraham, 2011), might the story of personalized medicines [...] look very different today? While these reforms were not anything to do with the FDA's subsequent efforts to foster pharmacogenomics, they nevertheless set the standards against which drugs such as Herceptin®, Gleevec® and Zelboraf® were evaluated. Without accepting surrogate endpoints for 'hard outcomes' such as overall survival, would these drugs have fared as well in the regulatory process? »

Tutton, en précisant que ces réformes de la FDA n'avaient originellement rien à voir avec le développement de la pharmacogénomique, fait allusion aux amendements par *subparts* du règlement de l'agence pour répondre à la crise du sida. Aujourd'hui, ce sont donc principalement des médicaments qui ne relèvent pas du contexte d'urgence de santé publique qu'était le sida qui en bénéficient. Aux États-Unis, la controverse récente sur l'autorisation de l'aducanumab comme traitement de la maladie d'Alzheimer en est une illustration⁹. En UE, l'aducanumab n'a pas reçu d'AMM et ce sont principalement les biotechnologies, très utilisées contre le cancer, qui sont les bénéficiaires de ces accélérations de procédures. En effet, le régime actuel n'est pas la simple conséquence structurelle d'un régime de preuve institué pour répondre à l'épidémie de VIH.

Ce qui est particulièrement intéressant avec l'Agence européenne des médicaments, c'est sa position unique sur ce sujet dans le paysage mondial des agences de régulation. Souvent alignée sur la politique de régulation américaine, elle se démarque sur ce point. La FDA avait introduit un régime de régulation particulier pour les médicaments désignés comme « orphelins » et l'Union européenne avait suivi dix-sept ans plus tard. Les États-Unis avait aussi été à l'initiative d'un régime particulier pour les médicaments pédiatriques, suivis huit années plus tard par l'EMA (37). En revanche, la catégorie « médicaments de thérapie innovante » (MTI) ouvre en Europe sur un régime particulier en 2007, ce qui n'est pas le cas outre Atlantique. Il faut bien comprendre que cela ne signifie pas que le concept de MTI n'existe qu'en Europe, mais que c'est seulement ici que cela justifie un mode de régulation spécifique. Florence Taboulet, pharmacienne spécialisée en droit et économie pharmaceutiques, y voit un geste fort de la part de l'Union européenne en faveur de l'innovation thérapeutique :

En choisissant l'effet immédiat et en évitant tout risque de manque d'harmonisation dans l'interprétation des règles entre états-membres (EM), l'acte juridique de 2007 constitue un jalon dans la politique pharmaceutique de l'UE en faveur de l'innovation. C'est un message fort à l'attention des acteurs du secteur, un appel à dynamiser la recherche et à réduire le retard des firmes européennes par rapport à leurs concurrentes

⁹ Synthèse : Aducanumab - quels enjeux médicaux et éthiques ? | article | Espace éthique/Ile-de-France [Internet]. Disponible sur: <https://www.espace-ethique.org/ressources/article/synthese-aducanumab-quels-enjeux-medicaux-et-ethiques>

états-uniennes ou japonaises. Cette initiative européenne s'inscrit dans la « stratégie relative aux sciences du vivant et de la biotechnologie », dans la droite ligne des orientations tracées par le Conseil européen de Lisbonne en mars 2000 qui ambitionnait de faire de l'UE « l'économie de la connaissance la plus compétitive et la plus dynamique du monde ». L'antériorité de l'UE semble ainsi résulter de cette volonté d'émulation pour les chercheurs et tous les acteurs du secteur pharmaceutique des états-membres (EM). (37) (p. 20)

Cette analyse met en lumière la volonté politique et économique de l'EMA à autoriser la mise sur le marché des biotechnologies plus facilement, ou du moins, différemment, des médicaments traditionnels.

Dans nos entretiens, Madame B, ingénieure en biotechnologie, a émis l'hypothèse que les CAR-T sont proches d'une « médecine personnalisée » qui s'adapte à chacun·e et à ce titre peuvent s'exonérer des méthodes de preuve instituées dans le cas des molécules produites en masse. Mais l'idée que la preuve de l'efficacité d'un traitement ne peut plus se faire à l'échelle d'un groupe jugé homogène, et seulement à l'échelle individuelle, n'est-elle pas impossible à tester empiriquement ? Dans ce cas, c'est le concept même d'efficacité thérapeutique qui disparaît, puisque nous ne pouvons plus postuler une certaine homogénéité de la population qui nous permet d'attribuer certains effets aux caractéristiques intrinsèques du traitement. Comment pourrions-nous dire d'un médicament qu'il est efficace, sans spécification, si la preuve de son efficacité doit se faire individu par individu ? Si tel est le cas, nous devrions opérer un déplacement de la cause de l'échec d'une thérapeutique (ou de son succès) des propriétés du médicament vers le fonctionnement biologique de la personne traitée. Si l'approche par statistiques populationnelles n'est plus jugée opportune par une telle épistémologie de la médecine personnalisée, un traitement qui n'apporterait pas de bénéfice à la personne traitée fait remettre en cause les mécanismes biochimiques et génétiques de la personne, pas le rationnel de développement du médicament lui-même. Alors, cette hypothèse de fonctionnement de la médecine personnalisée paraîtrait infalsifiable et ressemblerait fort à ce qu'Imre Lakatos appelait l'heuristique positive d'un programme de recherche (38) ou ce que Thomas Kuhn appelait un paradigme (39) : un axiome irréfutable au fondement du raisonnement de la science en question. Le concept-même d'une preuve par le biais d'essais cliniques n'a plus de sens si chaque individu est différent et ne peut être considéré comme faisant partie d'une population relativement homogène.

Or, dans mon mémoire de recherche de master 2, j'ai essayé de montrer que les prétentions de la « médecine personnalisée » à s'extraire de la méthodologie actuelle de la recherche biomédicale ne sont pas valides (21). Certes, les connaissances en biologie moléculaire permettent une médecine plus « stratifiée » avec des sous-groupes de plus en plus fins, mais ils restent des groupes. J'ai aussi suggéré que ces connaissances étaient encore très imparfaites et que nous n'avions pas de quoi renégocier l'équilibre actuel entre raisonnement physiopathologique et raisonnement statistique pour constituer une preuve biomédicale. En d'autres termes, notre compréhension actuelle des voies de signalisation biochimiques ne permet pas de se passer d'observations cliniques empiriques¹⁰. Enfin, j'ai pu rejeter l'affirmation que puisqu'il s'agit d'un traitement autologue et donc propre à chaque individu, contrairement aux molécules de chimiothérapie traditionnelles toutes identiques pour lesquelles la méthodologie actuelle des essais cliniques avait été initialement adoptée, cela empêcherait la constitution de groupe traités de manière « identique ». J'y ai opposé que c'est l'ensemble du processus de prise en charge médicale que nous comparons et non les propriétés physico-chimiques du produit testé — c'est d'ailleurs tout le sens de la supériorité épistémique de l'analyse en intention de traiter. J'ajouterai à ces conclusions tirées de ces travaux d'épistémologie une remarque d'ordre éthique plus à propos dans le contexte de cette thèse : puisque ce sont les effets moyens sur des groupes jugés homogènes qui permettent d'attribuer une efficacité à la prise en charge plutôt qu'à la variabilité inter-individuelle, à un événement intercurrent ou à tout autre facteur, un rationnel scientifique

¹⁰ Sur l'ensemble des personnes infusées par Yescarta®, le taux de réponse objective est ainsi calculé à 85 % chez les personnes positives au CD19 et à 75 % chez les personnes négatives au CD19. Des résultats à prendre avec beaucoup de précaution étant donné le faible nombre de sujets au dénominateur de ces pourcentages. Cependant, ce phénomène n'est pas du tout isolé aux CAR-T. Un parallèle avec l'Herceptin® peut de nouveau être fait ici, car certaines patientes Her2- répondent également à ce traitement (40). Un raisonnement binaire entre cible et efficacité thérapeutique paraît donc inadapté. Cela semble suggérer que le mécanisme moléculaire, pour comprendre les phénomènes du vivant, n'est pas une théorie encore suffisamment en accord avec les observations empiriques pour que l'on puisse se passer d'elles. En fait, il est fréquent, lorsqu'on observe les résultats d'efficacité des thérapies ciblées en général, que des personnes négatives au test répondent au traitement, et inversement. Il est aussi fréquent, lorsque deux maladies différentes présentent le même biomarqueur, que l'efficacité d'un traitement le prenant pour cible dans l'une des indications ne puisse pas du tout être reproduite pour l'autre indication. L'apparition de résistances est aussi un problème connu, et des travaux documentent également l'existence d'une hétérogénéité des profils génétiques et moléculaires au sein d'une même tumeur, ou encore entre les différentes localisations de ce que l'on considérerait jusque-là comme une même tumeur, par exemple via la diffusion sous forme de métastases. Tous ces éléments semblent nous inviter à une plus grande humilité vis-à-vis du pouvoir prédictif de nos théories en biologie moléculaire. Peut-être même devraient-ils nous conduire à remettre en question la stabilité, la régularité, et le pouvoir explicatif que l'on prête à ces mécanismes aux fondements du réductionnisme biomédical actuel. Pour aller plus loin, voir (41).

qui refuserait de penser à l'échelle du groupe ferait porter la responsabilité d'un échec thérapeutique sur l'individu et non sur la prise en charge, ce qui me semble peu souhaitable sur le plan éthique.

En bref, la médecine personnalisée est une proposition thérapeutique, pas scientifique. Nous sommes parfaitement fondé·es, sur le plan épistémologique, à juger les preuves d'efficacité thérapeutique pour les biotechnologies modernes avec les mêmes critères que les composés traditionnels. Or, les différentes thérapies CAR-T ont bénéficié d'une certaine souplesse de la part de l'Agence européenne des médicaments dans l'évaluation scientifique de leur efficacité, justement parce qu'elles étaient considérées comme médicament de thérapie innovante. En effet, les AMM ont été octroyées essentiellement sur la base d'un critère de jugement qui n'a pas de contrepartie clinique directe, le taux de réponse objective, et sans passer par le pivot de l'essai clinique contrôlé randomisé (phase III) pour prouver une supériorité statistique par rapport aux autres traitements déjà existants.

Tout le début de cette partie vise ainsi à promouvoir un regard critique sur un concept aussi élémentaire (semble-t-il) que l'efficacité thérapeutique. Nous sommes spontanément enclin à considérer que l'efficacité est une propriété intrinsèque des médicaments, une propriété du réel et un concept de sciences « dures ». Or l'on voit bien que le régime actuel de preuve de l'efficacité thérapeutique est le fruit d'une longue histoire de négociations politiques, économiques, scientifiques et philosophiques.

L'efficacité thérapeutique des CAR-T cells

Tous les essais cliniques ayant servi de base à l'AMM des trois médicaments que nous étudions ici (Kymriah®, Yescarta® et Abecma®) se sont servis du taux de réponse objective ORR comme critère de jugement principal. C'est essentiellement sur ce critère que l'Agence européenne des médicaments a décidé d'autoriser ces thérapies à accéder au marché. Cela apparaît très clairement dans les documents de l'EMA intitulés « *summary of opinion* », qui sont des résumés très brefs (deux pages) des dossiers d'évaluation complets (*assessment reports*) :

Les bénéfices avec Yescarta® sont sa capacité à obtenir une réponse objective d'une durée significative chez les patient·es atteint·es de lymphome B diffus à grandes cellules et de lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B. (42)¹¹ [je traduis & souligne]

Les bénéfices de Kymriah® sont sa capacité à obtenir une rémission d'une durée significative chez les patient·es atteint·es de LAL et à obtenir une réponse objective d'une durée significative chez les patient·es atteint·es de lymphome B diffus à grandes cellules. (43)¹² [je traduis & souligne]

Les bénéfices d'Abecma® sont sa capacité à produire des réponses durables chez les patient·es atteint·es de myélome multiple réfractaire ou en rechute. (44)¹³ [je traduis & souligne]

Nous allons détailler les différentes études menées par les industriels et les résultats ayant conduit aux conclusions ci-dessus. L'ensemble de ces données est colligé dans le Tableau 3.

L'étude principale pour l'évaluation de l'efficacité de Yescarta® a été coordonnée par les médecins américains Sattva Neelapu et Frederick Locke et financée par Kite Pharma (45). Elle s'intitule ZUMA-1. L'inclusion des participant·es à cet essai clinique de phase II a été réalisée de novembre 2015 à septembre 2016 dans vingt-et-un centres hospitaliers américains et un centre israélien. 111 sujets ont été inclus, tous d'un âge d'au moins 18 ans, avec un lymphome diagnostiqué en anatomopathologie et un retentissement de celui-ci contrôlé (pas de lymphome du système nerveux central, fonctions rénale, hépatique, respiratoire au-dessus d'un certain seuil, etc.). En pratique, l'âge médian des patient·es inclus était de 58 ans, allant de 23 à 76 ans, avec environ deux fois plus d'hommes que de femmes. Seul un·e patient·e a été traité·e en Israël.

Dans les résultats de ZUMA-1, le taux de réponse (ORR) moyen est de 66 %, avec un intervalle de confiance à 95 % qui s'étend de 56 % à 75 %. Cela signifie qu'il y a 95 chances sur 100 que le taux de réponse moyen, si on avait fait l'étude chez l'ensemble des patient·es correspondant au profil des inclus·es dans l'essai et non sur un échantillon, se situe dans cet

¹¹ Texte original : « The benefits with Yescarta® are its ability to achieve an objective response with a significant duration in patients with DLBCL and patients with PMBCL. »

¹² Texte original : « The benefits of Kymriah® are its ability to achieve remission with a significant duration in patients with ALL and to achieve an objective response with a significant duration in patients with DLBCL. »

¹³ Texte original : « The benefits of Abecma® are its ability to provide durable responses in patients with relapsed and refractory multiple myeloma. »

intervalle. Cela signifie aussi que dans 5 cas sur 100 (risque α), l'intervalle construit autour de la moyenne obtenue par l'échantillon ne contient pas la moyenne que nous aurions obtenue en menant l'étude sur toute la population, sans que nous ayons moyen de le savoir, sauf à reconduire une étude sur un autre échantillon. D'un point de vue clinique, Yescarta® obtient dans ZUMA-1 une survie globale (OS) médiane de 17,4 mois, mais le manque de données de longue durée fait que cette estimation est peu robuste : la borne inférieure de l'intervalle de confiance n'est que de 11,6 mois et la borne supérieure n'est pas estimable. La survie sans progression (PFS) médiane est de 9,5 mois : ainsi 50 % des patients traités par Yescarta® dans ZUMA-1 vivraient plus d'un an et demi après l'inclusion dans le protocole, mais seulement 9 mois avant que leur lymphome ne progresse de nouveau. Ainsi, sur cette base, l'EMA a considéré Yescarta® comme capable d'obtenir une « réponse objective d'une durée significative ». Enfin, au sein des 66 % de répondeurs selon l'ORR, il semble qu'il y ait une différence importante de survie entre les patient·es ayant obtenu une réponse « complète » (CR) et celles et ceux ayant obtenu une réponse « partielle » (PR) (46). Selon moi, l'hétérogénéité des résultats qui se retrouvent regroupé·es dans la catégorie ORR est un élément d'interprétation important et une limite des preuves d'efficacité sur ce type de critère. Je traiterai dans la troisième partie ce que recouvrent exactement les notions de réponse complète et réponse partielle ainsi que des éléments d'explication du pronostic différentiel qu'elles engendrent.

Kymriah® est quant à lui testé dans deux études différentes en fonction de la population traitée. L'étude JULIET (C2201) a été financée par Novartis et analysée par l'oncologue français Gilles Salles et son homologue américain Richard Maziarz (47). Elle a été réalisée sur 147 adultes de plus de 18 ans atteint·es de lymphome B diffus à grandes cellules, forme la plus commune de la maladie. Le recrutement a commencé le 29 juillet 2015 et les premiers résultats de l'analyse, présentés à l'EMA, ont été produits à partir des données disponibles à la date du 8 mars 2017. La prise en charge a été effectuée dans douze centres états-uniens et sept centres européens. L'âge moyen des patient·es inclus·es était de près de 56 ans, allant de 22 à 76 ans, avec là aussi environ deux fois plus d'hommes que de femmes. Dans cette étude, l'ORR obtenu par Kymriah® est de 33,9 % ($IC_{95\%} = [26,8 ; 41,7]$), ce qui semble bien inférieur aux performances de Yescarta®. La survie médiane apparaît aussi nettement moins bonne, avec 8,2 mois et un intervalle de confiance à 95 % de 5,8 à 11,7 mois ; la PFS tombe elle à 4,4 mois ($IC_{95\%} = [3,6 ; 5,1]$). Une évaluation sur la qualité de vie a été faite de

manière très secondaire par le biais de questionnaires. Les données suggèrent une légère amélioration de la qualité de vie à trois mois, bien que l'EMA concède qu'il est difficile de conclure à une amélioration symptomatique cliniquement pertinente. (48)

L'étude B2202, également financée par Novartis et analysée par Michael Pulsipher et Stefan Grupp (49), a été initiée le 8 avril 2015 pour une durée d'un peu moins de deux ans, sur vingt-cinq centres répartis entre les États-Unis, l'Union européenne, le Canada, l'Australie et le Japon. Seuls les enfants, adolescent·es et jeunes adultes diagnostiqué·es d'une LAL entre 3 et 21 ans ont été inclus·es, avec une espérance de vie supérieure à douze semaines et en rechute ou réfractaire après au moins deux lignes de traitement. Au total 92 personnes ont été incluses avec un âge médian de 12 ans, allant de 3 ans à 25 ans. Dans cette étude de phase II, l'industriel obtient pour Kymriah® un ORR à 63,5 % (IC_{95%} = [53,1 ; 73,1]). La survie globale médiane est évaluée à 19,4 mois (IC_{95%} = [14,8 ; NE]), ce qui semble très élevé, en particulier ramené à l'âge de ces personnes. Les scores de qualité de vie ont augmenté à trois et à six mois par rapport au moment de l'inclusion, trouvant une amélioration des problèmes liés aux sous-échelles émotionnelle, sociale, physique et psychosociale. Un autre questionnaire de qualité de vie (EQ-5D) trouve une amélioration de la mobilité, de la prise de soin de soi, de la réalisation d'activités quotidiennes, de la douleur et de l'inconfort, et de l'anxiété et de la dépression. (48)

Enfin, l'essai clinique pour évaluer l'efficacité d'Abecma®, financé par blubird bio et Celgene en tant que composante de Bristol-Myers Squibb et coordonnée par les médecins américains Nikhil Munshi et Larry Anderson, a commencé le 16 octobre 2017 et a été poursuivi jusqu'au 20 décembre 2018 (50). Il a été conduit sur vingt sites différents (neuf aux États-Unis, un au Canada, deux en Espagne, deux en Italie, trois en Allemagne et un en Belgique) sur des adultes de plus de 18 ans atteint·es d'un myélome multiple en rechute après au moins trois lignes de traitement. Les 140 sujets inclus avaient un âge médian de 60,5 ans, allant de 33 à 78 ans, avec un ratio homme/femme d'environ 3 pour 2. Cette étude de phase II du nom de KarMMa permet d'attribuer à Abecma® un ORR de 67,1 % (IC_{95%} = [59,4 ; 74,9]). On observe un écart important entre la survie globale médiane, qui est de 21,4 mois (IC_{95%} = [19,3 ; NE]) et la survie sans progression médiane, qui n'est que de 8,3 mois (IC_{95%} = [6,7 ; 12,0]). Cela peut paraître surprenant, mais rappelons que le myélome multiple

est une maladie qui rechute toujours. Contrairement à la LAL et aux lymphomes, pour lesquels il y a un véritable enjeu de guérison, la stratégie thérapeutique contre le myélome confine plus à la recherche d'un allongement de l'espérance de vie, et l'expertise médicale s'est développée autour de cette ambition de retarder le décès malgré la maladie. Abecma® semble aussi avoir un impact positif sur la qualité de vie, avec des améliorations notables aux sous-échelles de fatigue et de douleur (questionnaire HRQoL) (19).

Je ne présente pas ici l'intégralité des études sur les *CAR-T cells*. Je ne prétends absolument que ces données reflètent l'utilité réelle de ces médicaments, qu'il appartient largement aux clinicien·nes et aux patient·es de déterminer, ni même qu'il s'agit de l'état actuel du savoir les concernant. La recherche ne s'arrête pas avec l'autorisation de mise sur le marché et les connaissances, fort heureusement, continuent d'être affinées, par exemple par la recherche des critères de bonne et de mauvaise réponse au traitement (51). Si je présente ces quatre études, ce n'est pas parce qu'elles sont les meilleures ou les plus pertinentes pour se faire une idée de l'efficacité des CAR-T, mais parce qu'elles sont les études « pivot » ayant servi de base aux agences règlementaires pour prendre des décisions. S'attarder sur les chiffres suivants dit peu des *CAR-T cells* en elles-mêmes et bien davantage de la manière dont nous nous construisons la science biomédicale et l'institutions dans la régulation des médicaments.

	Yescarta® (46)	Kymriah® (48)		Abecma® (44)
Maladie (Étude)	Lymphome (ZUMA-1)	Lymphome (C2201)	Leucémie (B2202)	Myélome (KarMMa)
ORR IC _{95%}	66 % [56 ; 75]	33,9 % [26,8 ; 41,7]	63,5 % [53,1 ; 73,1]	67,1 % [59,4 ; 74,9]
OS médiane IC _{95%}	17,4 mois [11,6 ; NE]	8,2 mois [5,8 ; 11,7]	19,4 mois [14,8 ; NE]	21,4 mois [19,3 ; NE]
PFS médiane IC _{95%}	9,5 mois [6,1 ; 12,2]	4,4 mois [3,6 ; 5,1]		8,3 mois [6,7 ; 12,0]

Tableau 3 : Récapitulatif des principaux résultats des essais cliniques fournis par les industriels

Le concept d'efficacité thérapeutique est donc prioritairement construit à partir d'un indicateur mathématique, le taux de réponse, « mesuré » par des variables biologiques et d'imagerie¹⁴. Le cœur de cette preuve d'efficacité est une proportion de répondeur·ses, sur l'ensemble de la population incluse dans les essais cliniques. Formulé autrement, les traitements CAR-T sont dits efficaces parce que des modifications biologiques et radiologiques sont observées plusieurs mois après l'inclusion chez un certain nombre de patient·es. Cette proportion est globalement de deux tiers, sauf pour Kymriah® contre le lymphome où elle n'est que d'un tiers. Les données secondaires qui permettent d'asseoir ces résultats sont une survie globale d'environ un an et demi et sans progression de la maladie d'environ neuf mois (sauf, là encore, pour Kymriah® contre le lymphome qui semble avoir des performances deux fois moins bonnes).

Le caractère douteux de la qualité de l'ORR comme *proxy* acceptable des événements cliniques ne l'a pas empêché de devenir une pratique courante de la recherche biomédicale à des fins de régulation à travers les années. Entre 1995 et 2004 dans l'Union européenne, 48 % des nouveaux traitements contre le cancer ont été autorisés sur la base de preuves faisant l'usage d'un *surrogate endpoint* sans validation statistique (33). À vrai dire, la FDA utilisait déjà le concept de taux de réponse biologique ou radiologique dans les années 1970 comme critère de jugement de référence dans les essais thérapeutiques contre le cancer. Mais dans les années 1980, l'*Oncologic Drug Advisory Committee* et la FDA ont reconnu que la survie, la qualité de vie et les symptômes physiques et fonctionnels ne sont pas toujours corrélés avec le taux de réponse objective. C'est précisément ce qui les avait poussés à adopter la survie globale OS comme critère de référence (26). Pourtant, entre 1999 et 2002, l'ORR était le critère de jugement principal de 26 des 57 procédures accélérées ayant mené à une AMM de la part de la FDA (52). On observe parallèlement une dynamique régressive en comparant les proportions dans lesquelles un critère clinique est utilisé. Entre 1990 et 1999, 30 % des essais cliniques approuvés par la FDA font usage de la survie globale. Entre 2006 et 2011,

¹⁴ Le taux de réponse objective est un concept très hétérogène, déterminé en imagerie dans le cadre des lymphomes et par cytologie au myélogramme dans le cadre de la LAL. Il est parfois subdivisé en « réponse complète » et « réponse partielle » (mais pas toujours), agrégeant des situations qui peuvent être assez différentes sur le plan clinique selon qu'il s'agisse d'un myélome ou d'un lymphome. Les critères de réponse objective évoluent également avec le temps et les connaissances, rendant les comparaisons avec des cohortes historiques peu robustes. Pour aller plus loin, voir les chapitres 6 et 7 de mon mémoire (21).

ils ne sont plus que 15 % (26). Plus précisément dans le champ de l'oncologie, 66 % des nouveaux médicaments anti-cancéreux approuvés entre 2009 et 2014 aux États-Unis l'ont été sur la base d'un *surrogate endpoint*, que ce soit l'ORR ou la PFS (53).

Il apparaît donc clair que cette pratique pour les essais cliniques CAR-T relève bien plus d'une nouvelle norme que d'une particularité. Nous avons vu que d'un point de vue strictement scientifique, cela ne paraît pas justifié et devrait rester sujet à caution. Mais puisque c'est un phénomène qui a commencé il y a plus de trente ans, nous ne sommes pas condamnés à rester dans l'anticipation et la spéculation. Qu'en disent les observations des chercheurs et des chercheuses ?

Il semble que bien peu de traitements ayant été autorisés sur la base d'une preuve par un critère de jugement de substitution réussissent à confirmer leur efficacité sur un critère de jugement clinique dans une étude « post-marketing » (c'est-à-dire menée après la mise sur le marché). Sur toutes les molécules adoptées sur la base d'un *surrogate endpoint* entre 2010 et 2015, seulement 14 % (5/36) ont fini par démontrer une efficacité clinique. Cet échec concerne aussi bien les médicaments acceptés après une simple phase II non comparative que ceux acceptés sur la base d'un essai contrôlé randomisé de phase III, quoique dans des proportions différentes. En effet, la mise en évidence d'une efficacité postérieure à la mise sur le marché concerne seulement 7 % des procédures accélérées (1/15) et 19 % des procédures standard (4/21) (54). Cet état de fait est très préoccupant si nous considérons que le rôle des autorités régulatrices est de s'assurer que la stratégie marchande de l'industrie se traduit en bénéfice thérapeutique pour les citoyen·nes. Or, il ne semble pas y avoir la volonté politique de remédier à cette situation. Le règlement de la FDA impose aux industriels de réaliser un essai post-marketing en utilisant des critères de jugement ayant un sens clinique lorsqu'une AMM leur a été accordée sur la base d'un *surrogate*. Cela est supposé être un moyen pour les autorités américaines de débloquent l'accès à la population tout en exigeant une contrepartie sur le plan de l'exigence scientifique. Pourtant, Woloshin notait en 2017 que seulement 54 % de ces études avaient été menées à bien. Et surtout, aucune amende n'a été émise par la FDA malgré l'obligation qui conditionne ces AMM (55).

Cette volonté de ne pas pénaliser les industriels et de maintenir un environnement excessivement incitatif pour stimuler l'innovation est possiblement contre-productive à un bénéfice clinique et de santé publique. Car l'innovation thérapeutique ne se traduit pas beaucoup

en ce qu'on pourrait considérer comme des progrès thérapeutiques. Entre 2002 et 2014, 71 médicaments anti-cancéreux ont été approuvés par la FDA. L'EMA, dont plusieurs de nos enquêtés s'accordent pour dire qu'elle suit généralement la ligne tracée par la FDA, en a accepté le même ordre de grandeur. Ils ont permis un gain médian d'espérance de vie de 2,1 mois seulement (56).

La critique des *surrogates* n'a pas pour but d'invalider tout discours sur l'efficacité des CAR-T en démontrant qu'elles ne fonctionnent pas. C'est en revanche une raison de ne pas le considérer comme critère d'évaluation de référence dans les essais cliniques contre le cancer servant de base aux autorisations réglementaires. C'est aussi une raison supplémentaire de valider systématiquement par des données statistiques les *surrogates* que l'on permet aux industriels d'utiliser et de ne pas perdre de vue ce qui compte réellement en médecine : un bénéfice concret dans la vie des gens. Il ne suffira pas de documenter statistiquement une fois la corrélation entre taux de réponse et survie, car il faudrait le faire pour chaque cancer, dans chaque catégorie de population et pour chaque stratégie thérapeutique lorsque celles-ci divergent. Cela rend les *surrogates* stratégiquement beaucoup moins intéressants pour les développeur·ses de médicaments, car pénalisant commercialement par rapport à ce qui est pratiqué de nos jours. En revanche, cela aurait peut-être pour effet de rendre leur attrait aux critères de jugement clinique comme la survie globale. Quoi qu'il en soit, il me semble insatisfaisant de promouvoir cette généralisation de l'usage des critères de jugement de substitution sur des arguments uniquement théoriques.

Bien sûr, les résultats présentés par les industriels ont plutôt l'air d'être encourageants (quoique le Kymriah® contre le lymphome semble nettement inférieur aux autres) et les résultats en ORR, OS et PFS semblent évoluer dans le même sens, malgré l'absence de validation statistique formelle (cf. [Tableau 3](#)). Mais justement, « normalement, quand on a ça, on se dit "c'est intéressant, on finance une étude de phase III". Là, ils veulent une autorisation de mise sur le marché », nous dit amusé le docteur H. Le but des *surrogates* n'est pas de se substituer à la méthodologie comparative de la preuve, mais de proposer un objet alternatif de la preuve. Le sens de l'AMM sur *surrogate endpoint* est d'accepter une efficacité avec une preuve statistiquement robuste sur un critère dont on peut raisonnablement attendre qu'il soit corrélé à un effet clinique.

