

L'Europe du médicament

Politique - Expertise -
Intérêts privés

Boris Hauray



SCIENCES PO

LES PRESSES

Extrait de la publication

L'Europe du médicament

L'Europe du médicament

*Politique - Expertise -
Intérêts privés*

Boris Hauray

Catalogage Électre-bibliographie (avec le concours des Services de documentation de la FNSP)

L'Europe du médicament. Politique – Expertise – Intérêts privés / Boris Hauray. – Presses de Sciences Po, 2006. (Collection Académique.)

ISBN 2-7246-0979-4

RAMEAU :

Politique pharmaceutique : Pays de l'Union européenne

Industrie pharmaceutique : Pays de l'Union européenne

Agence européenne pour l'évaluation des médicaments

Autorisations de mise sur le marché : Pays de l'Union européenne

Dewey :

615.1 : Pharmacologie et thérapeutique – Médicaments, pharmacie appliquée

338.3 : Économie de la production – Économie des industries du secteur secondaire

341.23 : Droit des organisations internationales – Organisations de l'Union européenne

Public concerné : public intéressé

La loi de 1957 sur la propriété intellectuelle interdit expressément la photocopie à usage collectif sans autorisation des ayants droit (seule la photocopie à usage privé du copiste est autorisée).

Nous rappelons donc que toute reproduction, partielle ou totale, du présent ouvrage est interdite sans autorisation de l'éditeur ou du Centre français d'exploitation du droit de copie (CFC, 3, rue Hautefeuille, 75006 Paris).

À Cécilia et Lili

Sommaire

<i>Remerciements</i>	9
<i>Introduction</i>	11

I - LA FORMATION DE L'EUROPE DU MÉDICAMENT

<i>Chapitre 1 / LA CROISSANCE DE L'INTERDÉPENDANCE ENTRE AUTORITÉS NATIONALES</i>	35
<i>Chapitre 2 / LES INTÉRÊTS INDUSTRIELS ET LA CONDUITE DU PROJET EUROPÉEN</i>	79
<i>Chapitre 3 / LE PILOTAGE DE L'INSTITUTIONNALISATION DE L'EUROPE</i>	105

II - SANTÉ PUBLIQUE ET INTÉRÊTS PRIVÉS

<i>Chapitre 4 / INTÉGRATION EUROPÉENNE ET SANTÉ PUBLIQUE</i>	139
<i>Chapitre 5 / INFLUENCE, NÉGOCIATION ET ARGUMENTATION : LES FIRMES PHARMACEUTIQUES AU SEIN DES AUTORITÉS SANITAIRES</i>	179

III - EXPERTISE SCIENTIFIQUE ET RÉGULATION EUROPÉENNE

<i>Chapitre 6 / EXPERTISE ET REPRÉSENTATION</i>	225
<i>Chapitre 7 / POLITIQUE ET EXPERTISE SCIENTIFIQUE</i>	271
<i>Chapitre 8 / L'ADMINISTRATION EN RÉSEAU DE L'EXPERTISE EUROPÉENNE</i>	297
<i>Conclusion</i>	321
<i>Annexes</i>	329
<i>Bibliographie</i>	341
<i>Table des matières</i>	363

Remerciements

Ce travail doit énormément à son inscription dans le programme de recherche lancé à partir de 1997 sur le médicament et la santé publique par Philippe Urfalino. Je tiens à témoigner plus particulièrement de ma reconnaissance à ce dernier, qui m'a proposé de réaliser une thèse de sociologie avec lui sur le contrôle européen des médicaments, qu'il a ensuite dirigée avec une attention permanente et amicale. Surtout, son apport intellectuel à mon travail fut déterminant et ses conseils, comme les recherches menées en commun depuis plusieurs années, ont constitué pour moi une véritable formation à la recherche en sociologie. Je remercie aussi Emmanuelle Bonetti et surtout Sébastien Dalgalarondo pour les très nombreuses discussions que nous avons partagées, leur aide dans ma compréhension de ce secteur et leur soutien dans la réalisation de ma recherche.

Je voudrais ensuite exprimer mes remerciements à Erhard Friedberg. Les enseignements et les encouragements reçus au sein du cycle supérieur de sociologie de l'IEP de Paris ont largement contribué à mon envie de poursuivre mes recherches en sociologie. J'ai pu ensuite bénéficier au sein du Centre de sociologie des organisations de conditions rares pour la réalisation de ma thèse. Je remercie aussi tous les chercheurs et les doctorants du CSO, et tout particulièrement Patrick Castel, pour ces années communes. La rédaction de cet ouvrage s'est achevée au sein du Centre d'études et de recherches administratives, politiques et sociales à Lille. Je tiens à remercier tous ses membres pour m'avoir chaleureusement accueilli dans leur laboratoire et pour les échanges stimulants que j'y trouve.

Je tiens à exprimer aussi toute ma gratitude à Patrick Le Galès pour son soutien à ce projet de publication et pour l'aide précieuse qu'il m'a apporté dans la rédaction de cet ouvrage.