Or les autorisations de mise sur le marché pour les thérapies CAR-T sont émises sur la base de preuves ayant pour objet un critère non clinique, mais aussi sur une méthodologie qui se dispense de l'essai comparatif de phase III. D'un point de vue épistémologique, accepter des *surrogates* « non validés » tout en préservant la méthodologie en trois phases est se contenter d'effets statistiquement significatifs sur des critères théoriquement raisonnables mais à l'interprétation empirique difficile. Nous avons vu que cela posait déjà tout un ensemble de problèmes. En retirant la troisième phase, nous affaiblissons en plus notre confiance en la capacité d'un traitement à produire des effets supérieurs aux thérapeutiques préexistantes, même sur des entités conceptuelles comme les taux de réponse.

Des essais contrôlés randomisés ont été tout de même menés dans certains cas, mais les résultats n'ont été obtenus que plusieurs années après la mise sur le marché. Cela ne retire en rien les objections de principe que l'on peut adresser à l'encontre d'une absence de phase III avant l'AMM, mais la présence de ces données empiriques va nous permettre d'affiner notre jugement sur l'efficacité thérapeutique des *CAR-T cells*. L'étude ZUMA-7, financée par Gilead Sciences, explore les performances de Yescarta® dans ces conditions. Menée entre mai 2019 et janvier 2021 (avec une pause entre mars et mai 2020 à cause de la pandémie de covid), 322 patient-es de plus de 18 ans (un peu moins de 60 ans en médiane) ont été recruté-es dans 65 centres répartis sur 18 pays. Dans cet essai, le critère de jugement principal choisi était le pourcentage de « survie sans évènement » (*event-free survival, EFS*) à 24 mois, ce *surrogate endpoint* qui a la particularité d'être corrélé statistiquement à la survie globale dans ces cancers (57). Celle-ci est significativement meilleure pour Yescarta® (41%) par rapport au traitement de référence (16%). L'EFS médiane est de 8,4 mois contre 2 mois, soit une diminution de 60 % du risque instantané ($HR = 0,40$; $IC_{95\%} = [0,31 ; 0,51]$) (58). Quant au taux de réponse, il est évalué à 80 %, contre 50 % pour le groupe chimiothérapie/autogreffe. Yescarta® semble donc représenter réellement une amélioration de la prise en charge des lymphomes, bien que là encore, deux nuances doivent être apportées. D'abord, les patient-es inclus-es ne sont pas les mêmes qu'en phase II, puisqu'en échec de traitement après seulement une seule ligne et non deux. Or la réussite d'un traitement CAR-T repose largement sur la qualité des lymphocytes de la personne, et il est probable qu'elle soit meilleure chez ces patient-es moins agressivement prémédiqué-es. Le lien de confirmation entre les résultats de phase II qui ont servi de preuve et cette étude post-marketing n'est donc pas si simple à établir. De surcroît, les résultats en termes de survie ne sont toujours pas univoques. Bien

que non atteinte dans le bras traité par Yescarta[®], la survie médiane est de 35,1 mois dans le bras de référence, mais les estimations statistiques échouent à confirmer une différence significative entre les deux groupes (HR = 0,73 ; IC_{95%} = [0,53 ; 1,01]). En effet, la survie à deux ans est de 61 % contre 52 %, ce qui constitue peut-être une progression, mais pas une révolution dans le pronostic.

Nous ne pouvons pas être aussi clément-es avec Kymriah[®] en regardant les résultats de BELINDA. Cette étude a été menée de manière internationale sur 77 sites chez des patient-es de plus de 18 ans atteint-es de lymphome (59 ans en médiane). Le taux de réponse observé dans l'étude de Novartis est bien de 46,3 %, ce qui peut paraître meilleur que les 33 % obtenus en phase II — à nuancer par le phénomène de meilleure qualité des lymphocytes développé dans le paragraphe précédent — mais il est aussi de 42,5 % dans le bras de référence. La survie sans évènement médiane n'est que de 3 mois et apparemment équivalente à celle de l'autre bras (HR = 1,07 ; IC_{95%} = [0,82 ; 1,40]) (59). Kymriah[®] échoue donc complètement à montrer sa supériorité statistique face au standard chimiothérapie/autogreffe en deuxième ligne, et ce dans une étude financée et supervisée par l'entreprise elle-même.

Ces difficultés de confirmation entre phase II et phase III sont très fréquents. On arrive à conclure à l'efficacité d'une nouvelle thérapie dans 77 % des comparaisons historiques indirectes mais dans seulement 20 % des cas pour les essais randomisés (53). L'évaluation du taux de réponse en pâtit également : elle est en moyenne plus élevée de 12 % dans les phase II que dans les phases III (60). En somme, ces différents travaux nous enseignent que la nécessité d'une phase III semble ne pas être qu'un impératif épistémologique, mais aussi un impératif pragmatique car elle est loin de toujours reproduire les résultats de phase II.

Nous avons donc vu que les thérapies CAR-T s'inscrivent dans un courant de pensée en médecine qui ne remet nullement en question le modèle biomédical pour lequel une méthodologie de développement en trois phases pré-mise sur le marché, dont un essai pivot contrôlé randomisé, reste un moyen privilégié pour dégager des connaissances solides en vue d'un progrès thérapeutique. Nous avons aussi vu qu'en pratique, la généralisation de l'usage de critères de jugement de substitution et de phases II pivot pour la régulation MTI permettait la mise sur le marché de médicaments qui échouent à confirmer leur supériorité par rapport à leurs prédécesseurs. Ce régime de preuve centré sur la technique pour des

raisons économiques et politiques ne semble pas avoir de fondements épistémologiques solides, ce qui en soi est un problème éthique. Mais nous allons voir que la faiblesse des preuves, le fonctionnement des institutions et l'incertitude épistémique qui en découle posent de nombreux problèmes aussi bien cliniques que politiques.

Enjeux éthiques dans la pratique clinique

Ont donc reçu l'aval de l'EMA des thérapies à l'efficacité que nous sommes scientifiquement fondés à considérer comme incertaine (avec plus ou moins de conséquences en fonction de l'indication), sans passer par tous les standards méthodologiques de la recherche biomédicale. De surcroît, les données suggèrent que les traitements CAR-T sont extrêmement toxiques, pourvoyeurs d'effets indésirables sévères voire mortels. Quel type de questions éthiques une telle toxicité et efficacité peuvent-elles soulever dans la pratique clinique ? Est-il moralement acceptable de traiter les patient·es par *CAR-T cells* ? Est-il, à l'inverse, inacceptable de ne pas les traiter par *CAR-T cells* ?

La toxicité clinique des CAR-T cells

Les traitements par CAR-T peuvent être, d'après les données recueillies par les industriels dans les essais cliniques, pourvoyeurs d'effets indésirables très sévères. Dans l'étude de phase II ZUMA-1, 98 % des patient·es traité·es par Yescarta® présentaient un effet indésirable de grade 3 ou plus, c'est-à-dire de la menace vitale immédiate jusqu'au décès (14). Parmi les plus fréquents, on trouve des états inflammatoires systémiques (syndrome de re-largage des cytokines), des encéphalopathies et des infections sévères. Des proportions similaires sont rapportées par Juno pour Abecma® (17). Seul Kymriah® semble un peu moins toxique, avec tout de même plus de 80 % d'effets secondaires de cette magnitude dans l'indication de LAL (13), et « seulement » 30 % dans l'indication de lymphome (15), avec cependant une efficacité thérapeutique également moins importante, comme nous l'avons vu dans le Chapitre 4. Pourquoi de tels chiffres de toxicité d'effets indésirables ? Cette toxicité des CAR-T a peut-être un lien avec leur mécanisme d'action. En réalité, les thérapies ciblées dans leur globalité semblent provoquer des effets indésirables de grades 3 et 4 en proportion plus élevées que les molécules de chimiothérapie « traditionnelles » (61). C'est une constatation contre-intuitive puisqu'une des grandes vertus revendiquées du ciblage moléculaire

est de diminuer cette toxicité par rapport à l'approche par screening élargi. Les biotechnologies comme les CAR-T ne sont donc certainement pas dénuées de risques importants, et nous ne pouvons nous contenter des « bénéfiques » issus de la preuve de l'efficacité pour évaluer leur apport thérapeutique.

Si l'on peut avoir l'intuition première que ces effets secondaires sont intolérables pour des personnes au parcours déjà lourdement médicalisé et dont les chances faibles de guérison devraient laisser une plus belle part à la qualité de vie, les discours rapportés des un-es et des autres nous montrent que la quantification de la toxicité est une tâche extrêmement délicate. Toutes et tous, professionnel·les et patient, nous ont dit que ces effets indésirables étaient en réalité assez bien vécus. Cela doit nous faire introduire une différence entre la tolérance à un traitement et l'expérience de celui-ci. D'abord, la montée en compétence des soignant·es dans les centres agréés CAR-T semble avoir considérablement diminué les conséquences négatives de cette toxicité. La mise en place de protocoles de surveillance pour les effets secondaires potentiellement graves a sans doute son rôle à jouer. Madame L, infirmière dans un service de LAL, me dit qu'elle « voit le delta entre il y a quelques années et maintenant », où le passage en réanimation est désormais davantage l'exception que la règle. Un test d'écriture est effectué tous les jours pour suivre le risque d'effets secondaires neurologiques. La fièvre est monitorée de manière rapprochée et les antécédents de traitements antibiotiques régulièrement mis à jour pour prendre en charge précocement tout syndrome de relargage de cytokines ou toute infection. L'admission en réanimation peut même se faire par anticipation d'une détresse vitale dès les premiers signes d'un effet secondaire potentiellement grave. De son côté, l'équipe C nous indique qu'elle continue à produire des connaissances sur les facteurs prédictifs de la réponse aux *CAR-T cells* afin d'être en mesure d'identifier plus précisément les patient·es susceptibles d'entrer en rémission, et donc de garantir que les risques liés aux effets indésirables soient plus systématiquement associés à des bénéfices significatifs.

Le temps et l'expérience sont donc un facteur important pour l'appropriation de ces thérapies par les professionnel·les, ce qui leur permet continuellement d'en maximiser les potentialités. De plus, il faut mettre en perspective cette toxicité avec celle des autres traitements similaires. Or le docteur L souligne que « la greffe de moelle reste quelque chose d'assez effrayant », avec 15 à 20 % de décès à trois mois. Monsieur M m'a d'ailleurs dit qu'il a

« passé cinq jours entre la vie et la mort » suite à son autogreffe, une situation qui ne semblait pas être sur le point de se reproduire lorsque je l'ai rencontré huit jours après son injection de CAR-T.

Mais au-delà de la sévérité des effets secondaires, ce qui apparaît le plus important dans le vécu des patient-es est le caractère aigu de cette toxicité. Cette dernière est certes importante, mais très transitoire, alors que les effets secondaires des chimiothérapies et des greffes peuvent être très étalés dans le temps, avec par exemple des maladies chroniques du greffon contre l'hôte (*graft vs host, GvH*). La toxicité CAR-T est plutôt vécue comme un cap à passer, un ticket d'entrée coûteux qui ouvre ensuite la voie à une vie d'une bien meilleure qualité. Pour le docteur M, ils permettent une vie quasiment normale pendant les périodes de rémission, quand bien même les personnes finissent par rechuter. Pour monsieur M, patient dans son service, si « ça peut [lui] permettre de vivre sans médicament pendant x temps », « en termes de bien-être, ça vaut le coup ». Il parle aussi de ses espoirs de « liberté pendant x années ». Tous ces éléments suggèrent selon moi que l'approche quantitative des essais cliniques telle qu'elle actuellement réalisée saisit assez mal les préoccupations des premier-es intéressé-es. Les documenter par fréquence et par sévérité a peut-être un sens dans un but de pharmacovigilance, mais il semble que c'est leur durée et le délai de leur survenue qui compte le plus dans la tolérance ressentie au traitement. Une tolérance qui est aussi probablement très liée au type d'effet secondaire plus qu'à leur sévérité. Les mucites sont selon madame L, infirmière, très mal tolérées par les patient-es sous chimiothérapie. On peut en effet imaginer que ces dernier-es préfèrent un bref passage en réanimation à des repas systématiquement douloureux, même si leur vie n'est pas mise en péril par la mucite et qu'à des yeux de médecins, la première conséquence semble bien plus problématique que la seconde. La question de la bonne tolérance d'un traitement semble donc avoir une importante composante qualitative irréductible que les seules données quantitatives ne peuvent pas saisir.

Accéder plus vite aux médicaments : une revendication des patient-es ?

La question de la toxicité mise de côté, reste qu'il semble toujours difficile d'accepter que des médicaments disposent d'une AMM sans essai contrôlé randomisé lorsque c'est possible et que la taille d'effet n'est pas absolument sans appel. Cette difficulté morale n'est pas sans

accompagner une certaine forme de paternalisme moral et juridique, qui dans la tradition française et depuis le code de Nuremberg pose le sujet comme vulnérable plus qu'autonome (62). La crainte que j'émetts, en analysant les étapes de régulation des CAR-T, n'a jusqu'à présent pas pris en compte qu'il puisse exister une revendication sociale légitime à l'accélération des mises sur le marché (même au détriment de la qualité du savoir produit) et à la capacité individuelle de chaque personne hospitalisée d'accepter ou de refuser le traitement par CAR-T en connaissance de cause. Si nous acceptons cette légitimité, quelle force peuvent bien avoir les arguments éthiques et épistémologiques contre l'assouplissement du régime de preuve que j'ai présentés ? Les institutions de la preuve sont censées exister pour protéger les citoyen·nes, pas contre elles et eux.

Commençons par rappeler que c'est dans un contexte d'épidémie active de sida que l'assouplissement réglementaire que nous observons aujourd'hui a pris ses racines, aux États-Unis au début des années 1980. De nombreuses associations de patient·es comme Act Up ont alors dénoncé la lenteur des essais cliniques et ont revendiqué un accès plus précoce à la zidovudine (AZT) qui semblait prometteuse comme médicament antiviral contre le VIH. On peut donc être enclin·es à penser que la question de l'accès aux soins et aux traitements en vertu du respect d'un principe d'autonomie ou d'autodétermination s'oppose à celui de la production de connaissances rigoureuses et maîtrisées. Mais s'en tenir à cette vision de l'activisme de la période sida serait oublier deux choses.

D'une part, cet activisme a donné naissance au courant de la « santé communautaire » en rupture avec celui de la « santé publique », qui cherche à remettre au centre du savoir l'ensemble des activités et pratiques humaines constitutives de l'univers social des personnes, réduites à de simples données quantifiées, voire ignorées car jugées non pertinentes, par l'épidémiologie académique (63). Il s'agit pour les personnes, selon ce paradigme, de prendre part intégrante à la construction des essais cliniques, à la stratégie de la recherche biomédicale et à la production de résultats que les communautés concernées peuvent s'approprier et non simplement de réclamer un accès aux nouveaux médicaments. Ce type d'approche débouche sur un type de recherche différent, participatif, centré et initié par les citoyen·nes, à la manière de ce que Barbara Allen a réalisé dans l'étang de Berre pour documenter les risques liés à la pollution chimique industrielle au début des années

2010 (64). Réduire ce mouvement citoyen à une opposition entre savoir et accès au soin, c'est donc se couper de sa dimension éminemment épistémologique.

D'autre part, l'influence politique réelle sur les institutions de régulation que l'on a tendance à attribuer à cet activisme est peut-être surévaluée. Le courant de la *disease-politics theory*, représenté notamment par Daemrich et Krucken (2000) analyse l'activisme des patient-es atteint-es du sida comme le moteur principal des évolutions de la régulation. Dans cette perspective, c'est l'industrie qui s'adapte aux évolutions de la société, et ce d'autant plus qu'elles lui sont favorables puisqu'elles lui permettent de vendre plus de produits. Mais d'autres auteurs et autrices remettent en question cette idée d'un activisme des patient-es à l'origine des mouvements règlementaires. Ces approches replacent l'attitude des citoyen-nes non seulement comme des moteurs mais aussi comme des produits de l'univers social du début des années 1980 et du nouveau contexte de dérégulation néolibérale, une attitude qui serait donc aussi une conséquence de pratiques et de revendications d'acteurs et actrices de la santé, parmi lesquels les industriels, qui avait déjà commencé à réclamer l'accélération des procédures de mise sur le marché (65). Les sociologues britanniques Courtney Davis et John Abraham formulent ainsi la *corporate-bias theory*, dans laquelle la nouvelle culture des patient-es, qui réclament un accès plus rapide aux thérapeutiques pour faire leurs propres calculs de bénéfice/risque (rappelant le modèle de l'économie de marché et de la consommation de masse) n'est pas présentée comme l'origine mais la conséquence d'un nouveau mode de régulation imposé par l'industrie et qui n'est pas nécessairement dans leur intérêt (33).

D'ailleurs, l'usage des critères de jugement de substitution est aussi à inscrire dans cette dynamique. Certes, l'usage du taux plasmatique de lymphocytes CD4+ comme *surrogate endpoint* dans les essais thérapeutiques contre le VIH, comme pour l'AZT, s'est fait notamment sous la pression des patient-es séropositif-ves. Mais ces patient-es ont aussi demandé à ce que ce type d'usage soit l'exception, pas la norme. Ils et elles avaient aussi réclamé que des sanctions financières soient adressées aux entreprises qui ne conduiraient pas d'essais confirmatoires sur critère de jugement clinique après la mise sur le marché. Or le *Modernization Act* de la FDA, au début des années 1990, vient entériner la possibilité de procédures de mise sur le marché accélérées, pas seulement pour les cas « désespérés » qui relèveraient de l'exception, comme cela était réclamé par les efforts d'activisme, mais aussi

dans les cas « sévères », ouvrant le chemin pour de nombreuses autres indications comme les cancers, qui sont aujourd'hui l'usage majoritaire de ces procédures. Cette disposition réglementaire suggère que c'est bien jusqu'à présent dans ce domaine l'intérêt de l'industrie qui a primé sur celui des patient·es, et non l'inverse. En effet, trois décennies plus tard, aucune sanction financière n'a été appliquée aux industriels n'ayant pas mené d'essai confirmatoire et aucun médicament n'a été retiré du marché par la FDA même lorsque la recherche post-marketing a échoué à confirmer l'efficacité (33,53,66)¹⁵. Est-ce réellement une évolution réglementaire qui est dans l'intérêt des patient·es ?

Avec la manière dont nous avons mené ce travail, essentiellement centré sur la littérature réglementaire et des entretiens avec des professionnel·les, il est difficile d'évaluer l'influence spécifique des groupes de patient·es sur la régulation des CAR-T. Nous pouvons cependant regarder la place qui leur est accordée dans les divers matériaux que nous avons collectés. D'abord, il n'est jamais fait mention d'un quelconque activisme de la part d'associations de patient·es dans le millier de pages de littérature réglementaire sur Kymriah®, Abecma® et Yescarta® en provenance de l'Agence européenne des médicaments ou de la Haute autorité de santé. Plutôt, cette injonction viendrait d'une pression forte de la part de l'industrie pharmaceutique et des politiques selon le docteur T de la commission de la transparence de la HAS, qui attribue cela à une volonté politique de relocalisation de l'industrie pharmaceutique au niveau national. Lorsque la question lui est posée de savoir si les représentant·es des usager·es à la commission de la transparence (au nombre de trois sur vingt-huit, dont un médecin) sont plus en faveur que les autres membres d'une régulation souple pour faciliter l'accès aux nouvelles thérapeutiques, il émet l'hypothèse qu'« ils sont probablement par moments moins rigoureux sur la rigueur méthodologique » et « plus enclins à prendre des risques sur des médicaments qui leur paraissent innovants ». Mais il ajoute aussi qu'« en même temps, ils font quand même gaffe à la méthodologie et quand on met des warnings, ils sont assez facilement de notre côté ».

Le docteur H, siégeant lui-aussi à la commission de la transparence, nous explique que les associations d'usager·es ont leur voix dans les différentes agences, mais il a l'impression que

¹⁵ L'écrasante majorité des médicaments retirés le sont pour des raisons de sécurité et de non-respect des normes de qualité.

« c'est toujours dans le même sens : ce n'est pas tellement pour réclamer d'avoir des données robustes mais c'est plutôt pour avoir rapidement tous les médicaments ». Mais si avoir l'opportunité d'accéder à un nouveau médicament est sans doute dans l'intérêt des patient·es, acter sa mise sur le marché avec beaucoup d'incertitudes scientifiques l'est peut-être moins. À cela s'ajoute le problème du prix et de la soutenabilité pour la collectivité, faisant douter de la pertinence de cette course en avant de l'innovation thérapeutique même un représentant d'une association de patient·es atteint·es de lymphome, selon monsieur S. Avec les données que nous avons, nous pouvons donc supposer que les groupes de patient·es ont plutôt tendance à accompagner le mouvement d'assouplissement de la régulation pour les thérapies considérée « innovantes ». Toutefois, le peu de place qui leur est accordé dans les rapports et dans les commissions des agences ainsi que dans les discours de nos enquêté·es laisse penser que comme l'ont suggéré Cambrosio, Davis et Abraham, ce n'est pas là que se situe la véritable justification d'une pratique accélérée de mise sur le marché.

L'espoir : entre bienfaisance et malfaisance

Sommes-nous pour autant certain·es que l'expression affichée des représentant·es d'usager·es, voire des patient·es eux/elles-mêmes, est un reflet fidèle de leur volonté profonde ? Comme le dit le docteur T, on analyse souvent les prises de position des patient·es en faveur d'un accès rapide à l'innovation comme une inclination plus grande à « prendre des risque » que les régulateur·rices. Alors que des études documentent une volonté maximaliste de la part des patient·es atteint·es de cancer, comme par exemple le choix de chimiothérapies agressives plutôt que palliatives, indiquant une préférence pour la quantité de vie au détriment de la qualité de vie chez les patientes avec un cancer des ovaires (67), la question du caractère réellement « éclairé » de ce consentement interroge encore. Ainsi, d'autres travaux suggèrent qu'il existe un écart entre les préférences réelles des patient·es et le traitement qu'ils/elles ont reçu, probablement à cause d'un déficit d'information (68), et que même lorsque la chimiothérapie est palliative, leurs espoirs en termes de survie excèdent largement les médianes établies par les essais cliniques, et rétrospectivement, leur propre survie (69). La supposition que les personnes avec une espérance de vie faible sont plus

prêtes à prendre des risques que les autres pourrait donc bien s'avérer fausse et leurs attentes (*expectations*) sont souvent démesurées par rapport à ce qu'il est raisonnable d'attendre cliniquement. Pourtant, le nombre d'anticancéreux utilisés de manière intensive en fin de vie est en augmentation, et ce au détriment de la qualité de (la fin de) vie, mais aussi paradoxalement de l'espérance de vie elle-même, complètement à rebours des préférences de ces patient·es (70).

On perçoit tout à fait ces attentes par rapport aux traitements CAR-T — même si, bien entendu, cela ne signifie pas qu'il ait été immoral de traiter des personnes par ces thérapies ou qu'elles aient entraîné une baisse de leur espérance de vie. Madame L, infirmière, évoquait la difficulté pour elle de gérer les attentes très élevées vis-à-vis de ce « traitement miracle » (en tout cas perçu comme tel), surtout lorsqu'ils et elles ne remplissent pas les critères biologiques exigés pour l'inclusion dans le parcours de soin CAR-T ou ne sont plus en assez bon état général pour bénéficier de la réinjection quelques semaines plus tard. Une hématologue de l'équipe C se demandait également « comment gérer ce refus d'un médicament très médiatisé, comment gérer les attentes des patients non éligibles à qui on a expliqué le mécanisme d'action était révolutionnaire ? ». Une tension de ce type est tout à fait palpable dans le discours de notre enquêté patient, qui lui vient d'être réinjecté en vue de combattre son myélome au moment où nous l'interrogeons. Il dit explicitement qu'il ne devrait pas parler de guérison (pourtant, il emploie bien le mot), mais que guérir d'un myélome est « envisageable dans les années à venir ». Il est tout à fait probable que cette personne surestime ses chances de survie avec le traitement CAR-T, à l'instar des patient·es qui surestimaient leurs chances de survie par la chimiothérapie dans l'enquête de Mende (69). Mais savoir comment prendre en compte cette donnée sur le plan moral reste complexe. L'espoir a sans aucun doute des vertus combattives très précieuses pour toute personne confrontée à l'adversité de la maladie et il est peu probable qu'il soit bienfaisant pour les patient·es, ni même juste, de contrer tout espoir dès lors qu'il n'est pas en phase avec celui des expert·es. Mais les attentes démesurées sont aussi une sérieuse limite à notre principe de respect de l'autonomie, puisqu'elles poussent les patient·es à faire des choix qui ne seraient pas réellement en phase avec leurs préférences. Ce phénomène de décalage entre « volonté » et « décision » peut grandement complexifier l'exercice d'une médecine autonomiste et du modèle informatif ou délibératif de la prise en charge clinique.

Plutôt que de savoir quelle est la bonne « dose » d'espoir et d'attentes pour être au plus près du respect de la volonté des patient-es, c'est peut-être le principe du respect de l'autonomie lui-même qu'il faut nuancer. Les revendications des malades sont d'ailleurs peut-être moins autonomistes qu'on ne le croit. Rares sont les situations de soin, surtout dans des maladies complexes et au pronostic vital engagé, où les patient-es réclament à être intégralement informé-es pour prendre leur propre décision les concernant, dans un mouvement d'autodétermination au sens fort. Monsieur M dit d'ailleurs à plusieurs reprises qu'il « fait confiance » aux médecins qui le traitent et que ça ne l'intéresse pas de comprendre tous les détails de son traitement. Il n'est pas non plus dans un suivisme aveugle de la parole médicale, puisqu'il évoque lui-même « un impair au niveau des médecins » et « trois mois de laxisme » au moment de son diagnostic de rechute. Mais même malgré cela, il tient un discours fondé sur la confiance. Sans doute que faire peser le poids de la responsabilité des choix thérapeutiques sur les personnes elles-mêmes, surtout dans des situations aussi graves et fortes émotionnellement, n'est pas dans l'intérêt des personnes et que c'est précisément pour cette raison que nous parlons de délibération « partagée ». Cela ne signifie certainement pas qu'il ne faille pas écouter les patient-es ! Il faut plutôt comprendre que leur parole n'est pas le fruit de l'expression d'un libre-arbitre isolé de toute influence extérieure, mais aussi la conséquence d'un contexte social et de la structure du savoir médical. Le philosophe Yannis Constantinidès nous propose ainsi de dépasser le principe du respect de l'autonomie comme guide de la décision médicale pour lui substituer un principe d'hétéronomie :

Plutôt donc que d'évaluer dérisoirement le degré d'autonomie [...], une éthique médicale attentive à l'individu en chair et en os plus qu'à ses droits en tant que personne devrait d'emblée reconnaître l'hétéronomie comme véritable fondement de la relation de soins. Remettre par exemple au goût du jour la conception hippocratique d'une interdépendance étroite du médecin et du patient permettrait de rejeter dos à dos le paternalisme satisfait et l'idéalisme moral, dont l'hypocrisie latente n'est plus à prouver. La responsabilité du médecin est évidemment la plus grande dans cette relation par nature inégale : il doit s'efforcer d'accroître l'autonomie relative du patient plutôt que de la présupposer par commodité, afin de se décharger d'une part de cette responsabilité. (71) (p. 172)

Toutes les conceptions de l'autonomie ne postulent pas nécessairement une liberté en un sens aussi fort, et beaucoup de théoricien-nes de l'autonomie décisionnelle la prennent en

un sens assez comparable à cette définition de l'hétéronomie. La conséquence cependant est dans la place qu'occupent les soignant-es dans l'exercice de cette décision. Proposer un traitement, quel qu'il soit, ce n'est pas simplement informer un esprit rationnel des choix qui s'offrent à lui. C'est déjà proposer un imaginaire de guérison qui n'est pas neutre émotionnellement, peut s'avérer malfaisant et a donc une portée éthique qu'il faut considérer.

La variabilité interindividuelle : la dégradation des un-es au bénéfice des autres

Le docteur H propose une approche d'éthique clinique par « objectifs thérapeutiques » que je voudrais reprendre à mon compte, car elle met en lumière non seulement les éléments que nous venons de développer quant à la malfaisance potentielle de l'incertitude épistémique et des attentes infondées, mais aussi les conséquences qu'elles peuvent avoir sur les autres malades. Il dit s'attacher à définir des objectifs explicites avec ses patient-es justement pour pouvoir leur faire bénéficier de la prise en charge la plus proche de leurs attentes. Il en identifie trois :

- un objectif curatif qui a pour ambition la guérison, dans lequel la toxicité du traitement est assumée car la notion de qualité de vie est au second plan par rapport à la durée de vie
- un objectif palliatif actif, qui vise une augmentation de la durée de vie sans guérison, où la qualité de vie sera au premier plan puisque la maladie finira en dernière instance par causer le décès
- un objectif symptomatique ou palliatif terminal, où le pronostic vital est engagé à relativement court terme, la qualité de vie est de toute façon très dégradée, et la priorité est mise sur le confort et l'absence de douleur.

Cette pensée par objectifs thérapeutiques est intéressante pour comprendre comment les CAR-T soulèvent des enjeux éthiques différents en fonction de la maladie et du stade d'évolution auquel ils s'adressent.

Le myélome est à ce jour une maladie incurable. Ce qui signifie que jusqu'à la période terminale, de fin de vie, l'objectif est toujours « palliatif actif ». En traitant quelqu'un par CAR-T, peu importe si son efficacité est considérée comme prouvée ou encore susceptible d'exister, nous ne le privons pas d'un traitement qui pourrait lui offrir la guérison. Au mieux,

nous ne le traitons pas par un médicament qui aurait pu le faire rechuter dans plus longtemps que ce que permettra le CAR-T. Et, *a priori*, rien ne nous empêchera de le mettre en œuvre à ce moment-là. Dans cette perspective, on pourrait considérer Abecma® comme une amélioration du service médical rendu. En effet, même s'il ne fait pas mieux que les autres options thérapeutiques, le fait même d'être une autre option thérapeutique semble dans le cadre du myélome être une amélioration du service médical rendu. Cela fait du myélome une maladie extrêmement dépendante de l'innovation. « Mon hématologue me dit que son rôle est de mettre en sommeil la maladie avec un mode de vie correct », me dit monsieur M, pour gagner suffisamment de temps et espérer avoir un nouveau traitement d'ici la prochaine rechute, qui peut survenir des années plus tard, mais qui pour le moment survient toujours. C'est une stratégie répétée sans cesse pour les patient-es atteint-es de myélome jusqu'à ce qu'un jour, peut-être, un traitement permettant la guérison soit inventé. L'irruption d'Abecma® sur le marché ne change donc pas les objectifs thérapeutiques.

Les conséquences ne sont pas les mêmes dans le cadre de la LAL et des lymphomes. Ces personnes en multiple rechute ou réfractaires aux autres traitements seraient, sans Yescarta® et Kymriah®, clairement dans un objectif palliatif actif — voire terminal pour les maladies les plus agressives, mais la technologie CAR-T autologue ne s'adresse justement qu'à celles et ceux qui ont une espérance de vie assez grande pour être encore en bon état général au moment de la réinjection plusieurs semaines plus tard. Par contre, avec ces nouveaux médicaments, l'objectif de guérison est réactivé. Or, la place accordée à la qualité de vie est très différente dans les deux objectifs et nous avons vu que les CAR-T peuvent être pourvoyeurs d'effets indésirables sévères qui ne sont pas négligeables. Cela active évidemment un raisonnement éthique que l'on peut rapprocher des principes de bienfaisance et de non-malfaisance qui guident tout soin médical.

Mais cela pose aussi, et peut-être surtout, une difficulté eu égard au principe de justice. Ces nouvelles thérapies ne fonctionnant pas à coup sûr, n'infligeons-nous pas une double peine à celles et ceux qui voient leur objectif thérapeutique changer, qui acceptent une forte toxicité du traitement pour cette raison, mais qui malgré tout ne guériront pas de leur maladie ? Cela vient réactiver un problème en réalité bien identifié depuis les années 1960.

L'historienne Emm Barnes Johnstone a étudié en particulier le cas de l'hématologie pédiatrique et comment les notions de rémission et de guérison ont transformé la prise en charge des leucémies. Elle écrit :

Dans les communautés élargies de pédiatres et d'hématologues, beaucoup avaient l'intuition que la toxicité d'une chimiothérapie multi-médicamenteuse plus intensive était injuste, sacrifiant la qualité et la durée de la rémission d'une majorité de patient-es pour obtenir une guérison chez une petite minorité. (72)¹⁶ [je traduis]

Cela pose une difficulté majeure quant au choix du « bon soin », et ce peu importe la présence d'un doute ou d'une controverse sur l'efficacité du nouveau traitement et sa capacité à effectivement induire des guérisons, dès lors qu'il ne guérit pas tout le monde. Et cette incertitude vis-à-vis de la guérison, lorsque l'on est dans cet objectif curatif, est semble-t-il très difficile à vivre. Dans ses travaux, Emm Barnes nous rapporte une étude du psychologue Peter Maguire en 1976-1977 qui trouva que l'incertitude était *le* principal élément de souffrance chez les familles touchées par la LAL. Son analyse était alors que l'absence de certitude médicale à propos du pronostic des leucémies a été plus préjudiciable que la certitude d'un pronostic défavorable. Ces éléments suggèrent que nos institutions de la preuve ne devraient pas s'attacher seulement à la certitude de la supériorité et de la taille d'effet moyenne ou médiane d'un nouveau traitement, mais aussi à la variance de cette efficacité avant de considérer les innovations thérapeutiques comme des progrès dans la prise en charge médicale.

L'objectif éthique de la recherche clinique

Dans cette dernière section sur les enjeux éthiques de la pratique clinique, nous réintroduirons la question de la recherche biomédicale dans le raisonnement éthique. Nous avons dans ce chapitre uniquement exploré les problèmes qui se posent dans une perspective de soin individuel, mais avons occulté qu'il puisse exister une tension entre un bénéfice individuel et un bénéfice collectif. Moins protéger l'individu est-il moralement souhaitable si cela signifie mieux connaître et plus vite ? Nous allons voir que la question de la recherche et du

¹⁶ p. 156 : « Among the broader communities of paediatricians and haematologists, many felt that the toxicity of more intensive multidrug chemotherapy was unwarranted, sacrificing quality and length of remission for the majority of patients in order to achieve cure for a tiny minority. »

soin ne peuvent en réalité pas être pensée séparément, en particulier dans le cas de l'onco-hématologie.

Les questions relatives aux expérimentations scientifiques sur les êtres humains sont de bons révélateurs des divergences entre les différentes théories de l'éthique normative. L'affrontement entre conséquentialisme et déontologisme se fait immédiatement sentir dans une perspective d'éthique de la recherche. Une éthique déontologiste évalue l'action en fonction de sa conformité avec les devoirs qui incombent à l'agent·e moral·e. Une éthique conséquentialiste soutient quant à elle que la moralité d'une action dépend des conséquences de celle-ci. Parmi les théories conséquentialistes, l'utilitarisme est sans doute celle qui a eu et continue d'avoir le plus d'influence sur la philosophie morale et politique occidentale. Elle postule que la conséquence qui doit être recherchée est l'utilité, elle-même définie différemment en fonction des philosophes comme le plaisir, le bonheur ou encore la satisfaction des préférences (73). Pour résumer et bien que de nombreuses approches différentes de ce courant existent, on pourrait dire qu'une action est morale pour un·e utilitariste si elle concourt à augmenter le bien-être global.

Ainsi un raisonnement utilitariste peut nous amener à considérer comme moral de ne pas respecter les délais longs de la recherche et les contraintes auxquelles celle-ci doit se soumettre si cela peut permettre de prolonger la vie des personnes malades, voire de les guérir — tout du moins si nous acceptons l'idée selon laquelle une augmentation de l'espérance de vie est toujours synonyme d'une augmentation du bien-être. Cette évaluation du bien-être peut d'ailleurs se faire de manière totalement intemporelle : le bien-être de demain vaut tout autant que celui d'hier ou d'aujourd'hui. D'après Will Kymlicka, l'utilitarisme est une théorie morale qui découle de la notion d'égalité entre les agent·es, qui nous invite à donner le même poids à chaque individu, peu importe qui il est, quelles sont ses préférences ou quand il est né (74). Dans cette perspective, le bien-être des êtres humains à venir compte tout autant que celui des êtres humains actuels. Un calcul utilitariste pourra donc tout à fait promouvoir une action qui ne conduit pas à l'augmentation du bien-être actuel (voire à sa régression) si elle mène à une augmentation considérable du bien-être à long terme.

C'est dans le sillage de ce raisonnement que madame B, notre enquêtée ingénieure en biotechnologie, s'inscrit. Selon elle, les progrès en oncologie sont toujours faits de manière

marginale, « incrémentale », et la lourdeur des essais cliniques, qui sont construits pour démontrer une supériorité significative, sont peu adaptés à la recherche. En effet, « en testant rapidement et en regardant ce qu’il se passe chez le patient, tu peux améliorer ton produit pour avoir un truc qui marche à la fin ». Il y a plusieurs éléments intéressants dans cette affirmation. D’abord, notons que l’objectif affiché est que le traitement marche « à la fin ». Il apparaît ici qu’il s’agit explicitement d’une prise de position conséquentialiste. Cela montre que l’usage clinique d’un traitement nouveau n’est pas pensé comme l’aboutissement de la recherche autour d’un médicament, mais comme une étape sur le chemin du développement. Les véritables bénéficiaires de la recherche ne sont pas les patient·es d’aujourd’hui, mais celles et ceux de demain, qui pourront guérir de leur cancer lorsqu’il y aura un traitement « qui marche ». Ensuite, l’enjeu principal dans cette phrase est d’« améliorer [le] produit ». Là encore, ce n’est pas le produit, dans sa version actuelle, qui améliore la santé des gens (et par extension peut-être abusive, le bien-être), mais bien la maladie des gens qui améliore le produit, pour qu’à terme il soit parfaitement fonctionnel. Ce cadrage utilitariste est parfaitement cohérent avec la conclusion qu’elle en tire : nous augmenterons l’utilité « en testant rapidement ».

Cet argument semble imparable dans son registre, tout du moins sur le principe, car nous pourrions entrer dans le détail des définitions du bien-être et de la santé pour arriver à des conclusions différentes¹⁷. C’est un raisonnement qui semble très en phase avec le positionnement professionnel de notre enquêtée. On peut supposer qu’en tant que non soignante et chercheuse, son objet principal est le médicament et la population à laquelle il s’adresse (par opposition à un soignant·e confronté quotidiennement à l’individu) et qu’elle adopte une vision à long terme qui correspond davantage à la temporalité de l’industrie et la recherche qu’à celle du présent de la clinique. Elle concède d’ailleurs tout à fait, à propos des CAR-T : « Je pense que si j’étais patient je n’en voudrais pas, mais je pense que c’est important parce que c’est comme ça qu’on génère l’innovation incrémentale ». Toutefois, il est probable que la large majorité des soignant·es soit profondément opposée à ce type d’éthique uniquement utilitariste ; sans parler des patient·es eux/elles-mêmes. Dans leur

¹⁷ En fait, la réduction du bien-être au simple respect des préférences, donnant la part belle au respect de l’autonomie, ou comme tentative de prolongation systématique de la vie, plus axé sur les principes de bienfaisance et de non-malfaisance, n’est dans aucun des deux cas très satisfaisante.

pratique clinique, les soignant·es se réfèrent d'ailleurs à une « déontologie » professionnelle pour guider leur conduite.

En fait, une telle conception de la recherche n'est acceptable que si l'on évacue tout objectif thérapeutique dans le présent. Tout se passerait alors comme si la personne incluse dans un essai clinique le faisait uniquement dans un mouvement de sacrifice pour le bien de la société. Bien sûr, les individus malades aussi le sens de l'intérêt collectif, de la communauté et un souci pour les futur·es patient·es. Monsieur M m'a d'ailleurs dit sans ambiguïté qu'il a accepté de participer à la recherche parce qu'il « faut bien que la médecine progresse ». Mais il le fait aussi parce qu'il y va de son intérêt personnel, parce qu'« en termes de bien-être, ça vaut le coup ». Aligner quête de savoir et geste de soin est tout l'enjeu d'une expérimentation sur les êtres humains moralement acceptable.

Il faut donc bien comprendre que la démarche de procéder par essais cliniques comparatifs peut répondre à un double impératif éthique et épistémologique. Elle n'est pas seulement un moyen privilégié d'accès à la connaissance, mais également une proposition thérapeutique acceptable. Et cet impératif éthique ne concerne pas que les résultats, il concerne aussi la pratique même des essais cliniques. En 1984, le Comité consultatif national d'éthique pour les sciences de la vie et de la santé (CCNE) nouvellement créé est chargé de se positionner sur les questions relatives aux « essais sur les nouveaux traitements chez l'homme ». Dans cet avis, seulement le deuxième de son existence, les membres du CCNE écrivent :

Du fait qu'on dispose maintenant d'une méthodologie rigoureuse, l'employer, et le plus souvent possible, constitue un devoir. Il n'est pas conforme à l'éthique d'administrer un traitement dont on ne sait, alors qu'on pourrait le savoir, s'il est le meilleur voire même s'il est efficace. Ce « devoir d'essai » existe, non seulement pour les traitements médicamenteux, mais pour les traitements chirurgicaux, radiologiques ou autres. L'évaluation d'un nouveau traitement doit être faite dès que possible, car si on tarde trop, il risque de se répandre et de sembler « le meilleur » sans aucune preuve, et cette preuve ne sera plus possible à administrer car il paraîtra contraire à l'éthique de constituer un groupe témoin qui en sera privé. (75) [je souligne]

Cet avis du CCNE vieux de près de quarante ans semble particulièrement d'actualité au regard de nos préoccupations concernant le régime de preuve s'appliquant aux nouvelles biotechnologies comme les CAR-T. Nous allons voir en détail les éléments mis en exergue dans la citation précédente.

D'abord, il y a la notion de devoir de produire les connaissances les plus rigoureuses possibles. Notons que le CCNE n'exclut pas la pratique médicale en situation d'incertitude, cela serait ignorer complètement les conditions réelles de l'exercice médical. Plutôt, il serait « contraire à l'éthique » de se contenter de ne pas savoir « alors qu'on pourrait le savoir ». Si la méthodologie des essais contrôlés randomisés était effectivement inadaptée à l'évaluation des nouvelles technologies de la « médecine personnalisée », alors il apparaîtrait parfaitement légitime de s'en passer sur le plan moral. Mais nous avons vu que la médecine personnalisée ne constitue pas réellement un nouveau « paradigme » qui peut prétendre à de nouvelles formes de validation du savoir qu'elle produit, et que la comparaison des prises en charge thérapeutiques, à défaut des substances elles-mêmes, par la logique de l'analyse en intention de traiter, était tout à fait envisageable d'un point de vue théorique (cf. Chapitre 4). Le CCNE précise d'ailleurs bien que ce devoir d'évaluation rigoureuse vaut aussi bien pour les traitements médicamenteux que « chirurgicaux, radiologiques ou autres ».

Ensuite, les membres du comité introduisent une dimension temporelle dans ce devoir d'évaluation rigoureuse de l'efficacité et de la supériorité. Il ne s'agit pas seulement de produire ce savoir, mais de le produire le plus rapidement possible, au moment où il est encore acceptable socialement de conclure en la défaveur du nouveau traitement. D'une certaine manière, le CCNE introduit ici la différence théorique, conceptuelle, qui existe entre l'innovation et le progrès, tout en reconnaissant le danger du glissement de la première vers le second dans la pratique : « si on tarde trop, il risque de sembler le meilleur sans aucune preuve ». Ne pas proposer le traitement le plus efficace aux personnes malades apparaît bien entendu problématique sur le plan moral, que l'on se place en utilitariste dans une perspective d'augmentation du bien-être généralisé, ou en déontologiste dans une perspective de devoir de bienfaisance et de respect de la personne. Mais la conséquence de la promotion abusive de la supériorité d'un traitement n'est pas qu'éthique car elle rétroagit sur la qualité du savoir biomédical lui-même. S'il devient le traitement de référence, il devient très difficile de revenir en arrière car il paraîtra immoral de ne pas en user pour traiter les patient-es.

L'objectif épistémique de l'essai thérapeutique n'est pas le seul qui est porteur d'une dimension éthique. L'essai en lui-même, indépendant du résultat qu'il peut produire, est méthodologiquement construit de manière à constituer le meilleur soin à proposer pour chaque

individu traité. Comment est-il possible d'affirmer que l'inclusion dans un essai randomisé est le meilleur soin disponible alors que par définition, nous ne savons pas le traitement que recevra la personne malade ? Tout d'abord, les phases précliniques ont pour but d'établir la « preuve de principe ». Les modèles informatiques, *in vitro* et animaux, permettent ainsi d'appuyer le rationnel pharmacologique qui justifie que nous essayions le nouveau traitement chez l'être humain. Puis, la phase I permet de dégager les premiers éléments relatifs à la sécurité et au bon dosage par le test sur des sujets sains¹⁸. La phase II permet ensuite d'établir des preuves préliminaires d'efficacité chez des sujets malades. La phase II est acceptable sur le plan moral puisque la logique de fonctionnement du traitement est appuyée par les phases précliniques, et la sécurité par la phase I, laissant de bonnes raisons de croire que le traitement ne causera pas de tort aux patient-es. En l'absence d'autre option thérapeutique disponible, l'inclusion dans une phase II paraît légitime sur le plan éthique.

À l'issue de ces étapes, si les résultats sont bons, le nouveau médicament présente donc un avantage probable mais incertain, et une innocuité également probable, bien qu'encore incomplètement connue. C'est cet état de savoir bien particulier qui place le médicament à l'étude dans la situation d'équivalence (*clinical equipoise*) au traitement de référence. C'est cette situation d'équivalence qui rend moralement acceptable le procédé de randomisation, c'est-à-dire l'attribution au hasard du traitement d'essai ou de référence au moment de l'inclusion. Si nous pensions savoir que le nouveau médicament était meilleur, comment justifier de donner le traitement de référence ? À l'inverse, si nous pensions savoir qu'il était moins bon, pourquoi proposer un essai clinique ? Cette situation d'équivalence permet un alignement de tous les principes de l'éthique biomédicale énoncés par les philosophes Tom Beauchamp et James Childress en 1979 pour aider à la prise de décision en médecine (76) :

- non-malfaisance, puisque les deux traitements sont dans la situation d'équivalence vis-à-vis de la toxicité

¹⁸ Cette phase I est un moment du développement du médicament très difficile à concilier avec une éthique déontologiste qui refuserait de considérer les personnes comme des moyens. Les sujets sains n'ont par définition aucun bénéfice potentiel à être traité par un médicament, sauf à compenser leur prise de risque par d'autres avantages ; compensation tout aussi contestable moralement, sur le plan de la protection des individus face à la marchandisation de leur propre corps. Cependant, ne nous attarderons pas sur les difficultés éthiques posées par l'essai clinique de phase I puisqu'il n'a pas lieu d'être dans le développement des CAR-T, à cause de leur fonctionnement ciblé et autologue.

- bienfaisance, puisque l'état de notre savoir sur les deux médicaments leur concède une efficacité, espérée meilleure pour l'un d'entre eux mais aussi plus incertaine
- justice, puisque la situation d'équivalence assure que nous ne privilégions pas un groupe plutôt que l'autre, tout du moins en connaissance de cause
- respect de l'autonomie, par la pratique du consentement libre et éclairé préalable à toute participation dans la recherche biomédicale depuis le Code de Nuremberg en 1947 en Europe et la déclaration d'Helsinki en 1964.

Il nous faut cependant prendre avec précaution cette situation d'équivalence. S'il est raisonnable d'accorder aux deux traitements une équivalence thérapeutique pour leur efficacité, cela ne signifie aucunement une équivalence épistémique. Cette distinction que je voudrais apporter est en lien avec l'incertitude plus grande qui caractérise le nouveau traitement. S'il semble y avoir 100 € dans une urne et que j'ai 90 % de chances de les tirer, j'ai une espérance de gains de 90 €. Si dans une nouvelle urne plus généreuse, 180 € sont glissés mais que j'ai cette fois seulement une chance sur deux de tomber dessus, j'ai toujours 90 € d'espérance de gains. Du point de vue du bénéfice potentiel, les deux urnes sont parfaitement équivalentes et je ne lèse personne en proposant la première urne à un-e participant-e et la seconde un-e autre. Jusqu'à ce que peut-être je réalise que dans la seconde urne, il y avait en réalité deux chances sur trois de tirer les 180 €, faisant d'elle une urne bien plus intéressante que la première. Mais dirions-nous pour autant que les deux urnes sont parfaitement interchangeables ? Sommes-nous prêts à dire avec autant de confiance que les deux urnes permettent de gagner 90 € ? C'est en ce sens que j'affirme qu'une équivalence thérapeutique, relative à l'efficacité attendue, n'est pas une équivalence épistémique : nous sommes beaucoup plus sûres de ce que permet de gagner la première urne. Il en va de même pour les essais thérapeutiques de phase III. Si nous nous contentons des résultats d'une phase II, nous pouvons raisonnablement attendre que le nouveau médicament soit aussi bon que celui de référence. Mais si nous lui délivrons une autorisation de mise sur le marché et que nous ne testons pas sa supériorité par un essai comparatif, alors nous le promovons au statut de référence bien que nous soyons beaucoup plus incertain-es de son efficacité clinique. En d'autres termes, la tendance actuelle qui consiste à mettre sur le marché des médicaments sans essai de phase III revient, selon moi, à proposer l'équivalent tout en augmentant l'incertitude.

Or, augmenter l'incertitude du savoir médical semble complètement paradoxal avec les objectifs de la recherche. Si l'incertitude fait partie de la pratique normale et courante de la médecine, elle n'est pas recherchée pour autant. Nous parlions précédemment des principes de bienfaisance et de non malfaisance qui guident la pratique des clinicien·nes. Ces principes charrient intrinsèquement une dimension de projection vers l'avenir, de ce que l'on peut attendre, espérer, d'une action médicale. La capacité des médecins à raisonner en termes de bienfaisance dépend précisément de la confiance qu'ils et elles ont en leur savoir, et se trouvera nécessairement affaiblie si le régime de preuve favorise la production d'incertitude. C'est d'ailleurs précisément cette difficulté à se positionner sur le plan des bénéfices attendus que l'équipe C cherche à réduire en produisant de nouvelles connaissances sur les facteurs prédictifs de réponse. Ces incertitudes se reflètent assez bien sur les ASMR donnés par la HAS pour les trois thérapies CAR-T. Avec quatre études de phase II (Yescarta® et Kymriah® pour les lymphomes, Kymriah® pour la LAL, Abecma® pour le myélome) aux résultats somme toute relativement homogènes, l'évaluation de l'amélioration du service médical rendu varie d'inexistant (V) à modéré (III). Cette incertitude rend aussi possible, comme l'évoquait monsieur S, qu'un médicament comme Kymriah® puisse être évalué trois fois dans un délai de deux mois pour passer d'un SMR modéré et une ASMR V à un SMR important et une ASMR IV.

Pour ces raisons, on ne peut pas opposer quête de connaissance et la pratique quotidienne « normale » de l'oncohématologie ; celle-ci ne semble d'ailleurs pas fondamentalement bouleversée par l'irruption des CAR-T. D'abord, parce que le circuit d'un·e patient·e hospitalisé·e pour CAR-T est assez similaire au parcours pour une autogreffe de moelle osseuse. Mais l'on constate également que c'est une discipline qui fait beaucoup usage de traitements expérimentaux. Notons toutefois que ce constat a peut-être plus à voir avec les particularités de notre terrain que celles de la technologie et de sa régulation. Centres de référence en hématologie, les services de l'hôpital Saint-Louis (AP-HP) sont dans un état que je qualifierais de « recherche permanente ». Si bien qu'il y a en réalité un décalage entre ce que je considérais comme des « nouvelles » thérapies CAR-T, parce qu'elles sont sur le marché depuis moins de trois ans pour les plus anciennes, et les professionnel·les. Lorsque j'ai commencé l'entretien avec madame L, entretien qui avait pour libellé formel « thérapies CAR-T : enjeux éthiques », celle-ci m'a spontanément parlé des essais cliniques en cours dans le service, testant une technique de CAR-T allogénique ciblant le CD22 (et non le CD19)

comme thérapie néoadjuvante. Monsieur M, hospitalisé pour traitement de son myélome, ne recevait en réalité pas Abecma® : il était inclus dans le protocole CARTITUDE-2 pour expérimenter un nouveau CAR-T, le cilta-cel.

L'exercice de ces clinicien·nes semble assez bien s'accorder avec ce que l'historien de la médecine Harry Marks appelle l'autonomie clinique. Selon lui, cette manière de penser l'exercice médical correspond à une philosophie politique américaine, dans laquelle le rôle des institutions est de rendre disponibles le maximum d'informations aux praticien·nes pour que chacun·es se les approprient librement et en connaissance de cause (77). Cela ne doit pas pour autant nous faire relativiser l'importance à accorder au pouvoir des autorités régulatrices. Au contraire, cela ne fait que renforcer l'idée qu'il ne faut pas prendre à la légère le « pivot » de la preuve, si l'on veut continuer à fournir des informations de qualité pour nourrir l'autonomie des clinicien·nes.

La question de l'accès au marché pour un produit industriel n'est donc pas entièrement superposable à la question de l'accès aux médicaments par les patient·es. Cette distinction me semble très importante. Dans un centre de pointe comme celui de notre terrain, l'impact de l'AMM semble même être relativement limité sur l'exercice clinique de la médecine, en arrivant d'une certaine manière toujours « en retard » par rapport à la prise en charge effective. C'est en fait la pratique même du soin en hématologie qui passe par la recherche. Ce phénomène est peut-être même constitutif de la spécialité d'oncologie. Pour Cambrosio, les essais cliniques ne sont pas qu'un simple dispositif de régulation dans cette discipline, mais un véritable nouveau de style de pratique qui définit l'activité expérimentale des nouveaux cliniciens que sont les oncologues (65).

Je ne remets donc ici nullement en question la moralité de traiter des patient·es en double échec thérapeutique (voire triple pour le myélome) par une thérapie CAR-T. En revanche, je considère qu'il est problématique de promouvoir au rang de « traitement efficace » ces thérapeutiques en leur accordant une AMM, car celle-ci contribue d'une part à fragiliser le savoir médical, essentiel à un raisonnement éthique fondant les décisions par une appréciation correcte de la balance entre bienfaisance et malfaisance, et d'autre part à créer des attentes chez les patient·es, que l'on peut estimer infondées et qui peuvent s'avérer préjudiciables.

De surcroît, accorder un statut d'efficacité prouvée à ces thérapies a des conséquences politiques que nous ne pouvons pas ignorer. C'est ce que nous allons voir dans le chapitre suivant.

Portée politique du concept d'efficacité thérapeutique

Le discours sur l'efficacité thérapeutique des *CAR-T cells* ne soulève pas que des problèmes pour les clinicien·nes. Ce concept et les pratiques qui le déterminent, bien qu'essentiellement scientifique et médical, a de nombreuses conséquences sur le plan politique, qu'une éthique de la santé publique ne peut éluder. Nous verrons que la notion de progrès thérapeutique peut être saisie de différentes manières et mener à des visions divergentes de ce qu'est la santé publique, et ainsi mener à des conflits de régulation posant des problèmes d'accès aux traitements ; et réciproquement, que la détermination de ce qui doit être distribué est directement lié au discours que nous tenons sur l'efficacité thérapeutique des médicaments.

Des visions divergentes de la santé publique

Faisons un détour par la raison d'être des régimes spécifiques au niveau des institutions réglementaires, comme celui de MTI qui incite l'EMA à analyser les preuves d'efficacité thérapeutique pour les thérapies CAR-T de sorte à accélérer leur commercialisation. Nous allons un instant reprendre les différents régimes particuliers évoqués par Florence Taboulet au Chapitre 4. Les médicaments pédiatriques, comme leur nom l'indique, sont les médicaments à destination des enfants, pour lesquels la tenue d'essais cliniques classiques est souvent plus délicate, en particulier pour des raisons éthiques, notamment à cause du poids à donner au respect de l'autonomie et au caractère libre et éclairé du consentement à l'inclusion. Les médicaments orphelins ont quant à eux pour but de répondre au problème des maladies du même nom, désignées comme telles pour leur rareté et leur sévérité. Le but d'un régime réglementaire particulier pour les maladies orphelines est de permettre aux patient·es souffrant d'affections rares de bénéficier de la même qualité de traitement que les autres (78). L'industrie pharmaceutique, soumise à une logique de retours sur investissements, n'a pas intérêt à déployer beaucoup de ressources dans le développement de traitements qui ne pourront être vendus qu'à une poignée d'individus. Cela renvoie aux propos

de l'historien des sciences Jean-Paul Gaudillière pour qui l'adoption d'une méthodologie de la preuve basée sur une rationalité populationnelle au second 20^e siècle répondait également à un objectif commercial (31). Alors, au nom d'une égalité d'accès à des soins de qualité, l'Union européenne a adopté en 1999 un certain nombre de mesures incitatives pour « récompenser » les entreprises qui développent des médicaments orphelins : des crédits financiers, une assistance à l'élaboration de protocoles et une exclusivité commerciale sur 10 ans.

Plus précisément, la qualification en médicament orphelin en Europe est régie par deux articles :

Article 3(1)(a) du règlement (CE) N° 141/2000 : qu'il est destiné au diagnostic, à la prévention ou au traitement d'une affection entraînant une menace pour la vie ou une invalidité chronique ne touchant pas plus de cinq personnes sur dix mille dans la Communauté, au moment où la demande est introduite

Article 3(1)(b) du règlement (CE) N° 141/2000 : qu'il n'existe pas de méthode satisfaisante de diagnostic, de prévention ou de traitement de cette affection ayant été autorisée dans la Communauté, ou, s'il en existe, que le médicament en question procurera un bénéfice notable à ceux atteints de cette affection.

Ces clauses pour bénéficier de l'aide liée au développement et à la commercialisation de médicaments orphelins semblent encourager une médecine s'adressant à des groupes de plus en plus restreints, avec un nouveau modèle industriel qui propose une multitude de traitements pour une multitude de maladies toujours plus rares. La méthode de ciblage moléculaire que l'on retrouve comme principe fondamental des nouvelles technologies comme les CAR-T s'inscrit très bien ce type de régime réglementaire. Ainsi les expert·es de l'EMA quantifient l'incidence de la LAL à 1,2 pour 10 000 en Europe, et celle du lymphome B diffus à grandes cellules à 4,6 pour 10 000. Chacune des maladies, prise séparément, entre donc dans le cadre de la définition des maladies orphelines, selon la réglementation en vigueur. Ici, le régime des médicaments orphelins invite les régulateur·rices à penser l'AMM comme un outil de régulation thérapeutique, centré sur la maladie. Cependant, Novartis a déposé à l'EMA sa demande d'accès au marché pour Kymriah® pour les deux indications (LAL et lymphome) dans un dossier unique. La régulation se fait ainsi conjointement pour deux maladies, avec cette fois le médicament au centre. Mais est-ce réellement un seul médicament

s'il est utilisé dans deux indications différentes ? Est-il « orphelin » si la somme des prévalences des maladies orphelines auxquelles il s'adresse dépasse le seuil qui définit la maladie orpheline ? On voit qu'il y a ici une tension entre la régulation d'un traitement pensé comme technique et d'un traitement pensé comme thérapeutique.

C'est justement ce qui est notable avec les régimes de médicaments pédiatriques et orphelins. Ils sont définis par leur population cible, et motivés par un principe sous-jacent de justice sociale. En cela, la qualification d'un médicament en « orphelin » est le miroir de la qualification de la maladie en orpheline, comme nous venons de le voir. En revanche, la catégorie MTI telle que la conçoit l'Union européenne, qui regroupe les thérapies géniques, cellulaires, et l'ingénierie tissulaire, est définie par la nature de la technique utilisée. Les biotechnologies sont innovantes pour ce qu'elles sont, non pas pour ce qu'elles apportent et à qui elles l'apportent. C'est une catégorie technique et non une catégorie médicale, ce qui explique peut-être en partie cette instabilité de cadrage, sur la maladie ou sur le produit, dans le travail d'évaluation scientifique au niveau de l'EMA. On comprend bien ainsi que ce régime de régulation MTI n'est pas simplement en continuité avec les régimes spécifiques précédents. Et cela ouvre sur une friction importante entre deux conceptions différentes de la santé publique, et deux conceptions différentes du rôle des agences réglementaires dans celle-ci.