Je dois souligner par ailleurs ma dette envers tous les chercheurs, enseignants et personnels administratifs qui m'ont aidé et soutenu dans la réalisation de ce travail. Ce livre n'aurait pas non plus été possible sans la collaboration des acteurs qui ont accepté de me rencontrer, et tout particulièrement sans le concours de Fernand Sauer et de Jean-Michel Alexandre qui ont accepté ma présence au sein de l'Agence européenne des médicaments.

Enfin, un projet mené sur plusieurs années est toujours aussi une histoire personnelle. Mes pensées vont donc bien sûr à ma famille, à mes amis, et surtout à Cécilia, qui a partagé avec moi cette aventure, m'a supporté et encouragé tout au long de ce travail.

Cet ouvrage a bénéficié du soutien financier du programme « l'Identité européenne en question » du CNRS.

Introduction

Le 26 janvier 1995, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA) était officiellement inaugurée à Londres. La mise en place de cette structure et de deux procédures européennes d'enregistrement des médicaments marquait l'avènement d'un nouvel état de la régulation des produits pharmaceutiques en Europe. Les enregistrements par la Commission européenne, suite aux avis de l'EMA, des traitements contre le sida, ou la si médiatique mise sur le marché du viagra se chargeaient ensuite de signifier aux Européens que, dans ce domaine, l'Europe constituait désormais une réalité tangible. Cet ouvrage propose une analyse sociologique de l'histoire et du fonctionnement de cette « Europe du médicament ».

— Une étude européenne du contrôle des médicaments

Le xx^e siècle a vu une accélération phénoménale de l'innovation pharmaceutique. La découverte des sulfamides en 1935, de la pénicilline en 1940, des neuroleptiques en 1950 ont amorcé une révolution thérapeutique qui a fait des médicaments la clé de voûte de la médecine moderne et a largement contribué à la hausse de l'espérance de vie des populations (de 55 ans au début du siècle à plus de 80 ans aujourd'hui en Europe). Symbole moderne de la course contre la maladie [Dalgarrondo, 2004], « seulement » dix années se sont écoulées entre la découverte du virus du sida et la mise au point par les industriels des antiprotéases, premières molécules capables de faire rapidement baisser la quantité de virus HIV dans le sang. Parallèlement, les spécialités pharmaceutiques ont progressivement supplanté les préparations magistrales des officines [Chauveau, 1999] et les laboratoires qui se sont développés pour les produire sont devenus des industries parmi les plus puissantes au monde. Les enjeux économiques liés aux médicaments sont à la mesure de la place que ces produits ont pris dans notre vie quotidienne. Les dépenses de médicaments représentent aujourd'hui 1 % du PIB des pays européens et augmentent de près de 10 % par an. L'industrie pharmaceutique constitue un secteur de haute technologie stratégique pour l'économie des pays

développés, puisqu'elle emploie directement plus de 600 000 personnes en Europe¹ et génère des bénéfices records.

Cette lutte thérapeutique a cependant toujours eu un côté sombre. Au XVI^e siècle, Paracelse appelait déjà les médicaments des « poisons utiles ». Or, plus les produits sont devenus efficaces et concentrés, plus ils sont devenus dangereux. Ainsi, en 1953, le stalinon causa la mort de cent deux personnes en France. En 2001, un produit contre le cholestérol de la firme Bayer, la cêrivastatine, tua plus de cent personnes en quelques mois alors que des produits aussi efficaces et moins dangereux étaient déjà sur le marché. Ainsi, alors que, dans le secteur alimentaire, des scandales peuvent se développer à partir de quelques hospitalisations, ou même à partir de simples doutes, la consommation de médicaments est rendue responsable de milliers d'hospitalisations chaque année (jusqu'à représenter 15 % des hospitalisations dans certains pays européens) et constitue entre la troisième et la sixième cause de mortalité aux États-Unis². De plus, l'industrie pharmaceutique est accusée d'être malhonnête, cynique et de ne pas se soucier du bien-être des populations [Lenglet et Topuz, 1998]. La validité scientifique des données qu'elle produit est largement mise en doute. Elle est devenue enfin le symbole de la capacité corruptrice des acteurs économiques, que ce soit envers les médecins, les experts ou les pouvoirs publics [Cahuzac, 1999].

Ces accusations sont proportionnelles à l'implication des pouvoirs publics dans ce secteur. Le médicament est en effet l'un des produits les plus régulés. Nous entendons dans cet ouvrage le terme de régulation, qui fait l'objet de définitions et d'utilisations multiples³, dans un sens restreint, proche de son étymologie, comme un contrôle permanent et ciblé (*focused*), exercé par une autorité publique sur des activités qui sont dotées d'une valeur pour la société [Selznick, 1985, p. 363]. Ce