On retrouve le raisonnement de l'EMA favorable à l'inclusion d'Abecma® dans une procédure d'évaluation accélérée de manière explicite dans son rapport d'évaluation :

Le taux de réponse objective et le taux de réponse complète prometteurs observés, et la possibilité d'un contrôle de la maladie à long terme, suggèrent qu'Abecma® pourrait en effet représenter un avantage thérapeutique majeur par rapport aux thérapies actuelles. En tant que tel, Abecma® a été considéré comme étant d'intérêt majeur du point de vue de la santé publique.¹⁹ [je traduis]

Cette conclusion que tirent les expert-es de l'EMA à partir de ces arguments est intéressante pour ce qu'elle dit du rapport institutionnel de l'agence au concept de santé publique. Est d'un « intérêt de santé publique majeur » ce qui répond à un besoin médical insatisfait.

¹⁹ (19) : « the promising ORR and CR rate observed, and the possibility for long-term disease control suggested that Ide-cell might indeed represent a major therapeutic advantage over existing therapies. As such Ide-cell was considered to be of major interest from the point of view of public health »

Toutes les considérations sur la taille de la population visée, l'impact organisationnel, le parcours de soin, les conséquences à long terme, la dynamique de la prévalence de la maladie, etc. sont complètement évacuées. C'est une conception individualiste de la santé publique qui la rabat entièrement sur la biomédecine et sa pratique clinique. Certainement, ce prisme est motivé par la mission fondamentale de l'agence : le contrôle de la sécurité des produits de santé. La sécurité est une notion définie négativement, par l'absence de risque, et son pendant est ici l'autorisation. En restant dans cette logique d'autorisation, la santé publique n'a pas de définition positive forte : elle est tout ce qui peut répondre à une situation d'échec thérapeutique. Toute appréhension de l'intérêt de santé publique des CAR-T par le biais du collectif est entièrement laissée à la qualification en tant que médicament orphelin (et pédiatrique pour la LAL). Catégorie qui, précisément, existe pour permettre le développement de traitements que le raisonnement utilitariste de la nouvelle gestion publique ne considère pas comme d'intérêt majeur pour la santé publique.

On aperçoit une tout autre logique de la santé publique au sein de la Haute autorité de santé. Intervenant en aval de l'autorisation par l'EMA, ses experts et expertes développent quant à elles une conception plus positive de la santé publique et de l'intérêt médical. Cela se ressent d'ailleurs à travers le vocabulaire employé : l'agence a pour mission de qualifier des « services rendus » et des « améliorations » de ces services. Là encore, on peut émettre l'hypothèse que cette logique découle de son positionnement dans le paysage institutionnel. Un des enjeux essentiels de l'évaluation scientifique de la HAS est la hauteur de la prise en charge financière par la collectivité et un premier cadrage des négociations du prix du médicament. La dimension collective est donc directement présente dans les missions qui lui incombent. La commission de la transparence de la HAS conclut alors que compte-tenu de la prévalence de la maladie, des incertitudes scientifiques (impact à déterminer sur la morbi-mortalité à long terme notamment en termes de guérison, absence d'impact démontré sur la qualité de vie, incertitudes liées aux comparaisons indirectes, transposabilité non assurée à l'ensemble de la population visée), de la durée importante entre le prélèvement et la réinjection, de l'absence d'amélioration du parcours de soin (hospitalisations en réanimation, hospitalisations et surveillance à distance du domicile) et de l'impact sur l'organisation des soins (habilitation des établissements sur des critères précis, besoins de coordination renforcée entre laboratoires, pharmacies, services cliniques, unités de thérapies cellulaires), les

thérapies CAR-T ne sont justement « pas susceptibles d’avoir un impact sur la santé publique » (13–15,17).

La HAS est donc dans la position délicate de devoir décider de l’insertion du nouveau médicament dans le système de santé solidaire sur la base d’autorisations qui semblent répondre plus à une logique de présomption d’efficacité, puisque l’enjeu était essentiellement la sécurité et l’accès à l’innovation, plutôt qu’à une logique de preuve d’efficacité (par réfutation de l’équivalence). Exigeant davantage, elle n’octroie alors à Abecma® qu’une ASMR V tant que de meilleures données ne lui sont pas communiquées. Or, un médicament jugé par la HAS comme n’apportant aucune amélioration au service médical rendu ne peut pas être inscrit sur la liste des médicaments onéreux ayant droit au remboursement. Les objectifs différents des deux agences, l’une comme garante de la sécurité des produits et l’accompagnement de l’innovation en tant que technique, l’autre chargée d’évaluer l’intérêt social et médical d’un nouveau médicament (et par la même occasion la hauteur de sa prise en charge par la collectivité), semblent alors entrer en conflit. L’évaluation scientifique des données par les expert·es est identique entre l’EMA et la HAS, mais l’interprétation des données est différente à cause de ce qui constitue l’objet central de l’évaluation : le produit ou la population malade.

Paradoxalement, il apparaît donc que la politique volontariste de l’EMA d’accélérer le plus possible la mise sur le marché de thérapies, parce qu’elles répondent à des critères d’innovation technique et non de preuves scientifiques, peut se traduire dans le contexte institutionnel français par une perte de l’accès à celles-ci. En effet, tant que le médicament n’a pas reçu d’AMM, l’industrie est incitée à mener des essais cliniques pour produire de la preuve et donc à rendre accessible le nouveau traitement au moins dans les centres dans lesquels elle monte ses protocoles. Pour les personnes qui n’ont pas l’opportunité d’accéder à ces essais cliniques (pour des questions de critères d’inclusion ou parce qu’elles sont hospitalisées ailleurs), mais pour lesquelles le traitement en développement est susceptible de leur apporter un bénéfice, notre système de santé avait mis en place des Autorisations temporaires d’utilisation (ATU) — pour situations individuelles (accès « compassionnel ») ou des groupes de patient·es définis (ATU de cohorte) — aujourd’hui regroupées sous la dénomination commune d’autorisation d’accès précoce (79). Il ne pas confondre avec l’AMM accélérée ou l’AMM conditionnelle au niveau européen, puisque l’accès précoce au niveau national

autorise la prise en charge par la collectivité d'un traitement encore considéré comme expérimental et pour lequel l'AMM n'est pas encore accordée (voire pas envisagée du tout). Ce mécanisme permet d'aligner la HAS et l'EMA sur la logique de présomption d'efficacité, au titre du caractère encore expérimental du traitement. Cet alignement est rompu lorsque l'AMM est délivrée et que la HAS doit se positionner en termes de supériorité pour délivrer son ASMR.

Il nous faut cependant nuancer le fait que les expert-es de la HAS pourraient apparaître comme frontalement en opposition à celles et ceux de l'EMA. Bien sûr, la HAS aussi est traversée par cette rhétorique technique de l'innovation et cette pression commerciale à un nouveau modèle de la preuve. Le docteur T, membre de la commission de la transparence de la HAS mais pas hématologue, ce qui sans doute encourage une position plus distanciée, nous a dit sans ambiguïté que « le fait qu'il y ait une innovation scientifique ne suffit pas pour dire qu'il s'agit d'une innovation thérapeutique ». Monsieur S identifie d'ailleurs une ligne de rupture au sein de la HAS qui peut se comprendre à la lumière de sensibilités différentes à cet enthousiasme technophile. Lui qui a étudié en détail les discussions qui y ont eu lieu et la manière dont Kymriah® avait été requalifié d'un ASMR V initial à l'ASMR IV actuel, identifie des dynamiques internes à l'agence :

[Un membre important de la commission] notamment, met particulièrement en avant la notion très forte de promesse, d'innovation de rupture, d'outil extrêmement innovant, prometteur, de la dernière chance, etc. Et ce caractère véritablement nouveau, cette nouvelle ère thérapeutique, cette promesse permettait d'accepter des choses qui n'auraient pas été acceptées ailleurs. C'est comme ça que c'est dit.

Ainsi, l'autorité régulatrice qui a l'impact le plus direct sur la pratique clinique dans un centre de pointe comme celui de notre terrain est sans doute davantage la HAS que l'EMA. Pas seulement à cause de son rôle normatif à travers la production de recommandations de bonnes pratiques, mais aussi à cause de son rôle structurel dans nos institutions. Nous l'avons vu, puisque accès d'un médicament au marché et accès des patients au médicament ne sont pas superposables, l'AMM seule ne semble pas avoir tellement d'influence sur la manière de pratiquer l'hématologie dans ces services. En revanche, l'obtention d'une AMM force les industriels à déposer un dossier d'évaluation scientifique auprès de la HAS qui conditionne les modalités de la prise en charge socialisée du médicament. D'abord, l'ASMR octroyé par la HAS aura une valeur normative forte pour savoir ce qu'il faut considérer comme

le traitement de référence. Les professionnel·les que nous avons interrogé·es sont pour la plupart très conscient·es du travail intense de publicité effectué par les industriels pour promouvoir les CAR-T, de l'influence que cela pourrait avoir eu sur l'obtention d'une AMM, et de la difficulté qui s'ensuit d'évaluer correctement l'intérêt de ces nouvelles thérapies. Mais puisque leur pratique est fondée sur une forme de recherche permanente, leur plus grande crainte est celle de la fin de l'accès pour leur patient·es. Alors, si la HAS décide d'un ASMR inexistant, le nouveau traitement ne sera pas plus une référence que ses prédécesseurs, ce qui d'une certaine manière facilite la recherche clinique. Mais il ne pourra pas non plus être remboursé par la Sécurité sociale, ce qui met sérieusement en péril son accès. Ce pourrait être le sort d'Abecma®.

Ces constats doivent nous faire poser la question de la pertinence d'une double régulation des médicaments, à deux échelles territoriales et politiques différentes, pour le bénéfice des citoyen·nes. L'homogénéité de la mise sur le marché sur un espace hétérogène en termes de politiques de remboursement, pour des thérapies aussi onéreuses que les biotechnologies modernes, est peut-être un vrai problème démocratique et éthique. Pour les hématologues comme pour leur patient·es, il y a une forme de violence à interrompre l'accès à des traitements qui ont reçu une AMM, dont la preuve de l'efficacité a ainsi reçu une légitimité institutionnelle, surtout lorsque c'est une question de vie ou de mort. Les clinicien·nes des services en état de « recherche permanente » n'ont finalement pas tellement d'intérêt à ce que la mise sur le marché des thérapies « innovantes » soit accélérée à ce point (bien que ces intérêts seraient peut-être différents dans des hôpitaux autres que ceux de notre terrain, moins au cœur de la recherche biomédicale). Ils et elles ont besoin, pour pouvoir travailler, de bénéficier d'un certain flou de la part des autorités règlementaires sur la valeur thérapeutique des traitements, pour se les approprier voire les améliorer (comme nous l'avons vu avec la gestion de la toxicité au chapitre précédent), car ils/elles exercent largement leur médecine au sein des essais cliniques et non en dehors. Contrairement à ce qu'on aurait pu penser, il est probable qu'un traitement leur soit plus utile lorsqu'il est encore « expérimental » que lorsqu'il est « prouvé ». L'assouplissement du régime de preuve initié par l'Agence européenne du médicament pour les MTI est donc peut-être paradoxalement plus un frein qu'une facilité pour la recherche clinique et l'accès réel à de nouveaux traitements.

On peut supposer qu'une poursuite des accès précoces et des essais cliniques jusqu'à l'obtention d'une phase III comparative, qui échouerait à montrer une supériorité, rendrait plus acceptable pour les patient·es et les soignant·es le fait que ce n'était pas un traitement à poursuivre, mais cette acceptabilité est sapée par la volonté européenne d'accélérer la mise sur le marché. À l'inverse, en cas de succès lors de la phase III, il serait beaucoup plus facile pour la HAS de leur accorder une ASMR substantielle qui débloquerait la prise en charge financière. En attendant, des médicaments comme Abecma® sont sur le marché sans être remboursés, ce qui, en particulier compte-tenu des prix très élevés, risque de mener à une forte inégalité d'accès aux soins sur des critères économiques et géographiques, alors que c'est un des principes fondateurs de notre système de santé. Il serait peut-être plus juste, par respect pour ce principe, de rembourser tous les médicaments dès lors qu'ils sont sur le marché, quitte à considérer plus longtemps certains traitements comme expérimentaux, et éventuellement ne jamais les autoriser.

Le régime des promesses technoscientifique

Que nos institutions soient enclines à promouvoir l'efficacité des CAR-T avec des données scientifiques issues de phase II seulement ne trouve donc pas ses racines dans une nécessité épistémologique, morale ou même clinique, mais bien politique. « L'usage d'une thérapie cellulaire ciblée est considéré comme une innovation thérapeutique majeure » (48)²⁰ est une affirmation éclairante sur la manière dont l'EMA appréhende le concept d'innovation thérapeutique : c'est la technologie qui est l'innovation, pas ce qu'elle apporte dans la pratique des médecins et la santé des patient·es.

Cette fascination collective pour la technologie CAR-T est un élément central de la grande majorité des entretiens que nous avons réalisés. Que l'enquêté·e soit médecin, infirmière, pharmacien ou ingénieure, leur discours est dominé par un enthousiasme technophile prononcé. Une des médecins de l'équipe C est « ébahie » devant « une technologie incroyable : c'est notre propre immunité qui est modifiée génétiquement ». Le docteur M dit aussi que c'est « quelque chose d'incroyable » et le docteur P que c'est « extraordinaire » voire « révolutionnaire ». Pour madame B, ingénieure en biotechnologies, « la révolution est en

²⁰ p. 16 : « the use of target cell therapy is considered to be a major therapeutic innovation »

marche ». Elle nous dit que « les CAR-T, tu peux les améliorer, utiliser le gene editing justement, pour les booster et tout ; ça semble infini et je trouve ça très très cool, et ça marche, on a des trucs cools en hématologie-onco ». On voit dans cette assertion que la valeur du CAR-T est fortement associée à la technologie sous-jacente, qui serait élégante voire ludique. Le docteur T pense que le rôle de cette technophilie dans la manière de réguler les biotechnologies a pu avoir un rôle important dans le cas des CAR-T :

La spécificité des CAR-T, je crois, c'est plus le fait que sont arrivées dans notre arsenal thérapeutique une innovation technique en biologie. En thérapeutique cellulaire, c'est quand-même assez original. [...] L'originalité des CAR-T, c'est qu'elles ont fait le buzz par l'innovation technologique qu'elles représentent. [...] La situation [dans la pratique de la régulation] change par le fait que vous parlez d'innovation.

Les *CAR-T cells* enthousiasment donc pour ce qu'elles sont, pour la manière dont elles épousent la façon dont les médecins et les biologistes comprennent les maladies et envisagent les thérapeutiques. Nous pourrions peut-être aller jusqu'à dire qu'elles convainquent en partie parce qu'elles flattent la rationalité biomédicale de ces praticien-es et scientifiques. Là est tout l'enjeu de définition du CAR-T en tant que thérapie génique, bien qu'il relève plus d'un rationnel pharmacologique d'immunothérapie comme nous l'avons vu au Chapitre 2.

Cette conception de l'innovation comme intrinsèque à une technique particulière tranche là encore avec la conception qui est instituée au niveau national dans le code de la Sécurité sociale depuis le 24 décembre 2002, pour lequel l'innovation thérapeutique est définie par la valeur thérapeutique du nouveau médicament, appréhendé par son ASMR (I, II ou III) (80). En somme, c'est le mécanisme de fonctionnement des biotechnologies comme les CAR-T qui semble inciter à un régime de preuve spécifique pour les MTI. Il semble que le phénomène à l'œuvre soit celui d'une adhésion à l'idée de progrès par l'innovation thérapeutique biotechnologique, qui inciterait à réguler ces thérapies d'une manière différente. La dimension thérapeutique saisie à travers les notions de bénéfice clinique et d'intérêt de santé publique ne semblent plus être, dans ce cadre, le fondement de la régulation pour l'accès au marché, mais plutôt un attrait pour l'innovation en tant que technique particulière. En conséquence, nous sommes actuellement dans un système où, comme le dit monsieur S, « dès qu'un médicament est fortement financiarisé et marqueté comme quelque chose de potentiellement révolutionnaire, on va donner une AMM ».

L'oncologue américain Vinay Prasad, dans son ouvrage *Malignant* dans lequel il dénonce la structure actuelle de l'industrie et de la régulation comme nuisible pour la santé des gens atteints de cancer, attribue cette prééminence de l'enthousiasme technophile à un engouement médiatique (*hype*) toxique, dont les oncologues devraient se protéger au nom d'une intégrité scientifique (53). Si c'est un conseil sans doute utile à adresser aux praticien·nes (et peut-être aux journalistes) dans le cadre de leur exercice professionnel, cela réduit aussi aux individus et à leur psychologie un phénomène certainement beaucoup plus structurel. Pierre-Benoît Joly nous invite quant à lui à penser le problème dans la grammaire d'un régime technoscientifique de la promesse. Penser séparément le secteur de l'innovation et l'engouement qu'il produit est probablement une erreur qui ne permet pas de comprendre que les deux fonctionnent ensemble. Joly nous dit que les « promesses sont essentielles dans la création technologique car elles permettent aux acteurs de l'innovation de légitimer leurs projets, de mobiliser des ressources et de stabiliser leur environnement » (81). Sans elles, comment est-ce qu'une technologie aussi complexe que les CAR-T — qui combine les savoirs en thérapie génique, cellulaire et immunothérapie, qui ne peut être mise en place qu'à travers un plateau technique très développé, qui dépend d'une étroite coordination des services cliniques, de pharmacie et de biotechnologies dans le public, avec les laboratoires privés — aurait pu voir le jour ? Comment est-ce qu'une telle innovation technique, à défaut d'être thérapeutique, aurait pu survenir sans financements, sans adaptation réglementaire, sans cadres politiques adéquats, etc ? Ce phénomène de promesse technoscientifique est consubstantiel aux méthodes de la nouvelle gestion publique (*new public management*) mises en œuvre par les gouvernements des pays européens et nord-américains depuis les années 1980, dans laquelle les acteurs et actrices des organisations publiques et privées sont constamment incité·es à démontrer les impacts sociaux de leur recherche pour obtenir des crédits, et qui met la recherche et l'innovation au centre des moyens pour résoudre les problèmes de notre société (81).

On comprend mieux l'adoption de critères de jugement de substitution (potentiellement plus favorables pour obtenir des résultats positifs), le fait de considérer les phases II comme « pivot » de la preuve, une vision de la santé publique comme un simple accès aux traitements (qui instaurent une logique de présomption d'efficacité à la place de la nécessité d'une preuve de supériorité), et l'essentialisation des critères d'innovation à un attrait technophile pour la thérapie génique et cellulaire (plutôt qu'à une valeur thérapeutique) si on les repace

dans un régime des promesses technoscientifique. La « *hype* » qu’identifie Prasad est en fait un outil rhétorique essentiel à l’industrie pharmaceutique pour convaincre les autorités de régulation, les praticien·nes et les citoyen·nes et assurer sa survie dans le contexte actuel de nos institutions (40), dont nous sommes toutes et tous à la fois les victimes et les relais.

Les enjeux de justice distributive

Résumons ce que nous avons dit jusque-là. Il ne faut donc pas simplifier la question de l’efficacité thérapeutique à celle de l’AMM, et à son tour à celle d’une autorisation ou d’une interdiction totale d’un traitement. L’évaluation scientifique pratiquée par l’EMA se fait dans un but de régulation marchande. Elle est un des déterminants de l’accès aux innovations thérapeutiques pour la population, mais pas le seul. Comme technologie, le CAR-T est considéré comme innovant, parce qu’il combine des techniques de thérapie génique avec un rationnel pharmacologique d’immunothérapie cellulaire. Il est d’une grande souplesse, ce qui lui permet d’être traduit en plusieurs thérapies en fonction de la maladie traitée. Ces thérapies ont été évaluées sur la base d’essais cliniques de phase II non comparatifs avec comme critère de jugement principal le taux de réponse objective, un *surrogate endpoint* qui permet de substituer des résultats en termes d’espérance de vie par des résultats radiologiques et biologiques. Enfin, la question du moment où nous nous autorisons à valider qu’un traitement expérimental devient efficace peut avoir des conséquences politiques significatives comme celle du non remboursement et entraîner une inégalité dans la prise en charge médicale.

Cependant, si nous parlons « d’inégalité » et non simplement de disparité, d’écart ou de variance, il semble que nous émettons un jugement moral sur son caractère injuste. La réponse à la question « les *CAR-T cells*, des thérapies efficaces ? » a en effet des conséquences sur ce que nous allons politiquement considérer comme relevant de leur juste distribution. C’est ce que nous allons voir dans cette dernière section de la deuxième partie.

En janvier 2022, vingt-sept centres étaient agréés par les laboratoires et leurs ARS respectives pour pratiquer une activité CAR-T. Et encore, tous sont situés dans l’hexagone et ne sont pas nécessairement agréés par les trois industriels, donc pour les trois indications. En revanche, il n’y pas de raison de penser que l’incidence des leucémies, des lymphomes et des myélomes est quant à elle corrélée à la distribution géographique de ces centres. En

outre, les protocoles de soins obligent les patient·es bénéficiaires de CAR-T à résider à proximité de leur hôpital de référence pendant au minimum quatre semaines après la réinjection. Cela entraîne une inégalité d'accès aux soins non négligeable ; encore plus pour les Français·es d'outre mer. Pourtant, les expert·es que nous avons interrogé·es ne sont pas du tout unanimement favorables à une diffusion complète des soins CAR-T sur l'ensemble du territoire français. Cette position est à mettre en lien avec le risque de « morcellisation » ou « parcellisation de l'expertise ». En effet, le traitement par CAR-T est pourvoyeur de nombreux effets indésirables, potentiellement très sévères pouvant mener jusqu'à la réanimation voire la mort. L'expérience des services, par leurs praticien·nes autant que par leur organisation, est un élément majeur de la bonne gestion de ces effets secondaires. Or, au rythme d'un·e patient·e par mois et par centre comme pour Abecma[®], les équipes acquièrent-elles réellement une expertise ? Les patient·es seraient-ils/elles mieux pris en charge par une équipe qui réalise plusieurs fois par semaine le traitement CAR-T toute l'année ? Il est probable que nous soyons ici dans une tension entre le principe de bienfaisance et celui de justice : la dispensation de la meilleure prise en charge se fait au prix d'une relative inaccessibilité.

D'un autre côté, il semble difficile de justifier auprès des citoyen·nes une réduction de leur accès géographique à ces soins. Il semble aussi difficile de retirer auprès des hématologues encore « non expert·es » la possibilité de le devenir en développant cette activité, d'autant plus que la participation d'un service à la prise en charge CAR-T est souvent une manière d'être identifié comme un service de pointe pour obtenir des financements et effectuer des essais cliniques, d'après notre enquêté doctorant en sociologie. Cette crainte d'une expertise de mauvaise qualité n'est dans les faits pas absurde. Nous devons cependant garder à l'esprit le profil des personnes qui formulent cette inquiétude : parisiennes, reconnues au sein de leur profession et travaillant dans un hôpital réputé internationalement pour son hématologie de pointe.

Il est possible qu'en abordant la question uniquement sous l'angle de la justice distributive, nous ne puissions pas nous sortir des difficultés soulevées jusque-là. Les médicaments comme les CAR-T ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché ont une légitimité légale et scientifique (puisque la régulation est fondée sur une évaluation scientifique) à être considérés comme ayant fait la preuve de leur efficacité. C'est parce qu'elles ont acquis ce

statut qu'elles doivent faire partie du *distribuendum* des ressources relevant de la justice. Ce qui est sujet à une distribution juste n'est jamais neutre sur le plan moral. Nous parlons d'ailleurs de la répartition des « biens » et des « charges », les premiers étant explicites en matière d'éthique et les secondes charriant une connotation de jugement nettement négatif. C'est donc bien parce que les CAR-T ont aujourd'hui le statut de thérapie à l'efficacité prouvée qu'il paraît scandaleux à nos enquêté·es que la HAS interdise le remboursement d'Abecma® par l'attribution d'une ASMR V, que la question de l'homogénéité sociale et géographique se pose. Or nous avons vu qu'il existe des arguments épistémologiques et éthiques solides pour critiquer ce régime accéléré de la mise sur le marché.

C'est pour cette raison que nos préoccupations éthiques vis-à-vis des questions d'inégalité et de justice sont indissociables de nos institutions de la preuve. Celles-ci sont le produit de conventions sociales situées historiquement et politiquement, et nous devons rester prudent·es par rapport aux positions trop « réalistes » qui considéreraient que c'est l'objet lui-même qui est intrinsèquement porteur de la preuve de son efficacité, puisque le concept d'efficacité est lui-même une production sociale qui répond à des objectifs sociaux (Chapitre 4). Il y a une prise de position morale dans ce que nous acceptons être une preuve scientifique, et c'est cela qui conditionne le panier des ressources sujet à une distribution juste, peu importe ce que fait « réellement » la ressource en question.

Nous devons donc réfléchir à une forme de justice épistémologique et c'est pour cela que le *discours* sur CAR-T est tout aussi important que les résultats des études. Lorsque j'écris « justice épistémologique », je dissocie intentionnellement du concept d'« injustice épistémique » (82). Bien qu'employé en des termes légèrement différents en fonction des penseurs et penseuses, ce dernier concept charrie souvent d'une manière ou d'une autre l'idée que les connaissances produites sont inadaptées à certaines communautés, voire parfois simplement non produites. L'injustice épistémique peut être résolue par une meilleure inclusion, représentation et l'élargissement des questions de recherche. La justice épistémologique, en revanche, concernerait les principes scientifiques que nous décidons d'adopter. En d'autres termes, sur quelles bases éthiques devrions décider nos vérités ? Dans le cas qui nous intéresse ici, placer les *CAR-T cells* dans la catégorie « efficacité prouvée » au lieu de « expérimental » ou « en développement » signifie, d'une certaine manière, que l'EMA (et avec elle toute la légitimité sociale qu'elle cristallise à travers elle) tient pour « vrai » que ces

thérapies sont « bonnes » — en tout cas suffisamment bonnes pour être commercialisées, c'est-à-dire thérapeutiquement efficaces. La justice épistémologique serait alors la question de la mise en rapport du vrai et du bien.

Parler d'un traitement « prouvé » au lieu d'un traitement « expérimental » ou en « développement » n'est pas qu'une dispute verbale : cela a un effet performatif. Performatif sur la notion de justice distributive et d'organisation des soins, comme nous l'avons vu. Performatif aussi dans l'appropriation des nouveaux traitements par les clinicien·nes. Le CCNE suggérait déjà dans son avis de 1984 que ce n'est pas la preuve qui fait d'un traitement la référence, mais l'appropriation par la pratique. Or, il est très difficile de reculer sur une pratique médicale ancrée. Des études montrent que les changements de recommandations des agences de régulation ne sont pas toujours suivis d'effets, et que l'adoption de nouvelles pratiques en oncologie est plus facile et rapide que l'abandon de celles qui ont été récusées (83). Pour le présent cas, un recul sur l'usage des CAR-T semble désormais difficilement envisageable à court terme, même si les études montraient qu'ils ne sont pas aussi bénéfiques qu'attendus. Il est probable, compte tenu de leur degré de diffusion, que nous trouvions plus acceptable de poursuivre leur développement, changer le domaine de co-stimulation du récepteur CAR, ajuster les indications, etc. C'est d'ailleurs ce qui est en train de se passer avec Kymriah®, qui semble ne pas fonctionner contre les lymphomes B diffus à grandes cellules (mais toujours formellement indiqué) et qui vient d'obtenir une autorisation pour se positionner contre les lymphomes folliculaires. Revenir en arrière semble désormais difficile ; espérons que les CAR-T soient effectivement à la hauteur de la promesse.

Cela ne doit pas nous empêcher de réfléchir en amont à ce que nous voulons, éthiquement, comme régime de la preuve dans le cadre réglementaire. Les évolutions récentes suggèrent largement que ce qui était un régime d'accès précoce pour des raisons médicales ou de santé publique est en train de devenir un régime d'autorisation normal pour les biotechnologies, pour des raisons économiques et technoscientifiques. La qualification des phases II comme « pivot » par les industriels, jusque-là réservée à la phase III qui constituait le point de bascule entre traitement expérimental et traitement prouvé, en est le témoin. Ne pas accepter ce point de pivot et continuer d'affirmer le caractère expérimental d'une thérapeutique contribuerait à ne pas l'installer comme pratique incontestable, ce qui me semble être « épistémologiquement juste ». Cela résoudrait en partie le problème de l'égalité d'accès

aux soins, puisque l'impératif de distribuer un médicament que l'on considère « équivalent » aux précédents se fait beaucoup moins pressant.

La position que je défends ici pourrait apparaître comme l'expression classique d'un paternalisme moral, dans lequel les expert-es décident des « bonnes » thérapies à proposer aux patient-es indépendamment de leur volonté. Dans son ouvrage *Des cobayes et des hommes*, le sociologue et juriste français Philippe Amiel montre que l'organisation juridique actuelle de la recherche biomédicale relève de ce qu'il appelle un « paradoxe de protection hétéronome de l'autonomie ». En somme, qu'il faut contraindre les sujets à être vraiment libres d'accepter de participer à la recherche : un choix de la sécurité contre celui de la liberté. Selon lui, la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, d'inspiration fortement anti-paternaliste et consacrant un principe d'autonomie comme valeur fondamentale d'organisation politique de notre système de santé — d'où vient la notion de *démocratie sanitaire* — entraîne un paradoxe paternaliste entre soin et recherche (62). Les individus sont libres de refuser tous les soins qu'on leur propose, mais pas d'exiger de recevoir tel ou tel traitement expérimental. Amiel propose de sortir de ce paradoxe en proposant un « droit personnel à l'essai ». L'accès à la recherche, juridique et concret, deviendrait alors une prérogative de tout-e citoyen-ne. La question de l'efficacité thérapeutique s'efface-t-elle alors devant un tel droit ?

Je crois au contraire que les constats de Philippe Amiel renforcent encore notre thèse. En effet, si nous considérons les CAR-T comme des traitements n'ayant pas encore fait la preuve de leur efficacité (sauf depuis la phase III concluante de Yescarta® contre le lymphome), alors ils ne relèvent pas d'une juste distribution au nom d'un bénéfice pour les patient-es. En revanche, ils peuvent toujours relever d'une juste distribution des opportunités de participer à la recherche clinique. Nous pouvons tout à fait considérer l'accès à l'expérience comme faisant partie des ressources à distribuer, mais au nom de l'accès lui-même, pas au nom d'un « bien » dont une partie de la population serait privée. Car en effet, accéder à l'essai ne signifie en aucun cas accéder absolument aux *CAR-T cells* s'il s'agit d'un essai contrôlé randomisé. Cette notion de droit personnel à l'essai suggère ainsi de faire en sorte de multiplier les essais cliniques, pas de muter le régime de preuve pour multiplier les AMM.

L'objectif de cette partie plus théorique était de mettre en évidence que ce sur quoi nous nous accordons comme étant constitutif d'une preuve scientifique a une portée morale que nous ne devons pas oublier si nous ne souhaitons pas être systématiquement pris en défaut par nos impératifs de justice distributive. Dans la troisième et dernière partie, nous allons développer un mode de réflexion analogue. Nous verrons en quoi le prix des *CAR-T cells* pose l'épineuse question de la juste allocation des ressources, mais aussi que les prix pratiqués répondent à des modèles de la valeur qu'il serait bon de questionner.

III

LES *CAR-T CELLS*, DES THÉRAPIES COÛTEUSES ?

Éthique de l'allocation des ressources

L'industrie pharmaceutique subit concomitamment aux systèmes de régulation des transformations significatives depuis les années 1980–1990, passant de nombreuses entreprises de taille modeste issues de la chimie à quelques « *big pharma* » en association avec les entreprises de biotechnologies. Selon l'économiste Matthieu Montalban, ces bouleversements sont les conséquences de trois phénomènes (84). Le premier est la systématisation des essais cliniques pour l'obtention des AMM, pierre angulaire de la réglementation du médicament, qui a eu tendance à augmenter le coût de la recherche de façon continue, rendant au passage moins rentables certains marchés de petite taille correspondant à des maladies rares ou au bénéfice/risque difficile à établir par le biais de la méthodologie des essais cliniques. Le deuxième est le développement de la génomique et des biotechnologies, censées permettre une rationalisation de l'innovation grâce aux connaissances en biologie moléculaire, au lieu du screening « à l'aveugle » de nombreuses molécules. Ce mouvement est accompagné d'évolutions réglementaires permettant une brevetabilité plus importante des produits biologiques et des travaux universitaires. Le troisième phénomène est celui de l'adoption de « normes de valeur pour l'actionnaire » : on appelle « financiarisation de l'économie » cette transformation du capitalisme globalisé. L'accumulation du capital, qui dans sa phase industrielle reposait principalement sur la croissance de la production, peut dans une logique financière se faire par la simple circulation de celui-ci dans un marché de produits financiers dont la valeur est régie uniquement par un mécanisme d'offre et de demande. Ce modèle de la valeur encourage un modèle d'économie de la promesse, rentable à court-terme pour les investisseur-ses sans attendre les résultats concrets en termes de production. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, cela incite les grandes entreprises à dégager des profits par le biais de rachat/revente de sociétés de biotechnologies et de brevets.

Les entreprises productrices de CAR-T n'échappent pas à la dynamique de financiarisation de l'économie. Gilead Sciences est une société fondée en 1987 par Michael Riordan aux États-Unis, avec au départ deux millions de dollars de capitaux investis par ses ami-es. Pendant les premières années, aucune des molécules développées par Gilead ne fonctionne hors du laboratoire, mais le modèle d'économie de la promesse permet de continuer à attirer les investisseur-ses. La stratégie de Riordan est de recruter des « grands noms » du milieu politique (Donald Rumsfeld, ancien secrétaire d'État à la défense, George Schultz, secrétaire d'État de Ronald Reagan, etc.), puis du milieu scientifique (notamment John Martin, directeur de la chimie chez la concurrence Bristol-Myers Squibb) afin de faire transférer les brevets vers Gilead. C'est ainsi que l'entreprise se retrouve en quelques années avec plus de trente employés et une propriété intellectuelle très prometteuse, mais aucun produit et aucun profit (85). L'entreprise est donc pensée dès le départ sur un modèle de financiarisation. Le succès médical emblématique de Gilead est à ce jour le ténofovir, un antiviral de référence dans le traitement du sida, et plus récemment, le développement de la PrEP comme médicament de prévention à l'infection au VIH. Les controverses vis-à-vis du modèle de développement de Gilead font grand bruit en 2011, lors du rachat pour 11 milliards de dollars de la start-up Pharmasset, spécialisée dans le traitement de l'hépatite C. Trois ans plus tard, la mise sur le marché du sofosbuvir change radicalement le pronostic des patient-es infecté-es par le virus de l'hépatite C en permettant leur guérison en douze semaines de traitement. Le sofosbuvir est commercialisé pour un montant de 41 000 \$, montant qui fait scandale puisque ne reflétant pas du tout les coûts de production, évalués à 100 \$ (86). Les travaux du Sénat américain montrent que les dépenses de Gilead en marketing excèdent largement celles en recherche et développement pour la commercialisation du sofosbuvir. En tout et pour tout, Gilead aurait fait 25 milliards de dollars de chiffre d'affaires en 2014 et 2015, montant servant davantage à rentabiliser l'achat de Pharmasset que les coûts de R&D estimés à « seulement » 746 millions de dollars (87). Gilead continue toujours sur ce modèle : en août

2017, l'entreprise rachète Kite Pharma quelques mois seulement avant l'autorisation de Yescarta® par la FDA, pour 12 milliards de dollars. Il est aujourd'hui commercialisé au prix de 327 000 € en France²¹.

Celgene a un modèle de développement similaire à Gilead Sciences. Entreprise américaine issue d'une scission de Celanese en 1986, elle est spécialisée dans les traitements de cancers hématologiques. Elle acquiert la société Pharmion en 2007, spécialisée dans les leucémies, pour près de 3 milliards de dollars, et récupère la commercialisation de la thalidomide (dont les ventes ont chuté suite au scandale sanitaire des années 1960) comme médicament anti-myélome multiple, un des principaux succès financiers de la compagnie à ce jour. En 2018, Celgene acquiert Juno Therapeutics pour environ 9 milliards de dollars, entreprise à l'origine du développement d'Abecma® qui obtiendra une AMM deux ans plus tard aussi bien aux États-Unis qu'en Europe (88). Celgene est à son tour rachetée peu de temps après par la géante Bristol-Myers Squibb, entreprise spécialisée dans l'oncologie, pour 74 milliards de dollars. À ce jour les négociations entre le CEPS et l'industriel sont encore en cours, ce qui signifie qu'Abecma® est remboursé au prix de son indemnisation d'autorisation temporaire d'utilisation (c'est-à-dire d'accès précoce pour les patient·es qui ont pu en bénéficier avant l'obtention d'une AMM, cf. Chapitre 6), soit 350 000 €²².

Novartis, du haut de sa troisième place sur le marché mondial avec 54,2 milliards de dollars de chiffre d'affaire et 4,5 % des parts de marché en 2020, est une entreprise incontournable du paysage de l'industrie pharmaceutique (89). Elle suit toutefois un modèle différent de Celgene et Gilead. Contrairement aux deux autres, cette multinationale n'est pas d'origine américaine mais suisse, créée en 1996. Sa politique de développement n'est pas centrée autour d'opérations de fusion/acquisition de start-ups, à l'instar de Gilead avec Kite et de Celgene avec Juno, car l'essentiel de la recherche est internalisée dans ses laboratoires propres, selon monsieur S. Un de ses succès emblématiques est la production du Glivec®, une thérapie ciblée contre la leucémie myéloïde chronique, une maladie précancéreuse du sang pour laquelle un homme de 55 ans n'avait que 3,5 ans d'espérance de vie au diagnostic

²¹ Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000038758420>

²² Ministère des Solidarités et de la Santé – Autorisations temporaires d'utilisation – ATU - Tableau des indemnités maximales (version du 27/09/2021). Disponible sur : <https://solidarites-sante.gouv.fr/ministere/acteurs/instances-rattachees/article/atu-autorisations-temporaires-d-utilisation>

en 1980, contre 27 ans en 2010, soit quasiment l'espérance de vie « normale » (53,65). C'est donc en interne et en collaboration avec l'université de Pennsylvanie que Novartis a développé le Kymriah® pour traiter la LAL et le lymphome, maladies pour lesquelles une première autorisation de mise sur le marché a été accordée par la FDA en 2017. Son prix facial est aujourd'hui négocié à 297 666 € en France, quelle que soit l'indication²³.

Comment répartir les ressources ?

La manière dont nous décidons d'attribuer les ressources dans la société nous met immédiatement face aux principes moraux et politiques que nous voulons défendre en matière de santé. Si l'on prend au sérieux l'adage que « la santé n'a pas de prix », comment peut-on vouloir exercer un quelconque contrôle financier sur les dépenses liées aux médicaments ? Lorsque l'on parle de médecine et de maladie, la question économique est souvent évacuée, jugée insuffisamment noble face à des valeurs que l'on imagine écrasantes comme la santé et la vie. Mais les questions d'argent, qui peuvent apparaître abstraites voire indécentes, sont simplement une manière de représenter la distribution du pouvoir au sein de la société et l'effort collectif que nous consentons à accorder à telle activité plutôt qu'à une autre. En effet, les personnes et les ressources dont nous avons besoin pour nous prodiguer des soins ne sont pas en nombre infini. Dès lors, nous sommes confronté-es à des choix, et dans les choix se révèlent des valeurs. Une tension apparaît de nouveau alors entre notre volonté d'affirmer la valeur inconditionnelle de la personne humaine (relevant de la tradition déontologiste) et celle de viser le bonheur du plus grand nombre (relevant de la tradition utilitariste). Dans son avis 101 *Santé, éthique et argent*, le CCNE met en confrontation ces deux grandes théories morales et la notion divergente du « juste » qu'elles impliquent :

Dans la perspective « égalitariste » (inspirée de E. Kant), est juste l'action qui respecte la dignité de la personne humaine. Le concept de « dignité » désigne une valeur inconditionnelle, à la différence du « prix » qui qualifie une valeur relative à l'usage d'un bien ou à l'utilité d'un service. Dans cette conception égalitariste de la justice (que l'article 2 du code de déontologie médicale français a privilégié), chacun doit être soigné en fonc-

²³ Avis relatif aux prix de spécialités pharmaceutiques publiés en application de l'article L. 162-16-6 du code de la sécurité sociale. Disponible sur : <https://www.legifrance.gouv.fr/jorf/id/JORFTEXT000039668553>

tion de ses besoins, sans égard à ses conditions d'existence, son âge, à sa position hiérarchique ou son degré de rentabilité sociale. Etrangère à l'apparence physique, à la santé psychique et somatique, la dignité a le sens d'une grandeur morale qui impose un devoir d'hospitalité inconditionnel. L'utilitarisme à l'inverse fait valoir l'exigence d'une distribution rationnelle des services de soin en fonction des besoins à l'échelle collective. De ce point de vue, être juste c'est être équitable. Par conséquent, il n'est pas nécessairement conforme au devoir de justice d'investir des sommes d'argent considérables sur un trop petit nombre de cas. (90) [je souligne]

Doit-on alors choisir de rembourser ces thérapies CAR-T ou, mettons, de nouveaux anticorps prometteurs contre la progression de la maladie d'Alzheimer, si l'évaluation en termes d'ASMR est le même ? Sur quels critères doit-on se fonder pour décider ?

En 1977, Weinstein et Stason proposent une application de la théorie de l'utilité en économie de la santé par la construction d'un indicateur agrégeant la quantité et la qualité de vie gagnée (ou anticipée) suite à une décision médico-économique : le *quality-adjusted life year* ou QALY (91). En France, les industriels ont l'obligation depuis la loi de financement de l'Assurance maladie de 2012 de calculer un ratio différentiel coût/résultat (RDCR) pour toute demande de remboursement d'un traitement défini comme innovant auprès de la HAS, censé aussi servir de base à la fixation du prix au moment des négociations avec le CEPS (92). Lorsqu'une nouvelle prise en charge est moins chère et plus efficace que les précédentes, aucune valeur morale ne semble entrer en conflit avec une autre. Mais la structure de formation des prix conduit plutôt à ce que les prises en charges dites innovantes prétendent à plus d'efficacité tout en étant bien plus chères (cf. Chapitre 8). C'est dans cette situation que les décisionnaires sont obligé-es de se positionner sur des principes de justice.

C'est le raisonnement utilitariste qui trouve toute sa place dans le concept de QALY, principalement mobilisé dans les instances de régulation des pays de tradition beverdigienne comme le Royaume-Uni, les Pays-Bas et la Suède. L'espérance de vie moyenne gagnée d'après les études thérapeutiques, conjuguée aux scores de qualité de vie permet de calculer le gain moyen de QALY attendu pour une personne traitée par un médicament particulier. Le prix d'un médicament peut ainsi être ramené aux QALY qu'il est censé permettre de gagner, selon l'analyse de coût-efficacité mesurée en €/QALY. Une valeur de référence est retenue comme pilier de la décision dans les pays qui donne à cet indicateur un poids règle-

mentaire. Au Royaume-Uni, ce seuil était convenu à 30 000 £/QALY, valeur au-delà de laquelle les autorités réglementaires britanniques jugeaient que le médicament n'améliorerait pas assez la vie de leurs citoyen·nes pour justifier ce niveau d'investissement par la collectivité. Mais ces dernières années la valeur de référence a été progressivement repoussée à 300 000 £/QALY pour les thérapies innovantes (93), ce que l'on peut à nouveau interpréter comme un effet du régime des promesses technoscientifique dans lequel se placent actuellement les biotechnologies. En France, le calcul de coût-efficacité n'a pour le moment qu'une valeur indicative car il n'existe pas de seuil au-dessus duquel un nouveau médicament serait systématiquement retoqué. Ainsi la HAS évalue l'efficacité de Yescarta® entre 114 509 et 372 081 €/QALY, montrant bien au passage les incertitudes qui existent encore à propos de l'efficacité réelle et des besoins organisationnels attendant aux CAR-T (94). Pour Kymriah®, la commission conclut qu'elle est même dans l'incapacité de quantifier l'efficacité médico-économique à cause des nombreuses incertitudes, que ce soit dans la LAL ou le lymphome (95,96). Malgré tout, ces deux médicaments ont obtenu une ASMR suffisante pour être inscrits sur la liste des remboursements hospitaliers. Ce n'est pas le cas d'Abecma® dont le coût-efficacité a été évalué à 379 317 €/QALY (18).

Le docteur H nous détaille que c'est « un processus d'accès au marché qui est un peu différent d'autres pays puisqu'on considère que doivent être pris en charge tous les médicaments qui apportent un service médical rendu contrairement à certains pays comme l'Angleterre par exemple, dont l'évaluation est plutôt sur l'efficacité ; c'est-à-dire qu'ils ne prennent pas à n'importe quel coût un petit bénéfice, ils considèrent que ça fait peser trop sur la collectivité par rapport aux bénéfices individuels, ce qu'il n'y a pas trop en France ». Notons d'ailleurs que le SMR et l'ASMR, issus d'une évaluation strictement scientifique et médicale, conditionne par la suite à la fois la fixation du prix mais aussi le taux de remboursement, ce qui signifie que la décision de remboursement par la Sécurité sociale française est prise avant de savoir combien cela va lui coûter.

Mais quelles sont les vertus et vices d'un indicateur comme les QALY ? Premièrement, le geste de quantification est toujours un geste de mise en équivalence. Lorsque l'on compte dans une unité, on suppose que chaque unité est la même. Ainsi, le nombre de QALY gagné sous-entend que toute année de vie supplémentaire a la même valeur indépendamment du contexte social. A-t-on pourtant l'intuition que permettre à un·e enfant de gagner une QALY

grâce au Kymriah® est moralement équivalent et politiquement tout aussi souhaitable que de permettre le même gain à un·e adulte de plus de 70 ans touché·e par un lymphome ? Ou, dans un autre registre, qu'il est juste que la collectivité investisse autant à la prolongation et la qualité de la vie des catégories socioprofessionnelles aisées, dont l'espérance de vie est pourtant déjà supérieure à celle des catégories les plus défavorisées ? Et encore, ces questions interrogent essentiellement l'aspect quantitatif de l'espérance de vie, mais nous pourrions aussi y voir une forme de discrimination validiste à ajuster les années de vie supplémentaires sur la « qualité de vie », qui bien que cela permette de se faire une idée plus précise de l'impact réel global d'un médicament, peut aussi sous-entendre à l'échelle individuelle qu'une vie en situation de handicap, ou de maladie, aurait moins de valeur. Pour le moment, les autorités françaises semblent mettre une distance plus grande entre le raisonnement par efficacité médico-économique et la décision réglementaire de remboursement que leurs voisines outre-manche, mais l'on voit bien que la tension entre une conception déontologiste et utilitariste de la justice que nous avons évoquée est au cœur de ces enjeux de remboursement et d'efficacité médico-économique, et qu'elle est loin d'être résolue.

D'un autre côté, être prêt·e à investir plus dans le remboursement de Kymriah® que dans celui d'Abecma® uniquement au motif que les années de vie gagnées concerneraient des enfants (dans le cas où les deux médicaments permettraient un gain équivalent en espérance et en qualité de vie) revient concrètement à affirmer que toutes les vies n'ont pas la même valeur, ce qui heurte un principe d'égalité qui nous paraît fondamental. Au moins le raisonnement par QALY, bien qu'il paraisse froid et distancié, a un critère uniforme pour mesurer le « sacrifice » demandé à la collectivité en fonction du bénéfice attendu. Mais l'idée que « la santé n'a pas de prix » se heurte aussi à d'autres principes moraux, mêmes déontologistes, si elle pèse trop sur les autres dépenses nécessaires à la santé de la population. De surcroît, cette pratique qui consiste à déterminer une valeur-seuil au-delà de laquelle on ne remboursera pas le médicament donne un pouvoir politique stratégique de négociation des prix dans le bras de fer avec l'industrie pharmaceutique à la recherche du meilleur profit, indépendamment de la discussion éthique. Cela incite tout simplement les industriels à baisser leurs prix et à améliorer leur développement devant la menace d'un marché entier qui pourrait se fermer si leurs médicaments étaient trop chers et pas assez efficaces. Mais encore faut-il pour cela représenter un client important dans le *business model* de l'entreprise. Si c'est

peut-être le cas pour des États riches comme le Royaume-Uni, ce bras de fer semble perdu d'avance pour la plupart des pays du Sud.

On est donc face à de sérieuses difficultés lorsque nous devons décider sur quels critères rembourser les thérapies par CAR-T. La France a pour le moment choisi de réaliser une étude médico-économique systématique pour les MTI, mais sans pouvoir de contrainte. En Angleterre où l'indicateur d'efficacité médico-économique est utilisé pour réguler, les seuils initialement fixés ont en réalité largement explosé depuis quelques années face à l'inflation des prix du marché pharmaceutique. Politiquement, il est très difficile de défendre un refus délibéré de fournir à sa population un nouveau médicament (*a fortiori* si les preuves de son efficacité sont attestées) pour des motifs financiers. Sommes-nous alors condamnés à augmenter toujours plus nos dépenses médicamenteuses avec les progrès de la technique ? Si la question de la pertinence des QALY est crucial au niveau de la régulation, je pense que s'en tenir à celle-ci dans une perspective éthique risque non seulement de s'avérer stérile, mais évite surtout le problème réel. La question de savoir si l'on paie n'arrive qu'en aval d'une situation de fait, dans laquelle ces thérapies coûtent ce qu'elles coûtent. Mais pourquoi leur prix est-il si élevé ? Nous allons discuter dans le chapitre suivant des présupposés politiques et moraux qu'il y a dans le modèle de la valeur que nous acceptons actuellement.

CHAPITRE 8

Le modèle de valeur

Pourquoi les *CAR-T cells* sont-elles commercialisées à plusieurs centaines de milliers d'euros ? Est-ce le reflet de coûts de production et d'investissements sur le long terme considérables et d'une technologie de pointe qui n'aurait pas vu le jour sans mettre de telles sommes en jeu ? Nous allons voir dans ce chapitre dans quelle mesure le montant actuel des médicaments sur le marché relève de choix politiques reflétant un véritable « modèle de la valeur » et non une caractéristique intrinsèque de la technologie qui leur est sous-jacente.

Entre intérêt public et intérêts privés

La structure financiarisée de l'industrie pharmaceutique tend à favoriser les entreprises déjà très développées plutôt que les petites entreprises qui n'ont pas la capacité de financement des essais cliniques et un retour sur investissement moins bon sur la production à grande échelle. Ainsi quelques « big pharma » captent l'ensemble des innovations du secteur privé par le biais des fusions/acquisitions et du commerce de la propriété intellectuelle. Mais cette captation ne se fait pas uniquement à l'échelle de la compétition d'acteurs et d'actrices privées, elle concerne aussi les relations public–privé.

Il me semble légitime de se demander s'il n'y a pas une forme d'appropriation lucrative des savoirs produits dans le secteur public au profit de l'industrie privée. La technologie CAR-T en est un très bon exemple. Si la mise au point du récepteur CAR et de ses domaines de stimulation est le résultat du développement de firmes privées, le concept de la thérapie CAR-T est le fruit d'un ensemble de pratiques et de savoirs qui proviennent du domaine public. Nous avons vu dès le Chapitre 1 que les deux équipes auxquelles on pouvait rattacher la genèse de l'idée et des premières réalisations des CAR-T étaient celle de Steve Rosenberg au National Cancer Institute et celle de Zelig Eshhar à l'institut Weizmann des sciences. C'est sur la base des travaux réalisés dans cette agence fédérale états-unienne et cette université publique israélienne que la deuxième génération de CAR a pu voir le jour au sein de la fon-

dation MSK, actant un premier transfert de la sphère publique à la sphère privée. Les mélanges et interconnexions se poursuivent avec la troisième génération de CAR-T, lorsque Rosenberg rejoint Juno Therapeutics et que Novartis développe son médicament conjointement avec l'Université de Pennsylvanie. Tout ceci pose la question de la légitimité de la propriété intellectuelle sur les technologies CAR-T, même sans remettre en cause le concept de propriété intellectuelle sur des savoirs d'intérêt collectif comme ceux-ci. Le brevet est le dispositif par excellence qui permet l'appropriation et l'exploitation d'une invention par une personne morale. Quelle est donc la légitimité de cette appropriation par des organisations à but lucratif, alors même que les avancées clés initiales de mise au point de cette technologie ont été réalisées dans des organismes publics états-unien et israélien ne répondant pas à cette logique de marché ?

Ainsi l'on peut se demander si les dépenses de santé des États pour se procurer Kymriah®, Abecma® et Yescarta® ne sont pas une forme de rachat de ce qui a été produit par eux-mêmes à l'origine, puis cédé. Sans compter le fait que même certains organismes privés, comme des universités ou des instituts, bénéficient largement de financements publics par des mécanismes de subvention. À ce propos, le CCNE reprend dans son avis de 2020 les constatations de la Ligue contre le cancer :

*selon Novartis, l'entreprise aurait dépensé plus d'un milliard de dollars pour amener le Kymriah® sur le marché, mais qu'en est-il des investissements en recherche publique ? Selon l'association Patients for affordable drugs, l'Institut Américain pour la Santé (National Institute of Health), à lui seul, aurait investi plus de 200 millions de dollars dans le développement de cette nouvelle technologie de santé. Ce financement public assumé par les citoyens est-il pris en compte dans le coût de la recherche, et dans la définition de prix ? Les médicaments ne seraient-ils pas payés deux fois, par le soutien à la recherche d'abord, et lorsqu'ils sont sur le marché et prescrits aux personnes malades ensuite ? (93)
[je souligne]*

De manière générale, il semble que l'on puisse attribuer jusqu'à 80 % des coûts de la recherche fondamentale à des financements publics (36,97). En France, cela représenterait en 2017 un montant de 4,66 milliards d'euros de dépenses publiques pour la recherche qui ont servi à produire des connaissances ensuite exploitées par les industriels (93). Le déséquilibre entre public et privé semble d'autant plus important qu'il s'accompagne de profits-records

pour les entreprises de l'industrie pharmaceutique. En 2017, le top 10 de l'industrie pharmaceutique réalisait un bénéfice de près de 60 milliards d'euros, montant équivalent aux dividendes perçus par les actionnaires la même année (98). Ces bénéfices et ces dividendes n'ont rien d'exceptionnel, car depuis 1999, 90 % des plus de 1000 milliards de dollars des bénéfices de ces géantes de l'industrie pharmaceutique ont été reversés aux actionnaires (93). Si l'investissement est public mais que le retour sur investissement est privé, par quelle prise de risque peut-on justifier l'enrichissement de ces acteurs et actrices ?

Cette organisation de l'industrie pharmaceutique et son évolution depuis les années 1980 n'a rien d'une crise ou d'une anomalie, mais apparaît comme le fonctionnement normal d'une organisation néolibérale dans une économie capitaliste. Pour l'historien australien Nicolas Rasmussen, la structure de notre innovation scientifique et thérapeutique est voulue par ce type de politique. « Puisque une politique nationale néolibérale vise à produire des biens publics par la recherche de profits privés, dans le domaine scientifique, elle encourage l'investissement dans la recherche et les institutions financées par des fonds publics en autorisant la propriété privée des résultats de cette recherche » (99)²⁴ [je traduis]. Seulement, cette organisation actuelle de la recherche, trouvant ses racines dans la poussée politique, culturelle et économique accompagnant la présidence de Ronald Reagan aux États-Unis que le politologue Sheldon Krinsky qualifiait de « néo-conservatrice » (100), justifie la casse de la frontière classique entre université et industrie pour adapter la science aux service des intérêts privés plutôt que publics . C'est exactement ce que l'on constate à propos du développement des CAR-T, pour lesquels l'alliance entre Novartis et l'Université de Pennsylvanie détient un record de brevets dans le domaine. Certes, les universités sont des actrices privées aux États-Unis, contrairement à la France, mais ces établissements scolaires ont perçu en 2018 près de 150 milliards de dollars de revenus en provenance du gouvernement fédéral (101). En France, la frontière entre universités et industrie ne semble pas abattue mais encouragée. Au sein de l'hôpital Saint-Louis, où nous avons mené notre enquête, le centre MEARY est un « intégrateur industriel » financé pour permettre la recherche académique et l'accueil de start-up. L'objectif affiché est le développement de partenariats public-privé

²⁴ p. 4 : « As neoliberal state policy aims to produce public goods through private profit seeking, in science it encourages investment in publicly funded research and institutions by allowing private ownership of research outcomes. »

sous la houlette de l'Office du transfert de technologie des partenariats industriels de l'AP-HP (102). Nous retrouvons ici l'idée d'un « transfert de technologie » entre une recherche fondamentale majoritairement effectuée de manière académique et une recherche appliquée et un développement industriel réalisée par des structures privées, caractéristique de cette organisation néolibérale de l'économie. Ainsi, l'un de nos enquêtés hématologue qui travaille sur le développement d'un CAR académique dans cette structure nous indique que les investissements publics sont limités aux phases précliniques et que l'association avec l'industrie devient impératif dès les budgets de phase I :

On a fait les preuves précliniques de démonstration d'efficacité mais... on est très contrarié par la situation en France qui n'autorise pas vraiment ce genre de développement bien qu'ayant compris les enjeux financiers. Parce que les calculs sont très vite faits : on est à 400 000 € en CAR-T commercial, on est plus dans 80 000 – 100 000 € en CAR-T académique. [...] Alors qu'au début c'est universitaire et que ça a été vendu à l'industrie.

Cette organisation alimente efficacement une économie de la promesse. Les investissements publics dans la technologie étaient de 200 millions de dollars aux Etats-Unis lorsque les promesses des CAR-T étaient encore incertaines. Puis, lorsque la perspective d'une commercialisation profitable s'est dessinée, l'industrie financiarisée a pris le relai des investissements, davantage axés sur le marketing que sur le développement. Au cours du développement de Kymriah®, le coût maximal de production, lorsque ce n'était encore que des petits laboratoires et que les effets d'échelle ne permettaient pas encore de réduire les coûts, était estimé à 20 000 \$ (53).

Initiative privée et compétition : le prétendu moteur de l'innovation

La logique de profit semble donc provoquer une inflation des coûts très importante qui pourrait, théoriquement, être évitée par un développement public des médicaments. Mais en disant cela, on suppose qu'un euro investi dans une organisation produit toujours les mêmes résultats, peu importe qu'elle soit publique ou privée. Or l'efficacité et les objectifs ne sont pas nécessairement les mêmes. Le sens d'une institution comme l'État n'est pas intrinsèquement la recherche du profit mais plutôt des notions comme le « bien commun » ou « l'intérêt général », même s'il peut instituer que tous ces intérêts sont alignés. Dès lors, la

pratique de prix élevés, plus élevés que les coûts, peut se justifier tant qu'ils incitent les acteur·rices privé·es à se lancer nombreux·ses dans la production de nouveaux remèdes utiles pour la santé de toutes et tous, ce qu'une institution non soumise à la concurrence, non menacée de disparition pour des causes financières, ne saurait pas mener.

Le développement de thérapies basées sur des savoirs biologiques très précis permet de prétendre à une efficacité clinique sur des bases théoriques et d'accéder au marché plus rapidement, de s'imposer dans les esprits comme étant l'avenir de la thérapeutique en promouvant une technologie de pointe, et donc de justifier un prix très élevé pour encourager à persister dans cette voie. Cette incitation à l'innovation sans la certitude d'un progrès thérapeutique, l'oncologue Vinay Prasad nous invite à la prendre avec la plus extrême précaution (53). Il nous donne quelques exemples emblématiques de cette dérive. L'olaratumab est un anticorps monoclonal développé pour traiter les sarcomes des tissus mous. Il est mis sur le marché après des essais cliniques de phase II seulement, mais retiré seulement deux ans plus tard après une phase III comparative non concluante. Dans cet intervalle, le chiffre d'affaires de l'entreprise le commercialisant s'élève à 500 millions de dollars. L'atezolizumab est un autre exemple d'anticorps monoclonal symptomatique de cette structure économique. Il est approuvé pour lutter contre les cancers de la vessie dans un petit essai thérapeutique mono-bras qui trouve près de 15 % de réponses objectives. Cependant là encore, l'efficacité clinique n'étant pas l'activité évaluée biologiquement et radiologiquement, l'essai randomisé qui suivit en 2017 ne trouva pas de bénéfice sur la survie. Pourtant, en 2020, l'atezolizumab était toujours sur le marché, et donc contribuait toujours aux profits de l'industriel ayant obtenu l'AMM. Aujourd'hui Kymriah® est toujours autorisé comme traitement des lymphomes B diffus à grandes cellules malgré l'étude de phase III qui conclut à sa non supériorité en deuxième ligne face à la chimiothérapie avec autogreffe, même si dans ce cas, l'existence de Yescarta® pourrait conduire à son abandon par les clinicien·nes sans qu'il y ait besoin de régulation institutionnelle. Et encore, nous pouvons faire ce type de constatations lorsqu'il y a effectivement des essais comparatifs post-marketing. Or la faisabilité de ces essais post-marketing est un sujet qui divise les régulateurs et les industriels : « on a reçu hier ou avant-hier des gros laboratoires qui nous ont dit qu'ils étaient désolés, qu'ils ne pouvaient pas mettre en place les études qu'on leur avait demandées, pour des raisons qu'ils considéraient comme valables et que nous considérons comme non valables », nous signale un membre de la commission de la transparence de la HAS.

L'argument de défense des prix élevés comme incitation à l'innovation n'est donc pas très convaincant. L'expérience de pensée de Vinay Prasad dans *Malignant* est éclairante de ce point de vue. Il nous dit que le coût moyen de développement d'un essai de phase III pour un industriel est de 22 millions de dollars, ce qui est en effet un budget conséquent qu'une petite ou moyenne entreprise peut difficilement se permettre. Mais il nous indique également que les bénéfices moyens tirés de la commercialisation d'un anti-cancéreux sont de 10 milliards d'euros, pour toutes les raisons que nous avons évoquées, au premier rang desquelles prix élevés et inertie à décider du retrait. Alors, si un industriel décide de tester au hasard 100 substances parfaitement inertes par un essai clinique avec le risque α conventionnel de 5 %, alors les chercheurs concluront probablement à une efficacité significative pour 5 substances bien que les résultats soient seulement dus à une actualisation peu probable des mêmes causes (cf. Chapitre 4 sur la méthodologie de recherche biomédicale). Si les autorités n'exigent qu'un essai clinique concluant, et *a fortiori* si la distribution est jugée en fonction des hypothèses théoriques des développeur·ses comme en phase II et non de l'observation d'un groupe de référence comme en phase III, alors ces 5 substances seront autorisées à être commercialisées. Les 100 essais cliniques auront coûté 2,2 milliards de dollars mais les bénéfices des 5 substances commercialisées auront rapporté 50 milliards, ce qui selon Prasad laisse un bénéfice net de 47,8 milliards de dollars à l'industriel²⁵. Cela montre comment une pratique de prix élevés peut s'appuyer sur les standards de la preuve statistique en recherche clinique pour transformer une incitation à l'innovation en une incitation à l'absence de progrès.

Et en effet, l'inflation des prix des médicaments, en particulier des biotechnologies, depuis le début des années 2000 ne semble pas du tout corrélé à des résultats positifs en termes de progrès thérapeutiques. Une méta-analyse des essais cliniques entre 2002 et 2014 trouve que les nouveaux médicaments de lutte contre les cancers solides approuvés par la FDA ont permis un gain de survie de seulement deux mois (56). La Haute autorité de santé,

²⁵ Notons tout de même une erreur dans la démonstration de Prasad, qui n'invalidera cependant pas sa conclusion. Le risque de première espèce est de conclure à une différence significative alors qu'il n'y en a pas, mais différence n'est pas synonyme de supériorité. En réalité, si toutes les fluctuations sont dues au hasard, dans 2,5 % des cas, la distribution donnera l'impression que le traitement à l'essai est meilleur que notre référence, mais dans 2,5 % des cas elle suggérera qu'il est moins bon. Ce n'est donc pas 5 % des essais cliniques testant des substances inertes qui concluraient à tort à une efficacité supérieure en l'état actuel des conventions, mais 2,5 %. Le bénéfice net de l'industriel serait donc de 22,8 milliards de dollars, un bénéfice toujours très conséquent et incitatif mais tout de même d'un montant largement inférieur à ce que Prasad avait conclu.

dans son rapport d'activité de l'année 2015, fait le constat que moins de 5 % des nouveaux médicaments évalués entre 2005 et 2015 ont eu des résultats suffisamment convaincants pour leur octroyer une ASMR I (majeure) tandis que 40 % d'entre eux ont eu une ASMR V (inexistante) (103). Les vertus d'efficacité et d'efficience que l'on attribue à l'industrie privée et à une concurrence de marché pour justifier son monopole sont donc très contestables.

Valeur thérapeutique, valeur marchande, valeur monétaire

Les méthodes de fixation des prix pour les produits de santé ont une longue histoire en France qui montre que les montants que l'on accorde aux médicaments sont le fruit de choix idéologiques qui varient en fonction des objectifs politiques. D'abord, la loi n°48-1289 du 18 août 1948 adopte un mécanisme « cadre de prix » qui définit le prix des produits de santé en fonction de leur coût total de production (incluant développement, recherche, commercialisation, etc.) (80). Nous ne sommes aujourd'hui plus dans ce régime, puisque nous avons déjà vu qu'au plus cher de son développement, Kymriah® aurait coûté 20 000 € à Novartis qui le commercialise pourtant aujourd'hui à 327 000 € (53), et que selon nos enquêtés, la production d'un CAR-T académique coûterait entre 15 000 et 80 000 € aux finances publiques. En effet, ce mécanisme est abandonné après deux décennies parce qu'il ne constitue pas une incitation auprès des laboratoires à acheter leurs matières premières au meilleur prix ou à accroître leur productivité. Il est vrai qu'en faisant refléter le coût de production dans le prix du produit final, les industriels peuvent vendre plus cher leur produit s'ils ont acheté les constituants trop chers par rapport au prix du marché, et seraient obligés de le vendre moins cher s'ils arrivaient à en produire autant et d'aussi bonne qualité avec moins de moyens, diminuant leurs profits. C'est pour cette raison que le mécanisme de détermination du prix bascule des coûts de production à la valeur thérapeutique en 1967 (80). Voilà ce qui justifie que Gilead, bien que la firme n'ait pas développé elle-même le sofosbuvir, et que la production de celui-ci s'élève à 100 \$ seulement, ait pu négocier un prix de 41 000 € pour douze semaines de traitement (86) : la valeur thérapeutique de ce médicament est très importante car elle a radicalement changé le pronostic des patient·es avec une hépatite C chronique. Importante certes, mais la valeur de sauver des vies humaines peut nous sembler inestimable, alors comment la quantifier ?

Selon nos enquêtés, la valeur monétaire d'un produit de santé est estimée à partir du « coût évité » à la société. En d'autres termes, le médicament vaut l'ensemble de ce qui aurait dû être dépensé par les finances publiques (hospitalisations, soins, arrêts maladie, etc.) s'il n'existait pas et qu'on devait se passer du bénéfice clinique qu'il apporte. « Le problème du modèle de la valeur, c'est que c'est un modèle qui permet d'entretenir autour de l'innovation thérapeutique une dynamique extrêmement inflationniste », nous dit notre enquêté doctorant en sociologie.

Nous allons reprendre ici l'exemple qu'il a utilisé pour illustrer ses propos. L'amyotrophie spinale est une maladie neurologique infantile qui se traduit par une faiblesse musculaire généralisée, y compris au niveau des muscles respiratoires, pouvant se traduire par un décès en quelques années après le diagnostic en l'absence de traitement pour les formes les plus sévères. Cette maladie est due dans la large majorité des cas à une anomalie sur un gène baptisé SMN1. Alors que les options thérapeutiques avaient toujours été très limitées, l'innovation en thérapie génique et ingénierie nucléotidique a permis l'arrivée de plusieurs traitements ces dernières années contre l'amyotrophie spinale. En 2017, la compagnie Biogen obtient une AMM en Europe pour le nusinersen (Spinraza®), un oligonucléotide de synthèse qui permet de pallier le déficit de protéine SMN dans les cellules nerveuses par l'activation d'un autre gène similaire au SMN1 mais fonctionnel. Permettant d'éviter des parcours de médicalisation lourds en augmentant l'espérance de vie en bonne santé des enfants, Biogen réussit à obtenir un prix de 150 000 € par an et par enfant. Trois années plus tard, en 2020, la société Novartis obtient une AMM dans la même indication, cette fois pour un médicament de thérapie génique qui remplace le gène défectueux SMN1 par un gène fonctionnel, avec une technologie similaire à la production du Kymriah® mais directement *in vivo*. L'onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) est donc une thérapie en une injection unique, contrairement au Spinraza® qu'il faut régulièrement administrer. Ainsi, Novartis a pu justifier que Zolgensma® évitait le coût dû au Spinraza® et avait à ce titre une valeur de thérapeutique de 2 millions d'euros, en faisant le médicament le plus cher du monde. Voilà en quoi le modèle de la valeur est « inflationniste ». Il ne permet structurellement pas d'allier progrès thérapeutique et baisse de la charge du financement des médicaments.

Ce modèle de la valeur est parfaitement compatible avec le modèle économique capitaliste de l'industrie pharmaceutique qui place la recherche de profits comme l'un des moteurs

de ses actions et qui conditionne sa pérennité. Nous avons d'ailleurs déjà vu que les bénéfices étaient considérables et croissants en particulier dans le secteur des biotechnologies. Cependant, un modèle de la valeur basé sur une négociation entre offre et demande plutôt qu'un reflet de coûts de production n'entraîne pas seulement une inflation des prix pour les finances publiques, mais aussi une inflation des coûts pour l'industrie privée elle-même. Comment pouvons-nous dire que le sofosbuvir coûte 100 \$ à produire ? Ce montant est lui-même le reflet d'un mécanisme de fixation des prix, car aucune valeur monétaire n'est inscrite dans le réel. Or aujourd'hui, la grande complexité des biotechnologies fait que les industriels sont tous interdépendants, aussi bien en termes de propriété intellectuelle, par l'achat et la vente de brevets et de licences d'exploitations, qu'en termes de propriété matérielle. Madame B, ingénieure en biotechnologie dans une entreprise privée, souligne à propos de l'interdépendance de la propriété intellectuelle que « les brevets, les agences vont essayer de te les réduire au maximum parce qu'ils veulent que ça crée de l'invention et des échanges mais ils ne veulent pas qu'il y ait quelqu'un qui crée un monopole ». Car dès lors que les brevets sont au cœur d'une économie de la promesse et se monnayent chers, ils peuvent être par eux-mêmes la stratégie commerciale d'une compagnie pharmaceutique, à l'instar de la manière dont Michael Riordan a lancé Gilead Sciences, et ainsi contribuer à l'inflation. Quant au sujet de l'interdépendance matérielle, elle fait la différence entre l'ancien modèle de production, essentiellement fondé sur des savoirs chimiques, qui pouvait plus facilement se faire intégralement au sein des laboratoires de l'entreprise, et le nouveau modèle des biotechnologies où chacune a besoin de matériaux de base « compliqués » et « très chers » à produire. C'est en particulier le cas du vecteur viral qui sert à reprogrammer le génome des lymphocytes T avec le gène CAR pour Kymriah[®], Abecma[®] et Yescarta[®] :

Enquêteur : Et donc, ce n'est souvent pas les entreprises elles-mêmes qui les produisent ? Elles achètent ?

Madame B : Au départ ouais, mais maintenant, vu que ça devient une grosse problématique, vu que les entreprises ont les moyens d'avoir leur propre site de production, elles le font.

Enquêteur : Et pourquoi ça coûte très cher ?

Madame B : Je ne sais pas. C'est comme si tu produisais un médicament. C'est aussi compliqué en fait. Mais c'est un médicament que tu vas utiliser pour produire l'autre

médicament. C'est compliqué, t'as des normes à respecter, des GMP²⁶ et tout, donc c'est cher.

On voit à travers ces échanges que le modèle de la valeur dans l'industrie pharmaceutique ne peut plus être pensé isolément du modèle de la valeur dans le reste de l'économie des biotechnologies. Si les médicaments de thérapie innovante coûtent cher aux collectivités publiques, c'est aussi parce qu'ils coûtent cher à l'industrie pharmaceutique qui doit se fournir auprès de l'industrie biotechnologique. Ce qui fait d'ailleurs que selon madame B, il existe un mouvement d'internalisation de la production de la part des entreprises suffisamment grandes pour tenter de se préserver au maximum de l'inflation liée au caractère marchand des échanges. Pourquoi le vecteur viral est-il si cher ? Nous ne pouvons pas répondre à cette question ici. Selon notre enquêtée, c'est parce que ce sont « des productions qui sont assez longues et compliquées », que « ça prend du temps » et « qu'ils ne font pas beaucoup de marge là-dessus ». En même temps, elle dit aussi que « n'importe qui peut les produire, mais il n'y a pas beaucoup de gens qui ont le savoir-faire pour le faire » et que « les gens que t'emploies dedans sont très chers à payer ».

On voit donc bien comme le choix politique de laisser la production pharmaceutique à une division du travail par des acteur·rices privé·es qui cherchent à réaliser des bénéfices grâce à un modèle de la valeur inflationniste entre en collision avec la mission de service public de permettre un accès aux meilleurs soins pour toutes et tous. Car en effet, pour contrecarrer le phénomène d'augmentation des coûts en matières premières, les industriels privés peuvent toujours augmenter leur prix de vente pour maintenir leurs profits ; c'est d'ailleurs ce qu'ils font. En revanche, en bout de chaîne, les personnes malades, par le biais de leur assurance étatisée en France, sont en position de « consommatrices » et n'ont aucune possibilité d'ajustement par le profit, et les bénéfices pour leur santé sont de plus en plus coûteux. Les économistes de la santé Jean-Paul Domin et Philippe Batifoulier soulignent l'incapacité de ce modèle à répondre à des objectifs de santé publique :

Le médicament serait donc rentable pour les budgets publics en vertu d'un calcul coût bénéfice intemporel. Or, hier, les laboratoires n'ont jamais fait payer les médicaments contre la tuberculose au prix des semaines de sanatorium évitées sinon la tuberculose

²⁶ *Good Manufacturing Practice*. Il s'agit des normes qualité imposées aux industriels par les autorités régulatrices avant toute commercialisation.

serait encore largement présente. Le nouveau modèle d'affaire de l'industrie pharmaceutique [...] consiste à faire payer l'airbag au prix de l'accident de voiture évité, selon l'image diffusée par l'association Médecins du Monde (86).

Et en effet, il serait probablement dans l'intérêt général d'améliorer la santé des gens tout en réduisant les coûts. Ces dépenses publiques sont après tout une cristallisation de la valeur du travail (dans une perspective marxiste) ou de la richesse produite entre autres par le travail (dans une perspective capitaliste) des membres de la société pour y arriver. Allouer de tels montants au financement de médicaments n'est pas qu'une histoire d'argent, c'est une manière de valoriser certaines activités plutôt que d'autres et de distribuer le pouvoir à certaines acteur·rices plutôt que d'autres. Or la mise en commun de la valeur produite par les individus, fondement d'un système de santé socialisé, pourrait bien atteindre ses limites si elle doit prendre une part toujours plus importante pour satisfaire des intérêts privés. Ainsi en Belgique, un traitement de la mucoviscidose par thérapie génique a fini par être déremboursé à cause de son tarif de 500 000 € par personne et par an, au prix d'une interruption de traitement pour deux enfants (93). En dehors de l'Europe, Novartis organise des tirages au sort pour offrir des doses de Zolgensma® aux enfants de pays pauvres qui n'ont pas une force de frappe économique suffisante pour se procurer la thérapie à hauteur des prétentions commerciales de l'entreprise (93). Jusqu'à quel point faut-il accepter cette inflation ? À quel moment cette structure économique de l'innovation devient-elle plus préjudiciable pour la santé des populations que bénéfique ? Doit-on répartir la valeur d'une autre manière, peut-être au risque de ne pas prolonger la vie de personnes pour lesquelles une innovation thérapeutique existe ? Des questions de ce type ont aussi émergé en France et interrogent les clinicien·nes comme le docteur L :

Quand on voit le prix du médicament, le salaire d'une infirmière et le prix d'une hospitalisation pour CAR-T, même si l'Assurance maladie alloue une prime de 15 000 € pour un séjour CAR-T en plus du tarif de la T2A, c'est un peu questionnant de voir des infirmières aussi peu payées manipuler des médicaments aussi chers.

De quelle manière Novartis et Gilead ont-elles réussi à négocier des prix de 297 666 € et 327 000 € pour leurs thérapies CAR-T respectives ? La base de notre problème est que nous ne le savons pas vraiment. Toutes les négociations entre le CEPS et les industriels sont soumises au secret des affaires. Ainsi le docteur H, pourtant expert pour la HAS et donc lui-

même partie intégrante d'une institution détentrice d'un pouvoir réglementaire, s'en inquiète :

À vrai dire, je ne sais pas très bien comment ça se passe. Ils se donnent rendez-vous autour d'une table comme ça en disant « bon alors, tu veux combien » ? Parce que c'est vrai que dans une économie entièrement libérale, on le voit, les prix qui sont obtenus aux États-Unis sont des prix libres. Le mec dit « voilà, c'est 50 000 ». Et ça a été assez bien montré — notamment une étude récente qui a regardé le bénéfice apporté et les prix revendiqués — il y a vraiment une augmentation des prix des médicaments par rapport au bénéfice marginal. Votre dernier mois de vie coûte de plus en plus cher. Ce qui est assez logique puisque le marché de la santé n'est pas un marché. Moi si je rencontre quelqu'un et que je lui demande de me donner tout ce qu'il a pour guérir, la plupart des gens... c'est complètement disproportionné ! Ce n'est pas comme acheter un téléphone. Donc il y a besoin de régulation, c'est évident.

Théoriquement en France, le prix n'est pas entièrement libre mais conditionné par un certain nombre de dispositifs de régulation. Nous l'avons vu, le premier d'entre eux concerne l'ASMR octroyée à l'issue de l'évaluation scientifique de la HAS qui doit servir de base aux négociations. Si l'ASMR est inexistante (niveau V), alors l'industriel ne peut en principe pas réclamer un prix au-dessus du médicament déjà sur le marché dans la même indication et avec la même performance. Réciproquement, si l'amélioration du service médical rendu est admise, alors le CEPS doit garantir au minimum le prix du médicament sur le marché aux performances thérapeutiques moins bonnes. Nous retombons dans le caractère inflationniste de ce modèle.

Mais si ce dispositif de régulation est réellement appliqué, une chose paraît anormale : pourquoi le Kymriah® a-t-il une valeur marchande unique, fixée à 297 666 €, alors qu'il est indiqué dans deux maladies différentes, avec des résultats d'efficacité différents, et qu'il a obtenu, à l'issue de deux évaluations distinctes de la part de la HAS, des notes différentes à l'ASMR ? Le fonctionnement opaque du CEPS ne peut que nous permettre de conjecturer. Au plus simple, le pouvoir régulateur de l'ASMR n'est peut-être pas respecté au moment des négociations. S'il l'est en revanche, une explication peut éventuellement être trouvée dans la distinction entre prix facial et prix réel. Le prix rendu public, celui sur lequel nous réfléchissons ici, est le prix dit « facial ». Toutefois, il ne reflète peut-être pas le prix réellement payé par l'Assurance maladie aux industriels pour obtenir le Kymriah®. Le CEPS négocie en effet

également des « remises secrètes » confidentielles sous forme de conventions : partage de risque, accords prix/volume, clauses de plafonnement, remise à la première boîte, clauses de coût de traitement journalier, etc. (93). Peut-être qu'au regard de l'efficacité différentielle de Kymriah® contre la LAL et contre le lymphome, les montants des remises négociés reflètent plus fidèlement les ASMR octroyés. Mais pour les MTI, un second mécanisme de régulation des prix s'ajoute, cette fois à l'échelle de l'UE : il s'agit de la garantie de prix européen. Ce dispositif impose une mise en cohérence des prix français avec les prix espagnols, anglais, allemands et italiens lorsque l'ASMR est supérieur à III. Ainsi, les industriels ont intérêt à faire en sorte d'obtenir un prix facial le plus élevé possible en France, quitte à concéder des remises plus grandes, puisque c'est ce prix qui sert de base aux négociations avec les autres pays d'Europe de l'Ouest, et réciproquement. En outre, l'industriel connaît le prix réel dans les autres pays mais pas le CEPS à cause du secret des affaires. Et pour l'industrie de manière générale, puisque c'est le prix du médicament précédent qui sert de base pour les négociations (à la hausse s'il est supérieur, à la baisse s'il est équivalent), cela crée une situation de rente par la reconduction systématique de prix faciaux élevés (104).

Le phénomène de centralisation de la valeur

Les prix des CAR-T sont donc régulés avec peu de transparence et ne reflètent semble-t-il pas les coûts de production, bien que ceux-ci soient aussi très difficiles à quantifier. Il est envisageable qu'une autre organisation économique de notre industrie pourrait proposer les mêmes produits pour moins cher. Mais ce n'est pas parce que ça pourrait être moins cher que c'est forcément plus juste. Après tout, n'est-ce pas défendable moralement et politiquement que de décider que la valeur d'un médicament est précisément celle qu'une collectivité est prête à payer ? Il y a deux objections philosophiques majeures à ce modèle de la valeur qui semblent ressortir de nos entretiens.

La première concerne le caractère biologique des médicaments que sont les CAR-T. Je ne redévelopperai pas ici ce que nous avons déjà vu dans la première partie de ce travail. Je rappellerai simplement que plusieurs de nos enquêtés ont émis la crainte que cette appropriation lucrative des cellules des patient-es de la part des industriels puisse s'apparenter à une marchandisation du vivant. Cela renvoie à tout un ensemble de représentation sur l'identité de soi et le rapport à la cellule et à la génétique. Que les cellules CAR-T soient des

médicaments et puisse justifier d'une exploitation lucrative peut ou non apparaître immorale en fonction de la théorie de l'identité personnelle que nous acceptons (cf. Chapitre 3). Il n'est donc pas évident qu'il soit acceptable d'autoriser des profits privés soient faits sur des thérapies comme les CAR-T, et la définition de celles-ci comme « médicament » est lourde de conséquence de ce point de vue.

La deuxième objection majeure à ce modèle de la valeur concerne ce que monsieur S appelle la « centralisation de la valeur ». Le fait de chercher à mettre un prix en fonction de l'apport thérapeutique d'un produit revient à agréger sur celui-ci toute la valeur, en occultant le fait que tout traitement a une efficacité médicale et un intérêt social que parce qu'il existe dans un système de santé beaucoup plus large. On a ainsi tendance à considérer que ce sont les thérapies CAR-T en elles-mêmes qui permettent de prolonger l'espérance de vie des patient-es leucémiques, lymphomateux·ses et myélomateux·ses. Or la technologie CAR-T n'apporte aucun bénéfice sans hôpitaux, sans lits, sans personnel soignant, sans pharmacies à usage interne, sans unités de thérapies cellulaires, et ainsi de suite. D'ailleurs, les professionnel·les du secteur public commencent à se soulever contre cette pratique de la valeur, qu'ils et elles jugent « peser sur l'hôpital ». Des études médico-économiques sont ainsi en cours à travers le territoire afin de quantifier combien coûte « réellement » les CAR-T, car les industriels bénéficient largement des structures publiques pour les faire exister. Aux Etats-Unis, certaines évaluations peuvent aller jusqu'à 1,5 millions de dollars pour une seule dose de Kymriah® ou Yescarta® en prenant en compte la gestion des effets indésirables sévères qu'ils entraînent (2). En additionnant le détail des coûts évalués dans l'avis d'efficacité de la HAS pour Abecma®, on trouve que l'injection de celui-ci coûte environ 34 000 € de plus que les traitements usuels, en ne comptant que les externalités (leucaphérèse, chimiothérapies lymphodéplétive et de bridging, hébergement, transport, etc.) (18). On voit bien de cette manière comment il est difficile de prétendre que l'apport clinique des CAR-T ne dépend que d'eux, et avec cela qu'il est légitime de déterminer un prix en fonction de cette valeur thérapeutique.

Savoir si les *CAR-T cells* sont des thérapies coûteuses dépend donc du modèle de la valeur que nous instituons politiquement ; ou plutôt, de la réduction plus ou moins importante que nous opérons entre valeur thérapeutique, valeur marchande et valeur monétaire. Ce choix

doit faire l'objet de discussions politiques et philosophiques. Ce qui se dessine en revanche de manière claire, c'est que la pratique actuelle de valorisation des médicaments, couplée aux méthodes de la nouvelle gestion publique, est économiquement insoutenable à long voire moyen terme. Pour sortir de ce problème, nous avons remis en question le modèle de valeur. Mais nous pourrions peut-être aller jusqu'à remettre en question le modèle des médicaments comme levier principal d'amélioration des états de santé. C'est ce que nous allons faire dans le dernier chapitre.

Le solutionnisme technologique

Nous avons jusque-là pris la question de l'économie du médicament sous l'angle politique et moral des justifications de son organisation, de sa capacité à remplir ses missions et des conflits de valeur qu'elle entraîne. Les interrogations relatives à l'efficacité médico-économique par exemple, sont une manière d'incorporer les données scientifiques issues des essais cliniques dans ces arbitrages politiques et éthiques. Mais en réalité, l'économie du médicament n'existe pas en parallèle de la production de connaissances médicales. Au contraire, elle a une influence déterminante sur la forme qu'elles prennent.

La biomédecine, un modèle façonné par la structure économique

L'organisation économique d'un champ détermine la distribution du temps et des ressources nécessaires aux activités humaines. En tant que telle, la science n'échappe pas aux déterminations économiques qui ont nécessairement un impact sur les connaissances produites. Autrement dit, dans un appareil productif différent, il est probable que notre savoir médical serait différent, sans être plus vrai ou plus faux pour autant. Patrice Trouiller, pharmacien et professeur de santé publique, identifie plusieurs mécanismes issus de l'économie de l'innovation qui orientent la recherche médicale. Parmi ceux-ci, il y a ce qu'il appelle le « biais de symptômes » :

[D]ans une économie libérale de marché, les revenus des industriels de la pharmacie seront directement proportionnels au nombre de traitements vendus indépendamment de leur impact thérapeutique, c'est-à-dire de leur valeur médicale ajoutée. Plus on vend de boîtes, mieux l'économie interne s'en porte. C'est le symptôme et non la maladie qui façonne le marché. Ainsi les médicaments visant à traiter indéfiniment symptômes et syndromes seront privilégiés dans les options de développement à ceux qui pourraient régler définitivement un problème de santé. (105)

Puisque l'industrie effectue une grande partie de la recherche médicale, dans le but de mettre sur le marché des nouveaux médicaments, ce biais de symptômes se retrouve jusque

dans le design des essais cliniques. C'est en un sens ce phénomène que l'on retrouve avec l'usage des *surrogate endpoints*.

Le deuxième grand mécanisme économique directeur de la recherche est le « profil de solvabilité ». Pour qu'un projet commercial soit lucratif, il ne suffit pas de produire, il faut aussi qu'il y ait des parties acheteuses. Alors, l'industrie pharmaceutique s'intéresse davantage aux maladies qui touchent les personnes qui ont les moyens de payer ; en d'autres termes, les populations qui sont couvertes par un système assurantiel prospère public ou privé. La recherche clinique a donc tout intérêt à développer les connaissances relatives aux maladies très prévalentes dans les pays riches par rapport à celles des pays pauvres. Une réponse au problème de l'incitation financière à l'investissement dans les maladies peu prévalentes a été apportée par le concept de maladies et de médicaments orphelins, qui permet aux entreprises de débloquer des subventions, des aides au développement et une garantie de monopole de la part des pouvoirs publics (cf. Chapitre 6). Abecma[®], Kymriah[®] et Yescarta[®] font d'ailleurs partie de ce programme et l'oncohématologie est un domaine dans lequel l'innovation est très importante ces dernières années. Mais le problème des inégalités économiques Nord-Sud continue quant à lui de forger ce que Trouiller appelle des « maladies négligées ». D'une certaine manière, myélomes, leucémies et lymphomes sont des maladies négligées dans les pays pauvres puisque les solutions thérapeutiques proposées par l'industrie (les *CAR-T cells*) ne peuvent être mises en place que dans les pays disposant déjà de ressources et d'un plateau technique colossal. Mais selon lui, le cas emblématique des maladies négligées est la trypanosomiase africaine pour laquelle le traitement de référence est toujours un composé dérivé de l'arsenic hautement toxique synthétisé en 1949. Ainsi entre 1975 et 1999, seule 1,1 % des nouvelles substances sur le marché étaient destinées à des maladies négligées. Après la mise en place de programmes tels que le DNDI (*Drugs for neglected diseases initiative*) par l'OMS, cette proportion passe à 4 % entre 2000 et 2011, mais reste tout de même largement dérisoire ramenée à l'intégralité du marché pharmaceutique mondial (105).

Nous pourrions donc dire que l'organisation économique de la recherche médicale favorise le développement d'un savoir et de solutions qui s'accordent bien avec le modèle biomédical dominant et le prisme curatif, technique et hospitalocentré des systèmes de santé des pays riches. En étudiant les données d'efficacité des différents CAR-T issues des essais

cliniques menés par les industriels, nous pouvons raisonnablement penser que ces thérapies ne fonctionnent pas de la même manière dans la LAL et dans le lymphome, même si elles agissent par le même mécanisme. Par exemple, le Kymriah® semble permettre une augmentation médiane de la survie de près de vingt mois dans la première indication mais de seulement huit dans la seconde (cf. Tableau 3, p. 59). Un élément a attiré mon attention à la lecture des évaluations scientifiques de l'EMA. Celles-ci ont toujours une partie dédiée à la présentation des maladies, de leurs caractéristiques épidémiologiques et de l'état du savoir les concernant. Pour la leucémie comme pour le lymphome, aucune étiologie n'est connue (c'est-à-dire qu'aucune cause nécessaire et suffisante n'est identifiée). En revanche, il existe des « facteurs de risque », c'est-à-dire des caractéristiques qui augmentent la probabilité de développer la maladie sans être strictement déterminantes. Pour la LAL, ces facteurs de risques connus sont différents syndromes génétiques (Down, Bloom, Li-Fraumeni, etc.) et l'exposition aux radiations et à la chimiothérapie est soupçonnée être un facteur de risque potentiel (48). Pour les lymphomes B diffus à grandes cellules, les facteurs de risques connus sont l'immunodépression (conséquences d'une infection au VIH ou d'une médication chez les personnes greffées pour d'autres raisons, par exemple), l'exposition aux radiations ultraviolettes, aux pesticides, aux produits de teinture pour cheveux ou encore le régime alimentaire (sans plus de précision) (46). Ce qui est frappant est le spectre dont relèvent ces facteurs de risque : on pourrait aisément dire que la survenue d'une LAL semble être davantage liée à des facteurs génétiques, biologiques ou constitutionnels tandis que les facteurs de risque du lymphome sont quasiment tous des expositions très marquées socialement. Or c'est par la même réponse, une réponse franchement biomédicale, que l'innovation cherche à endiguer ces deux maladies, avec de surcroît des résultats plus probants dans la maladie pour laquelle semble se dégager une détermination plus « biologique » que « sociale ». Bien sûr, ce constat ne vaut absolument pas preuve et nous ne pouvons rien en conclure de très solide. Cela peut néanmoins nous encourager à remettre en question la capacité du modèle biomédical à comprendre l'ensemble de la morbidité humaine et à y apporter des réponses thérapeutiques satisfaisantes.

En fait, le régime des promesses technoscientifique qui organise l'économie de la recherche et influence la régulation et la pratique de la médecine (cf. Chapitre 6) est étroitement lié à ce modèle biomédical. Pierre-Benoît Joly prend d'ailleurs lui-même l'exemple des

biotechnologies pour dessiner les contours des conséquences épistémologiques d'un tel régime :

La recherche biomédicale est un autre exemple extrême où les (bio)technologies de l'espoir excluent d'autres futurs et d'autres façons de concevoir les problèmes de santé et les solutions non techniques (Rose 2005). Les recherches biomédicales mobilisent les ressources, souvent sur des cibles intéressantes du point de vue de la prouesse technique mais non significatives en termes de santé publique alors que les épidémiologistes ont montré que les troubles courants tels que l'obésité, les ulcères d'estomac et les maladies cardiaques sont déterminés par des facteurs environnementaux et socio-économiques. (81)

Coleman a montré l'influence du complexe médico-industriel états-unien sur la manière dont la « guerre contre le cancer » est menée, et dont les thérapies CAR-T sont le produit (106). Robert Proctor avant lui, dans son célèbre ouvrage *Cancer wars: how politics shapes what we know and don't know about cancer*, avait forgé le concept de « production d'ignorance » pour rendre compte de la manière dont les industriels du tabac avaient utilisé les outils de la preuve et de la réglementation médicale pour jeter le doute sur les sources environnementales des cancers (107). Selon Snelders et Pieters, ces phénomènes sont amplifiés par le mode de raisonnement adopté par les agences européennes et nord-américaines dans les années 1980, qu'ils nomment « *double-bind* », au moment où elles ont tenté de concilier l'exigence de sécurité avec celle d'innovation (108). Cela incite l'industrie à se concentrer sur des pathologies au rapport bénéfice/risque très élevés (par exemple oncologie plutôt que psychiatrie), à proposer des quantifications alternatives de ces bénéfices et ces risques (par exemple avec les *surrogates*) et à adopter un raisonnement de court-terme avec un marketing promotionnel intense plutôt qu'un raisonnement de long terme. Or, du point de vue des personnes cancéreuses elles-mêmes, un accent psychosocial serait davantage donné à la recherche si elles en décidaient les objectifs (109).

Nous pourrions peut-être même aller jusqu'à dire que l'industrie, structurée essentiellement par les logiques d'économie de marché et de consommation de masse propres au capitalisme actuel, est responsable (ou du moins accompagne) une évolution culturelle dans la manière de pratiquer la médecine, aussi bien chez les patient-es que chez les soignant-es. Le docteur H s'inquiétait de ce qu'il identifiait comme un glissement vers une attitude de consommation et d'immédiateté, éventuellement préjudiciable à la santé des gens. « Comme si

finalement, notre métier devenait de proposer des traitements, de proposer des choses et que le soin se limitait à prescrire des médicaments ou à faire des choses. » Le modèle biomédical, qui réduit tout au fonctionnement biologique de chaque individu comme entité parfaitement indépendante, est très compatible avec ce type d'évolution culturelle. Le meilleur soin pourrait pourtant être de ne pas prescrire de solution pharmaceutique du tout et préférer d'autres alternatives thérapeutiques. Mais les dispositifs réglementaires, les standards de la preuve et l'économie du médicament privilégient inévitablement des solutions centrées autour de l'administration d'un produit de santé, même face des solutions qui pourraient être plus efficaces, moins chères et mieux vécues par les patient-es (36).

Sortir du réductionnisme épistémologique

En renouvelant le geste déjà effectué à la fin du Chapitre 6, par lequel j'ai tenté de passer par l'épistémologie pour tenter d'éclairer les questions morales, je pense qu'une interrogation sur notre façon de connaître peut commencer à nous sortir des difficultés éthiques que pose notre modèle actuel de centralisation de la valeur. Je voudrais proposer, avant de conclure ce travail de thèse, une réflexion de nature épistémologique qui s'appuie sur le travail de l'épidémiologiste américaine Nancy Krieger. Peut-être qu'un des principaux problèmes est le manque de socle théorique distinct pour la santé publique par rapport à la biomédecine. Or, c'est à l'échelle de la santé publique que la question de la régulation se pose. C'est d'ailleurs ce qui apparaît dans la définition de ce qui est « d'intérêt majeur de santé publique » pour l'Agence européenne des médicaments, dès lors que cela a un intérêt biomédical.

Nancy Krieger est professeure d'épidémiologie sociale au *Department of Social and Behavioral Sciences* (département de sciences sociales et comportementales) à l'École de santé publique T.H. Chan au sein de l'université de Harvard. Elle est principalement connue pour sa défense d'une réflexion critique issue des sciences humaines et sociales dans le champ de l'épidémiologie et pour sa proposition d'une théorie dite « écosociale » de la distribution des maladies dans les populations, formulée pour la première fois en 1994 comme alternative au modèle biomédical (110). L'œuvre scientifique de Nancy Krieger s'ancre dans le constat d'un manque apparent de théorie à l'origine de sa discipline, qui procéderait par associations statistiques entre données chiffrées dont l'interprétation serait parfaitement objective. Au

milieu du 20^e siècle, deux nouveaux mots apparaissent dans le vocabulaire épidémiologique (importés d'autres disciplines comme la médecine et l'économie comportementale) : « bio-médical » et « mode de vie » (*lifestyle*). Ensemble, ces deux expressions capturent selon elle l'approche dominante à la théorisation épidémiologique, bien que se revendiquant ostensiblement athéorique. Celle-ci s'articule autour de trois grands présupposés théoriques, souvent non formulés explicitement et intériorisés de manière inconsciente par les professionnel·les :

- Les causes « réelles » des maladies sont des agents biophysiques, des gènes et des « facteurs de risque » et les expositions à celles-ci sont des conséquences de caractéristiques et de comportements individuels.
- Les causes « réelles » des maladies chez les individus sont suffisantes pour expliquer les taux de maladie à l'échelle des populations. (111)

Une théorie de la survenue des maladies est équivalente à une théorie sur les causes de celles-ci, comprises comme mécanismes survenant à l'intérieur des organismes biologiques, rendant inutile une théorie spécifique au niveau populationnel.

Le modèle biomédical correspond à la forme particulière prise par le raisonnement et la connaissance médicale qui se cristallise au milieu du 20^e siècle. Héritier du grand mouvement de révolution scientifique et de l'influence particulière de Claude Bernard sur la discipline, c'est un modèle qui, à travers un réductionnisme philosophique et méthodologique, désigne la biologie, la chimie et la physique comme productrices des savoirs légitimes pour expliquer les différents états de santé et la méthode expérimentale comme pratique permettant de dégager des connaissances valides. En conséquence, seules se posent les questions susceptibles d'être testées par des essais cliniques et les autres facteurs, comme les facteurs sociaux, sont considérés comme impertinents au pire, secondaires au mieux. Ceux-ci ne peuvent en effet avoir de pouvoir explicatif qu'à travers leur influence sur des paramètres biologiques. Ce modèle a une double conséquence sur notre perception de la maladie. À l'échelle individuelle, ces canons de l'objectivité scientifique nient le vécu expérientiel de la maladie comme appartenant au « réel ». À l'échelle populationnelle, il échoue à voir que les « groupes à risque », qu'il identifie uniquement à travers des comportements individuels menant à des expositions particulières, sont bien souvent superposables à des groupes so-

ciaux dont les comportements se comprennent dans une perspective sociohistorique. La notion de mode de vie, au demeurant parfaitement absente de la littérature épidémiologique avant 1960 et en constante inflation depuis, en est la conséquence logique (111). Enfin, le réductionnisme philosophique adopté dans ce modèle a deux implications épistémologiques majeures : les mécanismes causaux ne peuvent aller que des parties vers le tout et sont nécessaires et suffisants pour en expliquer les propriétés. En retour, les propriétés du tout ne peuvent pas influencer celles des parties.

Formulée pour la première fois en 1994, la théorie écosociale de la distribution des maladies dans les populations se distingue du modèle biomédical classique essentiellement par son inversion du sens de la causalité : les processus sociaux sont aussi des causes directes (bien que probabilistes) des maladies au niveau des individus. Il en résulte que la distribution des maladies ne peut pas être indépendante de mécanismes économiques, politiques, écologiques et sociologiques, tout en maintenant la place du biologique. Ce renversement épistémologique est rendu possible par le concept d'*embodiment*²⁷, postulant que les individus incorporent biologiquement leur vécu expérientiel déterminé par le contexte social et écologique, ainsi responsable d'un schéma de distribution des maladies à l'échelle populationnelle. Il ne s'agit plus de faire des sciences humaines et sociales un élément de contrôle, de généralisation, ou de critique des savoirs produits par un modèle biomédical, mais bien de faire d'elles un des déterminants premiers des maladies à l'échelle des populations, au même titre que la biologie des individus (112).

Pour Krieger, la manière dont le modèle biomédical seul peut abîmer la santé des gens a des exemples historiques très concrets. Par exemple, pour répondre aux symptômes inconfortables causés par la ménopause, les médecins américains, selon un raisonnement biomédical typique, ont proposé d'administrer une thérapie hormonale par œstrogènes. Malheureusement, celle-ci a conduit chez les femmes ménopausées à une augmentation des cancers endométriaux. Pour contrer cet effet carcinogène, le traitement est adapté en bihormonothérapie par l'ajout de progestérone aux œstrogènes. Les essais initiaux pour cette thérapie ont retrouvé une réduction de l'ostéoporose et une réduction des marqueurs de risque cardio-vasculaire, cohérent avec le constat que les maladies cardiovasculaires étaient

²⁷ On peut traduire par « incorporation ».

plus fréquentes chez les hommes. Dans les années 1960, le *Coronary Drug Project* lance à l'étude le traitement par œstrogènes chez les hommes. Celui-ci est arrêté dès les années 1970 à cause d'une mortalité cardio-vasculaire augmentée. En 2002, la *Women's Health Initiative* relance un essai clinique de grande ampleur, concluant finalement à l'augmentation des maladies cardio-vasculaires et des cancers du sein chez les femmes traitées par cette double hormonothérapie (112). Krieger défend, ces exemples à l'appui, que le prisme uniquement biomédical du raisonnement scientifique a abîmé la santé des gens, d'une part en considérant la ménopause comme une maladie, d'autre part par son cadrage réductionniste et naturalisant, attribuant aux sexes et aux hormones « sexuelles » l'essentiel des déterminants de la santé. Une approche sociopolitique de l'épidémiologie aurait pu saisir que les premières études chez les femmes trouvaient un effet positif sur les maladies cardio-vasculaires simplement parce que les femmes les plus susceptibles de se faire prescrire la thérapie étaient alors issues d'une classe sociale particulière avec un pouvoir d'achat suffisant pour obtenir ces médicaments, en relativement bonne santé et sans contre-indication médicale par ailleurs.

Quels enseignements peut-on tirer de la thèse de Nancy Krieger en rapport avec nos questionnements sur le régime de preuve, les agences réglementaires, l'innovation thérapeutique et les *CAR-T cells* ? Les agences réglementaires ont un rôle de santé publique intrinsèque à leur positionnement institutionnel. Elles autorisent les nouveaux médicaments pour des populations entières et non pour des individus au cas par cas (hors exception de type ATU). Elles pratiquent une activité scientifique par l'imposition d'un régime de preuve réglementaire et l'analyse des données provenant des industriels, un régime de preuve qu'elles sont justement amenées à moduler en fonction de ce qui pourrait être d'intérêt de santé publique. Si nous souscrivons à l'idée qu'un modèle écosocial de la maladie est plus pertinent pour comprendre les maladies à l'échelle populationnelle qu'un modèle biomédical, il y aurait du sens à ce que ces agences disposent d'un socle théorique spécifique à la santé publique.

Ce qu'il faut bien comprendre, c'est que dans cette perspective, « population » et « individu » ne sont plus antonymes. L'individu, du latin *individuum*, désigne originellement ce qui est indivisible, c'est-à-dire la plus petite unité qui retient les propriétés du tout auquel elle appartient. Si la distinction analytique entre « individu » et « population » reste possible, la

distinction empirique est difficile à tenir : les personnes sont toujours à la fois individus et membres d'une population, et possèdent à ce titre des caractéristiques propres à leur double condition. Premièrement, la maladie et le pronostic ne sont pas que des conséquences de variabilités interindividuelles mais aussi l'expression d'une configuration structurelle. Par conséquent, il faut comprendre la manifestation de maladies et de handicaps comme des phénotypes incorporés (*embodied phenotypes*) plutôt que comme génotypes décontextualisés. L'hypothèse causale qui sous-tend le rationnel thérapeutique et qui permet l'interprétation statistique n'aurait plus à être uniquement « ascendante » de la chimie vers la physiologie, ce qui rendrait recevable tout un ensemble de nouvelles propositions pour lutter contre les maladies. Deuxièmement, la validité et l'interprétation donnée aux paramètres statistiques, aussi bien que la validité et le sens des hypothèses explicatives des différences et similarités observées, ne pourraient l'être que grâce à un travail d'identification des populations sur des critères sociaux, historiques, politiques, et non seulement biologiques. Or contrairement à ce type d'épidémiologie sociale, la tradition biologisante et naturalisante des maladies est en réalité renforcée avec le développement de savoirs dans le champ de la génétique et de la biologie moléculaire. Si la recherche considère que les personnes incluses dans une étude sont représentatives d'une population, elle ne devrait pas le faire uniquement sur des variables biologiques et biochimiques mais le justifier en explicitant les relations dynamiques intrinsèques et extrinsèques qu'elles entretiennent avec le reste de la société. Mais le régime de preuve tel qu'il est pratiqué par une institution de régulation comme l'EMA encourage pour le moment la production de savoirs et de techniques tout à fait compatibles avec le modèle biomédical de la maladie, s'accordant fort bien avec une économie de la promesse et un modèle centralisé de la valeur thérapeutique, dont les *CAR-T cells* sont un des développements récents.

Nous avons donc pu déplier les enjeux éthiques liés au coût des *CAR-T cells* sur trois niveaux. Le problème le plus concret et le plus immédiat est le prix de commercialisation actuel, qui doit nous faire poser sérieusement les principes de justice distributive qui présideront à l'allocation des ressources. Mais nous avons aussi vu que ces problèmes risquent de se multiplier et de s'intensifier si nous ne réfléchissons pas aux déterminants structurels de

notre économie de la santé, à la fois sur la manière dont ils définissent le prix des médicaments, mais aussi sur la manière dont l'absence de socle théorique pour la santé publique et la régulation encourage une science biomédicale inapte à comprendre les enjeux à l'échelle populationnelle et continue de poser le médicament comme solution évidente aux problèmes de santé.

CONCLUSION

L'irruption de la technologie CAR-T dans notre système de santé a permis de proposer une alternative thérapeutique à des patient·es atteint·es de cancers hématologiques agressifs en échec de rémission ou en récurrence après deux à trois lignes de traitement. La recherche est foisonnante autour de cette technologie et de nombreuses autres applications sont à prévoir dans les années qui viennent. Il en est de même pour son usage clinique, qui fait l'objet d'une appropriation croissante par les équipes de soin aussi bien sur le plan de la pratique que de l'organisation du parcours de soin et de l'amélioration de la connaissance.

Ces thérapies pourraient bien être l'amorce d'un tournant concernant le pronostic des leucémies aigües, des lymphomes et des myélomes. Cependant, elles posent de nombreuses questions d'ordre éthique, épistémologique et politique, tant pour la médecine que pour la santé publique. Nous avons pu identifier ces questions et avons tenté d'y apporter des réponses par la réalisation d'entretiens, l'analyse méthodologique et discursive de la littérature réglementaire et la pratique d'une réflexion philosophique. Parfois spécifiques à la technologie, parfois spécifiques aux maladies et aux populations cibles, parfois symptomatiques

du mouvement plus général de biotechnologies et de la dérégulation de l'industrie pharmaceutique dans lequel les *CAR-T cells* s'inscrivent, nous avons regroupé l'ensemble de ces questionnements en trois grandes parties.

Dans la première partie, nous avons posé la question de la nature de la technologie CAR-T. Nous avons exposé le principe scientifique de l'ingénierie des *CAR-T cells*, et vu que sa souplesse permettait de s'adapter au traitement de différentes maladies, nous faisant introduire une distinction entre technologie CAR-T et thérapie CAR-T (Chapitre 1). Si la technologie est en effet une technique de modification génétique, il semble contestable de qualifier la thérapie de « génique », puisque le gène ne cause pas la maladie et que la notion d'immunothérapie cellulaire semble plus adaptée au rationnel pharmacologique (Chapitre 2). Lorsque nous posons la question de savoir si les *CAR-T cells* sont des thérapies géniques, nous devrions donc rigoureusement répondre que non, mais constatons pourtant que c'est la manière dont elles sont quasi-systématiquement présentées. L'enjeu de cette définition est de les inscrire dans un régime de promesses technoscientifique se traduisant par un fort engouement médiatique, académique, scientifique et même règlementaire. Enfin, au-delà de la manière dont nous qualifions la thérapie, nous avons vu que la technologie soulevait en elle-même deux épineuses questions (Chapitre 3) : celle du risque de marchandisation du vivant et celle de l'information loyale. Nous sommes arrivés à la conclusion que ces deux questions interrogent le rapport entre identité personnelle, propriété de soi et ADN. Le choix de considérer les gènes comme fondements du vivant et de l'identité individuelle est en effet contestable sur le plan scientifique et philosophique et nos conclusions éthiques vont nécessairement diverger en fonction de l'acceptation ou du rejet de ce postulat.

Dans la deuxième partie, nous avons décortiqué le régime de preuve standard en recherche biomédicale, exploré la manière dont les CAR-T ont été autorisées sur le plan règlementaire et exposé les nombreuses incertitudes qui existent vis-à-vis de l'efficacité thérapeutique de celles-ci (Chapitre 4). Le non-respect des standards de la preuve soulève de nombreuses questions d'éthique pour les clinicien·nes. En propulsant sur le marché des médicaments à l'efficacité encore très incertaine, l'appréciation correcte de la bienfaisance et de la malfaisance attendue est rendue difficile, et le risque de créer des attentes infondées chez les patient·es peut s'avérer très nocif (Chapitre 5). Cependant, lorsque l'on interroge

l'efficacité thérapeutique concrète des *CAR-T cells*, on se retrouve face à la nécessité de répondre différemment en fonction des indications, contrairement aux questions relatives à la génétique qui sont propres à la technologie. Ainsi, leur efficacité contre les LAL semble meilleure que contre les lymphomes et les myélomes. En revanche, le myélome relevant toujours d'une stratégie palliative et non curative, le risque de dégrader la fin de vie de certaines pour tenter de sauver d'autres n'existe pas, contrairement aux lymphomes et aux LAL. Cette mise en contexte de l'efficacité comme paramètre quantitatif dans un contexte médical qualitatif peut mener à des visions divergentes de la santé publique et à des conflits de régulation diminuant en bout de chaîne l'accès à certains médicaments (Chapitre 6). Ce que nous nous accordons collectivement à considérer comme « efficacité thérapeutique » et « progrès thérapeutique » a d'importantes conséquences politiques pour la santé publique et l'application de nos principes de justice sociale.

Enfin, dans la troisième partie, nous nous sommes penché sur les problèmes que pose le prix élevé des *CAR-T cells*. Nous avons compris que ces enjeux ne sont pas spécifiques aux *CAR-T cells* mais, tout comme les enjeux autour de l'efficacité thérapeutique, attribuables de manière générale aux nouvelles biotechnologies et à la structure de l'industrie pharmaceutique. Avec un prix revendiqué entre 300 000 et 350 000 € (pour les *CAR-T cells*) et jusqu'à 2 millions de dollars pour d'autres biotechnologies, elles mettent sérieusement en péril le principe d'un financement public et équitable de la santé. Pour le moment en France, la décision de remboursement n'est pas suspendue à l'évaluation de l'efficacité médico-économique comme au Royaume-Uni. Mais ce principe n'est pas nécessairement satisfaisant sur le plan moral s'il conduit à négliger d'autres domaines qui pourraient avoir de meilleurs impacts sur la santé publique (Chapitre 7). Nous ne nous sommes cependant pas contenté de réfléchir à la juste distribution des ressources mais également à la juste valorisation des prix et la juste production des connaissances médicales. Nous avons compris que le prix des *CAR-T cells* ne dépend pas de leur coût de production et de développement mais de la valeur sociale (combien la collectivité est prête à payer) et thérapeutique (quelle amélioration du service médical rendu) de celles-ci (Chapitre 8). C'est un choix politique et non technique qu'il importe de questionner si nous voulons continuer à pouvoir soutenir économiquement notre système de santé dans sa forme socialisée. Enfin, nous avons proposé une voie de sortie du modèle biomédical à travers la théorie écosociale de Nancy Krieger, comme solution à la production d'une connaissance plus juste et plus adaptée à des objectifs de santé publique,

d'un modèle moins centralisé de la valeur et d'un régime de preuve recontextualisant socialement la notion d'efficacité thérapeutique (Chapitre 9).

Que devrions-nous faire face à ce constat ? Nous pouvons esquisser quelques propositions de solutions qui resteront très générales et soulèvent un nombre de difficultés certainement très important, qui pourraient faire l'objet d'un travail futur. D'abord, si nous décidons de réaffirmer une plus grande exigence vis-à-vis des essais cliniques menés par les industriels des biotechnologies sur le plan réglementaire, alors l'accès à ce type de thérapies passera davantage par le régime des essais cliniques et des accès précoces que par celui de l'autorisation de mise sur le marché. S'il existe une réclamation de la part des patient·es et des associations de représentant·es des usager·es pour accéder plus vite aux nouveaux traitements, nous aurions peut-être plus intérêt à faire en sorte de généraliser l'accès aux essais cliniques eux-mêmes plutôt qu'à la mise sur le marché. Seulement, la direction prise par la recherche, les choix stratégiques quant au type d'essais effectués, leur durée, leur nombre, etc. sont pour le moment des décisions industrielles privées. Beaucoup de nos enquêté·es considèrent que la France souffre aujourd'hui d'un véritable problème de développement public des médicaments. Selon elles et eux, les avantages seraient très nombreux. Cela permettrait à notre système de soin, public, de ne pas être soumis à la menace d'arrêt de la production provenant de l'industrie privée, comme c'est le cas lorsque les perspectives de profit sont trop basses. Par la même occasion, en s'extrayant de la logique du profit, cela permettrait de faire baisser les prix, comme les embryons de développement de CAR académiques en Espagne le suggère, avec un coût autour de 20 000 €.

Un développement public du médicament pourrait aussi permettre d'apporter des réponses à un problème que nous n'avons pas traité mais qui apparaît de plus en plus complexe pour la régulation des médicaments : celui des conflits d'intérêts. Ceux-ci sont très documentés, en particulier aux Etats-Unis au sein de la FDA et avec les associations de patient·es. En France, la commission de la transparence de la HAS, qui doit permettre de débloquent l'accès au remboursement des nouveaux traitements, est supposée être très vigilante sur la question des conflits d'intérêts. Seulement, les expert·es auditionné·es par la HAS ne sont peut-être pas toujours les plus compétent·es, car l'exigence de n'avoir absolu-

ment aucun lien avec l'industrie, dans notre système où la recherche clinique est très largement pilotée par le secteur privé, est difficile à respecter en particulier lorsqu'il s'agit de technologies de pointe et de maladies rares.

Enfin l'idée d'un pôle public de développement et de production des nouveaux médicaments pourrait nous faire sortir de la situation de « brevets sans innovation » dans laquelle nous sommes (105). Cela signifie que le monopole commercial qui est permis par l'exclusivité de la propriété intellectuelle autorise, voire encourage, une faible efficacité et productivité. La multiplication des brevets telle que l'évoquait notre enquêtée ingénieure a l'effet paradoxal d'entraver le développement en cloisonnant les savoirs et les techniques et en créant une interdépendance entre tous les secteurs productifs privés, limitant les capacités créatives des chercheur·ses tout en entretenant une inflation des coûts et des prix. Des technologies comme les CAR-T, en particulier parce qu'elles soulèvent en plus la question de la marchandisation du vivant, bénéficieraient sûrement d'un régime de propriété commune qui les protégerait d'une appropriation par des forces privées, à l'instar du modèle des logiciels libres. Nous pouvons à ce sujet rappeler la célèbre réponse de Jonas Salk, accrédité de l'invention du vaccin contre la poliomyélite, lorsqu'on lui a demandé à qui il appartenait : « Et bien, au peuple, je dirais. Il n'y a pas de brevet. Pourriez-vous breveter le soleil ? » (113)²⁸ [je traduis].

Les réponses à ces questions dépendront des objectifs que nous nous fixons en tant que société et de la théorie de la justice que nous adopterons. L'innovation thérapeutique est pour le moment l'outil principal par lequel nous promouvons et espérons l'amélioration de la santé de notre population. Le régime de preuve et les profits financiers que nous acceptons, autorisons, voire instituons, incitent fortement l'industrie pharmaceutique à se développer dans la voie des solutions biotechnologiques. Mais doit-on seulement faire en sorte d'encourager à tout prix l'innovation ? La course à l'innovation médicamenteuse semble nous enfermer dans une approche éternellement curative, somatique et mono-causale de la maladie, alors qu'une approche préventive, psychosociale et multifactorielle semble être plus en phase avec les missions de santé publique qui incombent aux institutions politiques, plus en phase avec les attentes des patient·es, et aurait peut-être de meilleurs résultats sur

²⁸ Texte original : « Well, the people, I would say. There is no patent. Could you patent the sun? »

la santé des gens. En outre, l'industrie pharmaceutique n'a pas pour unique mission d'innover, mais aussi (et peut-être surtout) d'assurer une production de biens adaptés aux besoins de la santé des citoyen·nes. Seulement, le Sénat fait état dans un rapport de 2018 de nombreuses ruptures de stock récurrentes pour des médicaments essentiels ayant déjà fait leurs preuves. Cela concernait essentiellement les anticancéreux (22 %), les anti-infectieux (22 %) et les produits anesthésiants (18 %) (114). L'organisation professionnelle des entreprises du médicament, le LEEM, estime la durée de ces ruptures à 14 semaines en moyenne (7,5 en médiane). Le maintien d'une innovation *à tout prix* n'aurait-t-il pas l'effet paradoxal de détériorer l'accès à ce qui a déjà fait ses preuves ? Doit-on alors assumer de financer moins les médicaments et les soins, quitte à se priver volontairement d'innovations, au profit de politiques de lutte contre les inégalités sociales, qui semblent avoir plus d'impact sur l'amélioration de la santé ? Nous devons impérativement nous saisir de ces questions relatives à la juste rémunération des industriels et à l'administration de la preuve pour les biotechnologies, en les mettant en relation avec nos objectifs de santé publique, si nous ne voulons pas nous retrouver confronté·es encore plus fréquemment qu'aujourd'hui aux problèmes de « triage » des vies et de rationnement des soins et médicaments, ainsi qu'aux terribles dilemmes moraux qu'ils produisent.

Annexes

Grille d'entretien semi-directif avec une ingénieure en biotechnologie



THERAPIES CAR-T : ENJEUX ETHIQUES

Cet entretien, semi-directif d'une durée d'une heure environ, vise à comprendre (1) l'organisation de l'activité et (2) quels sont les éventuels questionnements éthiques qui se posent au niveau de la production technique de cellules CAR-T.

I. Éléments biographiques

- Formation et parcours
- Origine de l'intérêt pour les CAR-T
- Arrivée dans le poste actuel

II. Structure de l'entreprise

- Sites : nombre, lieux, infrastructures
- Quel type de personnels / combien d'employés ?
- Comment est-elle financée ? Quel est son objectif ?
- Dispose-t-elle d'un brevet ? En quoi consiste-t-il ?

III. Enjeux techniques

- Comment fait-on concrètement un CAR-T ?
- Quelles sont les difficultés ? (techniques, matérielles)
- Que mesure-t-on pour prouver une activité ? Comment ?

IV. Enjeux éthiques

- Prix du médicament vs coût de production
- Activité biologique vs activité clinique
- Propriété industrielle vs risque de marchandisation du vivant

THERAPIES CAR-T : ENJEUX ETHIQUES

Cet entretien, semi-directif d'une durée d'une heure environ, vise à comprendre (1) l'organisation de l'activité et (2) quels sont les éventuels questionnements éthiques qui se posent au niveau des équipes paramédicales.

I. Organisation pratique

- Comment se déclenche le protocole CAR-T ?
- Que se passe-t-il entre l'aphérèse et la réinjection ?
- Effets secondaires : où sont-ils gérés ? comment sont-ils vécus par l'équipe ?
- Suivi à long terme : qui s'en occupe ? comment ?

II. Questions éthiques éventuelles

- La reprogrammation génétique pose-t-elle question ?
- Les patient-es expriment-ils/elles des craintes particulières ? Quel type de questions ou demandes ont-ils/elles ?

Autre :

- Il existe des effets secondaires fréquents et sévères
 - Certain-es patient-es ont été allogreffés avant de bénéficier du CAR-T
 - Les coûts engagés par la collectivité pour cette thérapie sont très élevés
- Cela pose-t-il question ?

**Recherche « Thérapies CAR-T en onco-hématologie :
enjeux éthiques et épistémologiques » (2022)
NOTICE D'INFORMATION**

Vous êtes invité(e) à participer à une recherche sur les **questions éthiques et philosophiques posées par les thérapies CAR-T en hématologie**.

Cette recherche est menée par Fabrice Gzil et Alexis Rayapoullé de l'Espace de réflexion éthique d'Île-de-France. Elle est réalisée en collaboration avec des services de l'hôpital Saint-Louis AP-HP (services du Pr Boissel, du Pr Larghero, du Pr Thieblemont et du Pr Arnulf).

Nous cherchons à savoir si ces traitements **modifient notre manière de comprendre, traiter et vivre avec un cancer hématologique, ainsi que ses impacts éventuels sur l'organisation de l'hôpital et de la santé publique**.

Pour cela, nous rencontrons des professionnel(le)s de santé. Nous voudrions aussi pouvoir recueillir la **parole de patient(e)s**.

Si vous acceptez de participer à cette étude, nous vous proposerons de réaliser un **entretien** d'une trentaine de minutes au cours desquelles nous vous interrogerons sur votre **vécu**, votre **compréhension de ce traitement** et les **questions éventuelles** que vous vous posez à son propos.

Toutes les informations recueillies lors de cet entretien resteront **anonymes et confidentielles**. Nous n'aurons pas accès à votre dossier médical.

Toute donnée risquant de permettre l'identification sera masquée et les noms seront remplacés par des pseudonymes si besoin. Seuls les chercheurs impliqués dans la recherche pourront lire et analyser les notes prises pendant l'entretien. L'accès à ces données sera placé sous la responsabilité de Fabrice Gzil, directeur-adjoint de l'Espace de réflexion éthique d'Île-de-France.

Vous pourrez **mettre un terme** à l'entretien à tout moment, demander à **faire une pause ou ne pas répondre** à certaines questions si vous le souhaitez.

Les données recueillies lors de cet entretien ont pour finalité la **publication d'articles scientifiques** dans des revues d'éthique médicale et la **réalisation d'un mémoire** d'histoire et philosophie des sciences à l'université.

Si vous souhaitez recevoir les résultats globaux de la recherche lorsqu'ils seront connus, nous vous invitons à nous laisser une adresse e-mail ou postale à laquelle vous les adresser.

Si, dans le futur, vous souhaitez **obtenir copie** des informations vous concernant, vous **opposer** à leur traitement, les **rectifier** ou les faire **effacer**, vous pourrez joindre directement l'un des membres de l'équipe.

Membres de l'étude :

Fabrice Gzil, directeur-adjoint de l'Espace de réflexion éthique d'Île-de-France, professeur d'éthique à l'École des hautes études en santé publique.

E-mail : fabrice.gzil@aphp.fr

Adresse : Espace éthique, hôpital Saint-Louis – 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 PARIS

Alexis Rayapoullé, interne en santé publique et médecine sociale, Espace de réflexion éthique d'Île-de-France, Assistance publique – hôpitaux de Paris.

E-mail : alexis.rayapoulle@aphp.fr

Adresse : Espace éthique, hôpital Saint-Louis – 1, avenue Claude Vellefaux, 75010 PARIS

L'Espace de réflexion éthique d'Île-de-France est situé dans l'enceinte de l'hôpital Saint-Louis, à Paris. Les espaces de réflexion éthique (ERER), créés par la loi relative à la bioéthique du 6 août 2004, sont des acteurs clés de la bioéthique et de l'éthique médicale sur notre territoire. Il leur revient de contribuer à développer, à l'échelle de leur région, une véritable culture éthique chez les professionnels de santé et également dans le grand public.

**Recherche « Thérapies CAR-T en onco-hématologie :
enjeux éthiques et épistémologiques » (2022)
FORMULAIRE DE CONSENTEMENT
(en deux exemplaires)**

Ce formulaire est destiné à recueillir votre consentement pour la réalisation d'un entretien avec vous dans le cadre du projet *Thérapies CAR-T en onco-hématologie : enjeux éthiques et épistémologiques* piloté par l'Espace de réflexion éthique d'Île-de-France.

En signant ce formulaire, vous certifiez :

- que vous avez **lu et compris les renseignements communiqués** dans la notice d'information,
- qu'il a été **répondu à vos questions éventuelles** de façon satisfaisante
- qu'on vous a informé que vous étiez **libre d'annuler votre participation ou de vous retirer de cette recherche** à tout moment, sans préjudice.

Informations sur le/la participant(e):

NOM :

Prénom :

A remplir par le/la participant(e) :

J'ai lu et compris les renseignements fournis dans la notice d'information et j'accepte de plein gré de participer à cette recherche.

OUI

NON

J'accepte de participer à un entretien avec un ou plusieurs membres de l'Espace de réflexion éthique d'Île-de-France, et je suis d'accord pour que les notes prises pendant cet entretien soient exploitées dans le cadre de cette recherche.

OUI

NON

Je souhaite recevoir les résultats globaux de la recherche lorsqu'ils seront connus, et je laisse à cette fin une adresse e-mail ou postale à laquelle me les adresser :

Date

Signature

Vous pouvez accéder et obtenir copie des informations vous concernant, vous opposer au traitement de ces informations, les faire rectifier ou les faire effacer en écrivant à M. Gzil (fabrice.gzil@aphp.fr), directeur-adjoint de l'Espace de réflexion éthique d'Île-de-France et/ou M. Rayapoullé (alexis.rayapoulle@aphp.fr), interne en santé publique.

Un exemplaire de ce document vous est remis, un autre exemplaire sera conservé par l'Espace éthique.

Références

1. Albinger N, Hartmann J, Ullrich E. Current status and perspective of CAR-T and CAR-NK cell therapy trials in Germany. *Gene Ther.* sept 2021;28(9):513-27.
2. Imbach KJ, Patel A, Levine AD. Ethical Considerations in the Translation of CAR-T Cell Therapies. *Cell Gene Therapy Insights.* 14 mai 2018;4(4):295-307.
3. Atilla E, Kilic P, Gurman G. Cellular therapies: Day by day, all the way. *Transfusion and Apheresis Science.* avr 2018;57(2):187-96.
4. Kodish E. “What’s in a name?” CAR-T Gene Therapy. *Hastings Center Report.* 2017;47(6):inside back cover-inside back cover.
5. Ren SS, Deng JW, Hong M, Ren YL, Fu HJ, Liu YN, et al. Ethical considerations of cellular immunotherapy for cancer. *J Zhejiang Univ Sci B.* janv 2019;20(1):23-31.
6. Silbert S, Yanik GA, Shuman AG. How Should We Determine the Value of CAR T-Cell Therapy? 1 oct 2019;21(10):E844-851.
7. Jürgens B, Clarke NS. Evolution of CAR T-cell immunotherapy in terms of patenting activity. *Nat Biotechnol.* avr 2019;37(4):370-5.
8. Kite Pharma, Juno duke it out in court over megamillion-dollar CAR-T patent | Fierce Pharma [Internet]. Disponible sur: <https://www.fiercepharma.com/pharma/kite-pharma-juno-therapeutics-locked-high-stakes-car-t-patent-fight-as-trial-nears-its-end>
9. Les cellules CAR-T [Internet]. Institut Gustave Roussy. Disponible sur: <https://www.gustaveroussy.fr/fr/les-cellules-car-t>
10. Grabowski HG, Guha R, Salgado M. Regulatory and cost barriers are likely to limit biosimilar development and expected savings in the near future. *Health Aff (Millwood).* juin 2014;33(6):1048-57.
11. Juillard-Condat B, Taboulet F. Chapitre 5. L’encadrement des médicaments biosimilaires à la croisée des logiques sanitaires et économiques. *Journal international de bioéthique et d’éthique des sciences.* 2018;29(2):87.
12. Girault D, Trouvin JH, Blachier-Poisson C, Gary F, Laloye D, et les participants à la table ronde N°3 de Giens XXX ;, et al. Biosimilaires : de la technique au médicoéconomique. *Thérapie.* févr 2015;70(1):37-46.
13. HAS. Commission de la transparence - Avis du 24 mars 2021 - tisagenlecleucel KYMRIAHA (LAL) $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellules pour dispersion pour perfusion. Réévaluation. Haute autorité de santé; 2021 mars.
14. HAS. Commission de la transparence - Avis du 24 mars 2021 - axicabtagene ciloleucel YESCARTA 0,4 - 2×10^8 cellules, dispersion pour perfusion Réévaluation. Haute autorité de santé; 2021 mars.
15. HAS. Commission de la transparence - Avis du 24 mars 2021 - tisagenlecleucel

- KYMRIAH (LDGCB) $1,2 \times 10^6 - 6 \times 10^8$ cellules, dispersion pour perfusion. Réévaluation. Haute autorité de santé; 2021 mars.
16. EMA. Orphan Maintenance Assessment Report: Yescarta (Autologous T cells transduced with retroviral vector encoding an anti-CD19 CD28/CD3-zeta chimeric antigen receptor) [Internet]. European Medicines Agency; 2018 août. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>
 17. HAS. Commission de la transparence - Avis du 15 décembre 2021 - idecabtagene vicleucel ABECMA $260-500 \times 10^6$ cellules, dispersion pour perfusion. Première évaluation. Haute autorité de santé; 2021 déc.
 18. HAS. Commission d'évaluation économique et de santé publique - Abecma® (Idecabtagene vicleucel). Myélome multiple en rechute et réfractaire ayant reçu au moins trois traitements antérieurs, incluant un agent immunomodulateur, un inhibiteur de protéasome et un anticorps anti CD38. Haute autorité de santé; 2021 nov.
 19. EMA. Assessment report: ABECMA. International non-proprietary name: idecabtagene vicleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004662/0000. European Medicines Agency; 2021 juin.
 20. Rial-Sebbag E, Chabannon C. Chapitre 6. Enjeux juridiques et pour le système de santé du développement d'une nouvelle classe de médicaments de thérapie innovant en onco-immunologie : les « CAR-T cells ». Journal international de bioéthique et d'éthique des sciences. 2018;29(2).
 21. Rayapoullé A. Preuve scientifique et innovation thérapeutique : la régulation de la biotechnologie CAR-T pour le traitement des cancers hématologiques [Mémoire de Master 2 Recherche]. [Département d'histoire et philosophie des sciences]: Université Paris Cité; 2022.
 22. Kant I. Fondements de la métaphysique des mœurs. Paris: Librairie Générale Française; 1993. 252 p. (Le Livre de poche).
 23. Hobbes T. Elementorum philosophiae sectio. 1: De corpore. 1999 edition. Paris: Vrin; 1655. 417 p. (Hobbes Latinus).
 24. Illich I. Némésis médicale: l'expropriation de la santé. Points; 2021. 351 p.
 25. Gigerenzer G, éditeur. The empire of chance: how probability changed science and everyday life. Reprinted. Cambridge: Cambridge Univ. Press; 2000. 340 p. (Ideas in context).
 26. Delgado A, Guddati AK. Clinical endpoints in oncology - a primer. Am J Cancer Res. 15 avr 2021;11(4):1121-31.
 27. Subbiah V, Chuang HH, Gambhire D, Kairemo K. Defining Clinical Response Criteria and Early Response Criteria for Precision Oncology: Current State-of-the-Art and Future Perspectives. Diagnostics (Basel). 15 févr 2017;7(1):10.
 28. Bonah C, Gaudillière JP. Faute, accident ou risque iatrogène ? La régulation des événements indésirables du médicament à l'aune des affaires Stalidon et Distilbène. Revue

- française des affaires sociales. 2007;(3-4):123-51.
29. Badey F. La FDA, une centenaire sémillante. *Les Tribunes de la santé*. 4 juill 2008;19(2):83-9.
 30. Giroux É. Médecine de précision et Evidence-Based Medicine : quelle articulation ? *Lato Sensu: Revue de la Société de philosophie des sciences* [Internet]. 2017;4(2). Disponible sur: <https://ojs.uclouvain.be/index.php/latosensu/article/view/3353>
 31. Gaudillière JP. Professional and industrial drug regulation in France and Germany: the trajectories of plant extracts. In: *Ways of Regulating Drugs in the 19th and 20th Centuries*. Palgrave McMillan UK; 2013. p. 66-96.
 32. Messner DA. AZT and drug regulatory reform in the late 20th-century US. In: *Ways of Regulating Drugs in the 19th and 20th Centuries*. Palgrave McMillan UK; 2013. p. 228-44.
 33. Davis C, Abraham J. Desperately seeking cancer drugs: explaining the emergence and outcomes of accelerated pharmaceutical regulation. *Sociology of Health & Illness*. juill 2011;33(5):731-47.
 34. Baudoin J, Gallerand V, Tousaint J. L'affaire du sang contaminé. *Revue juridique de l'Ouest*. 1996;9(1):211-35.
 35. Hauray B, Urfalino P. Expertise scientifique et intérêts nationaux. *Annales Histoire, Sciences Sociales*. 1 avr 2007;62(2):273-98.
 36. Tutton R. *Genomics and the reimagining of personalized medicine*. Farnham, Surrey, UK Burlington, VT: Ashgate Publishing Limited; 2014. 203 p.
 37. Taboulet F. Les médicaments de thérapie innovante : quelles spécificités en droit pharmaceutique ? *Quaderni Communication, technologies, pouvoir*. 5 juin 2013;(81):15-27.
 38. Lakatos I. *Histoire et méthodologie des sciences: programmes de recherches et reconstruction rationnelle*. 1. éd. Paris: Presses Universitaires de France; 1994. (Bibliothèque d'histoire des sciences).
 39. Kuhn TS. *The structure of scientific revolutions*. Fourth edition. Chicago ; London: The University of Chicago Press; 2012. 217 p.
 40. Hedgecoe A. *The politics of personalised medicine: pharmacogenetics in the clinic*. Cambridge: Cambridge University Press; 2004. 208 p. (Cambridge studies in society and the life sciences).
 41. Darrason M. Médecine de précision et médecine des systèmes : La médecine personnalisée se trompe-t-elle de cible ? *Lato Sensu: Revue de la Société de philosophie des sciences*. 2017;4(2).
 42. EMA. Summary of opinion (initial authorisation): Yescarta (axicabtagene ciloleucel) [Internet]. European Medicines Agency; 2018 sept. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/yescarta>
 43. EMA. Summary of opinion (initial authorisation): Kymriah (tisagenlecleucel) [Internet].

- European Medicines Agency; 2018 sept. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/kymriah>
44. EMA. Summary of opinion (initial authorisation): Abecma (idecabtagene vicleucel) [Internet]. European Medicines Agency; 2021 juin. Disponible sur: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abecma>
 45. Neelapu SS, Locke FL, Bartlett NL, Lekakis LJ, Miklos DB, Jacobson CA, et al. Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 28 déc 2017;377(26):2531-44.
 46. EMA. Assessment report: YESCARTA. International non-proprietary name: axicabtagene ciloleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004480/0000. European Medicines Agency; 2018 sept.
 47. Schuster SJ, Bishop MR, Tam CS, Waller EK, Borchmann P, McGuirk JP, et al. Tisagenlecleucel in Adult Relapsed or Refractory Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 3 janv 2019;380(1):45-56.
 48. EMA. Assessment report: KYMRIAHA. International non-proprietary name: tisagenlecleucel. Procedure No. EMEA/H/C/004090/0000. European Medicines Agency; 2018 sept.
 49. Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer M, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *New England Journal of Medicine*. 1 févr 2018;378(5):439-48.
 50. Munshi NC, Anderson LD, Shah N, Madduri D, Berdeja J, Lonial S, et al. Idecabtagene Vicleucel in Relapsed and Refractory Multiple Myeloma. *New England Journal of Medicine*. 25 févr 2021;384(8):705-16.
 51. Vercellino L, Di Blasi R, Kanoun S, Tessoulin B, Rossi C, D'Aveni-Piney M, et al. Predictive factors of early progression after CAR T-cell therapy in relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma. *Blood Advances*. 24 nov 2020;4(22):5607-15.
 52. Wilson MK, Karakasis K, Oza AM. Outcomes and endpoints in trials of cancer treatment: the past, present, and future. *The Lancet Oncology*. 1 janv 2015;16(1):e32-42.
 53. Prasad VK. *Malignant: how bad policy and bad evidence harm people with cancer*. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2020. 289 p.
 54. Kim C, Prasad V. Strength of Validation for Surrogate End Points Used in the US Food and Drug Administration's Approval of Oncology Drugs. *Mayo Clinic Proceedings*. juin 2016;91(6):713-25.
 55. Woloshin S, Schwartz LM, White B, Moore TJ. The Fate of FDA Postapproval Studies. *N Engl J Med*. 21 sept 2017;377(12):1114-7.
 56. Fojo T, Mailankody S, Lo A. Unintended consequences of expensive cancer therapeutics—the pursuit of marginal indications and a me-too mentality that stifles innovation and creativity: the John Conley Lecture. *JAMA otolaryngology—head & neck surgery*. déc 2014;140(12):1225-36.

57. Maurer MJ, Ghesquières H, Jais JP, Witzig TE, Haioun C, Thompson CA, et al. Event-free survival at 24 months is a robust end point for disease-related outcome in diffuse large B-cell lymphoma treated with immunochemotherapy. *Journal of Clinical Oncology*. 1 avr 2014;32(10):1066-73.
58. Bishop MR, Dickinson M, Purtill D, Barba P, Santoro A, Hamad N, et al. Second-Line Tisagenlecleucel or Standard Care in Aggressive B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 17 févr 2022;386(7):629-39.
59. Locke FL, Miklos DB, Jacobson CA, Perales MA, Kersten MJ, Oluwole OO, et al. Axicabtagene Ciloleucel as Second-Line Therapy for Large B-Cell Lymphoma. *New England Journal of Medicine*. 17 févr 2022;386(7):640-54.
60. Zia MI, Siu LL, Pond GR, Chen EX. Comparison of outcomes of phase II studies and subsequent randomized control studies using identical chemotherapeutic regimens. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*. 1 oct 2005;23(28):6982-91.
61. Niraula S, Seruga B, Ocana A, Shao T, Goldstein R, Tannock IF, et al. The Price We Pay for Progress: A Meta-Analysis of Harms of Newly Approved Anticancer Drugs. *Journal of Clinical Oncology*. 20 août 2012;30(24):3012-9.
62. Amiel P. Des cobayes et des hommes: expérimentation sur l'être humain et justice. Paris: Belles lettres; 2011. 340 p. (Médecine & sciences humaines).
63. Massé J, Harvey AC, Goyette MS, Acakpo G, Roy B. Santé communautaire : un paradigme pour penser et agir autrement en santé. *Aporia*. 26 août 2020;12(1):26-35.
64. Allen B. Exemple d'une étude participative en Santé-Environnement : Étude participative en Santé-Environnement Ancrée Localement (EPSEAL) (France). *Les cahiers de la Recherche*. 2018;Santé, Environnement, Cancer(12):12-4.
65. Cambrosio A, Keating P, Mogoutov A. Whats in a pill? On the informational enrichment of anti-cancer drugs. In: *Ways of Regulating Drugs in the 19th and 20th Centuries*. Palgrave MacMillan UK; 2013. p. 181-205.
66. FDA. Recalls, Market Withdrawals, & Safety Alerts [Internet]. Food and Drug Administration. FDA; 2020. Disponible sur: <https://www.fda.gov/safety/recalls-market-withdrawals-safety-alerts>
67. Donovan KA, Greene PG, Shuster JL, Partridge EE, Tucker DC. Treatment Preferences in Recurrent Ovarian Cancer. *Gynecologic Oncology*. 1 août 2002;86(2):200-11.
68. Silvestri G, Pritchard R, Welch HG. Preferences for chemotherapy in patients with advanced non-small cell lung cancer: descriptive study based on scripted interviews. *British Medical Journal*. 19 sept 1998;317(7161):771-5.
69. Mende M, Trautmann K, Rentsch A, Hornemann B, Schuler US, Ehninger G, et al. Patients' perspectives on palliative chemotherapy of colorectal and non - colorectal cancer: a prospective study in a chemotherapy- experienced population. *BMC Cancer*. 7 févr 2013;13(1):66.

70. Davis C. Drugs, Cancer and End-of-Life Care: A Case Study of Pharmaceuticalization? *Social science & medicine* (1982). 2 déc 2014;131.
71. Constantinidès Y. Limites du principe d'autonomie. In: *Traité de bioéthique*. Éditions eres. Toulouse; 2010. p. 158-73. (Hirsch E. Espace éthique; vol. I-Fondements, principes, repères).
72. Barnes E. Between remission and cure: patients, practitioners and the transformation of leukaemia in the late twentieth century. *Chronic Illness*. 1 déc 2007;3(4):253-64.
73. Driver J. The History of Utilitarianism. In: Zalta EN, Nodelman U, éditeurs. *The Stanford Encyclopedia of Philosophy* [Internet]. Winter 2022. Metaphysics Research Lab, Stanford University; 2022. Disponible sur: <https://plato.stanford.edu/archives/win2022/entries/utilitarianism-history/>
74. Kymlicka W. *Les théories de la justice: une introduction: libéraux, utilitaristes, libertariens, marxistes, communautariens, féministes*. Paris: La Découverte; 2003. 362 p. (La Découverte / poche Sciences humaines et sociales).
75. CCNE. Avis sur les essais de nouveaux traitements chez l'homme. Réflexions et propositions. Comité consultatif national d'éthique; 1984 oct. Report No.: 2.
76. Beauchamp TL, Childress JF. *Principles of biomedical ethics*. New York: Oxford University Press; 1979. 314 p.
77. Marks HM. Making Risks Visible: The Science, Politics, and Regulation of Adverse Drug Reactions. In: *Ways of Regulating Drugs in the 19th and 20th Centuries*. Palgrave MacMillan UK; 2013. p. 97-120.
78. Ministère des solidarités et de la santé. Les médicaments orphelins [Internet]. Disponible sur: <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/le-circuit-du-medicament/article/les-medicaments-orphelins>
79. HAS. Autorisation d'accès précoce aux médicaments : doctrine d'évaluation de la HAS. 2021.
80. Planel MP. Chapitre 1. Les enjeux de la fixation des prix des médicaments innovants. *Journal international de bioéthique et d'éthique des sciences*. 2018;29(2):15.
81. Joly PB. Le régime des promesses technoscientifique. In: *Sciences et technologies émergentes : pourquoi tant de promesses ?* Hermann; 2015. p. 31-48.
82. Fricker M. *Epistemic injustice: power and the ethics of knowing*. Repr. Oxford: Oxford University Press; 2011. 188 p.
83. McCormick B, Ottesen RA, Hughes ME, Javid SH, Khan SA, Mortimer J, et al. Impact of guideline changes on use or omission of radiation in the elderly with early breast cancer: practice patterns at National Comprehensive Cancer Network institutions. *Journal of the American College of Surgeons*. oct 2014;219(4):796-802.
84. Montalban M. La financiarisation des Big Pharma. *Savoir/Agir*. 2011;16(2):13-21.
85. Loeckx R. Finding the best therapy: the one-a-day-pill. In: *Cold War Triangle* [Internet].

- Leuven University Press; 2021. p. 121-8. (How Scientists in East and West Tamed HIV). Disponible sur: <https://www.jstor.org/stable/j.ctt1whm9hh.17>
86. Batifoulier P, Domin JP. Économie politique de la santé. Un exemple exemplaire: Introduction. *Revue de la régulation* [Internet]. 17 juin 2015;(17). Disponible sur: <http://journals.openedition.org/regulation/11361>
 87. Hatch OG. The price of Sovaldi and its impact on the U.S. health care system. United States Senate; 2015 p. 144.
 88. Celgene Corporation to Acquire Juno Therapeutics, Inc. [Internet]. Celgene. Disponible sur: <https://www.celgene.com/newsroom/cellular-immunotherapies/celgene-corporation-to-acquire-juno-therapeutics-inc/>
 89. LEEM. Bilan économique. Édition 2021. Les entreprises du médicament; 2021 p. 108.
 90. CCNE. Santé, éthique et argent : les enjeux éthiques de la contrainte budgétaire sur les dépenses de santé en milieu hospitalier. Comité consultatif national d'éthique; 2007 juin. Report No.: Avis 101.
 91. Le Galès C. Théorie de l'utilité et mesure de la qualité de vie en économie de la santé. *médecine/sciences*. 2000;16(4):540.
 92. Thébaut C, Wittwer J. L'évaluation économique en santé au prisme de l'économie normative : principes allocatifs et règles de priorisation. *Revue française des affaires sociales*. 2017;1(3):169.
 93. CCNE. L'accès aux innovations thérapeutiques : enjeux éthiques. Comité consultatif national d'éthique; 2020 nov. Report No.: Avis 135.
 94. HAS. Commission d'évaluation économique et de santé publique – Yescarta® (axicabtagene ciloleucel) Lymphomes diffus à grandes cellules B (LDGCB) et lymphome médiastinal primitif à grandes cellules B (LMPGCB) réfractaire ou en rechute, après au moins deux lignes de traitement systémique. Haute autorité de santé; 2019 p. 52.
 95. HAS. Commission d'évaluation économique et de santé publique – Kymriah® (tisagenlecleucel) Lymphome diffus à grandes cellules B. Haute autorité de santé; 2019 p. 44.
 96. HAS. Commission d'évaluation économique et de santé publique – Kymriah® (tisagenlecleucel) Leucémie aigue lymphoblastique. Haute autorité de santé; 2019 p. 44.
 97. Light DW, Lexchin JR. Pharmaceutical research and development: what do we get for all that money? *British Medical Journal*. 7 août 2012;345:e4348.
 98. 2017 une excellente année pour les big pharma et leurs actionnaires – PharmAnalyses [Internet]. Disponible sur: <https://pharmanalyses.fr/2017-une-excellente-annee-pour-les-big-pharma-et-leurs-actionnaires/>
 99. Rasmussen N. Gene jockeys: life science and the rise of biotech enterprise. Baltimore: Johns Hopkins University Press; 2014. 249 p.
 100. Krinsky S. From Asilomar to industrial biotechnology: Risks, reductionism and regulation. *Science as Culture*. déc 2005;14(4):309-23.

101. Federal Investment in Higher Education | U.S. Treasury Data Lab [Internet]. Disponible sur: <https://datalab.usaspending.gov/colleges-and-universities/>
102. Boissel N. Quelques projets réalisés au centre MEARY. :4.
103. HAS. Rapport d'activité 2015. Haute autorité de santé; 2015.
104. Rapport sur l'application des lois de financement de la sécurité sociale. Cour des comptes; 2017 p. 729.
105. Trouiller P. Chapitre 3. L'économie morale de la disponibilité des innovations thérapeutiques pour les maladies négligées. *Journal international de bioéthique et d'éthique des sciences*. 2018;29(2).
106. Coleman MP. War on cancer and the influence of the medical-industrial complex. *Journal of Cancer Policy*. 1 sept 2013;1(3):e31-4.
107. Proctor R. *Cancer wars: how politics shapes what we know and don't know about cancer*. New York: BasicBooks; 1995. 356 p.
108. Pieters T, Snelders S. Managing Double Binds in the Pharmaceutical Prescription Market: The Case of Halcion. In: *Ways of Regulating Drugs in the 19th and 20th Centuries*. Palgrave MacMillan UK; 2013. p. 270-86.
109. Corner J, Wright D, Hopkinson J, Gunaratnam Y, McDonald JW, Foster C. The research priorities of patients attending UK cancer treatment centres: findings from a modified nominal group study. *British Journal of Cancer*. mars 2007;96(6):875-81.
110. Krieger N. Epidemiology and the web of causation: Has anyone seen the spider? *Social Science & Medicine*. oct 1994;39(7):887-903.
111. Krieger N. Who and What Is a "Population"? Historical Debates, Current Controversies, and Implications for Understanding "Population Health" and Rectifying Health Inequities. *The Milbank Quarterly*. déc 2012;90(4):634-81.
112. Krieger N. *Epidemiology and the people's health: theory and context*. New York: Oxford University Press; 2011. 381 p.
113. Johnston J. *Intellectual property and biomedicine*. Hastings Center. 2008;5.
114. Daudigny Y, Decool JP. Mission d'information sur la pénurie de médicaments et de vaccins. Sénat; 2018 sept p. 297. Report No.: 737.