1. Source : EFPIA.

2. Source : OMS : <http://www.who.int/mediacentre/releases/pr81/fr/>.

3. Le terme de régulation vient en effet du latin *regula*, au figuré « discipline, règle » dérivé de *regere* (*guider, faire marcher droit*). Pour une discussion des différentes acceptions de la notion de régulation, des plus restreintes aux plus larges (où la régulation désigne l'ensemble des contrôles sociaux), voir notamment [Baldwin et al., 1998]. Des auteurs, en particulier G. Majone [1996a, 1997], opposent les fonctions de régulation aux fonctions de redistribution et de stabilisation. L'affirmation d'un État régulateur, qui se manifeste notamment par la création d'agences indépendantes de régulation, est alors généralement présentée comme une caractéristique centrale d'action publique actuelle (voir sur ce point chapitre 1, p. 74 et chapitre 7, p. 294).

contrôle a de multiples facettes : les établissements pharmaceutiques doivent, pour pouvoir exercer, avoir une autorisation des pouvoirs publics ; les essais menés par les firmes pour démontrer les propriétés de leurs produits sont strictement encadrés, chaque produit doit obtenir une autorisation de mise sur le marché (AMM), avant d'être généralement soumis à des décisions publiques liées aux dépenses de santé ; enfin, la publicité sur les produits pharmaceutiques est fortement limitée. Cette forte intervention est rendue nécessaire par l'incapacité des consommateurs et des prescripteurs à juger eux-mêmes des caractéristiques des traitements et par l'existence de systèmes d'assurance maladie.

Cet ouvrage ne concerne que le contrôle sanitaire des médicaments, plus précisément l'évaluation scientifique des médicaments et la délivrance des AMM. Depuis la seconde guerre mondiale, cette régulation s'est considérablement renforcée et organisée en même temps que la santé publique s'est affirmée comme un enjeu majeur pour les États [Girard, 1998]⁴. En s'appuyant sur les progrès de la statistique médicale, les administrations de la santé ont défini des normes de plus en plus contraignantes pour le développement et la vente des produits pharmaceutiques. Des pharmaciens et des médecins ont été transformés en experts grâce à leur inclusion dans des dispositifs institutionnels censés garantir l'acceptabilité des produits pour la population et définir leurs caractéristiques comme leurs conditions d'utilisation.

Pourquoi s'attacher à étudier cette régulation des médicaments au niveau européen ? Tout d'abord, entre expertise scientifique, intérêts économiques et politiques de santé publique, la régulation des médicaments représente un terrain privilégié pour comprendre la formation et le fonctionnement d'un espace politique européen. Initiés à partir de 1960, les efforts pour construire des politiques pharmaceutiques communes se sont vite heurtés aux intérêts nationaux (étant donné le caractère stratégique de l'industrie pharmaceutique, mais aussi les conséquences politiques de toute crise sanitaire, les États ne voulaient pas déléguer ce pouvoir de police) et aux écarts de pratiques et de normes entre pays (les jugements produits par les experts nationaux sur les traitements divergeaient largement). Au début des années 1980, malgré les progrès accomplis, le projet d'établir un jour un contrôle

4. *La santé publique peut être définie comme une « administration collective de la maladie et des préoccupations publiques à l'égard des corps »* [Dozon et Fassin, 2001, p. 7].

véritablement européen des médicaments était encore peu crédible. Pourtant, en 1993, la création d'une structure institutionnelle innovante, une agence européenne, était finalement décidée. Elle allait rapidement s'imposer comme le cœur du contrôle des médicaments en Europe. Cette agence, malgré son nom, n'est pas un équivalent européen de la *Food and Drug Administration* (FDA) américaine⁵ ; elle ne remplace pas les autorités des États membres, elle agit comme une tête de réseau des agences nationales. Comment comprendre cette dynamique historique et le dispositif institutionnel qui en résulte ? Que nous apprennent-ils sur les processus d'intégration européenne et sur les manières de « faire l'Europe » ? L'intérêt des politiques du médicament pour la compréhension de l'Europe est d'autant plus grand que les politiques de régulation, qui ne nécessitent pas de budget important et qui affectent directement les marchés, constituent depuis la fin des années 1950 le cœur de l'intervention communautaire [Majone, 1996b].

Mais surtout, étudier la régulation des médicaments dans une perspective nationale est aujourd'hui peu satisfaisant. Depuis le milieu du XX^e siècle, les politiques sont de plus en plus déterminées par des dynamiques et des acteurs qui dépassent le cadre territorial national [Elias, 1991, p. 283]. Pour les pays européens, le projet d'intégration européenne initié après la seconde guerre mondiale a profondément transformé les conditions de formulation des questions de santé et leur prise en charge. Il s'agit donc aujourd'hui d'en prendre acte et de conduire un travail de « reterritorialisation » de l'analyse [Fassin, 1996, p. 269]. Parce que l'Europe est devenue un cadre normatif central et l'horizon stratégique des acteurs, elle s'impose comme l'aire pertinente pour examiner toutes les questions traditionnellement appliquées aux politiques du médicament : comment et pourquoi juge-t-on un médicament acceptable ? Quelle implication les industriels ont-ils dans les procédures de contrôle ? La protection de la santé publique est-elle correctement assurée ? Quelle place les experts ont-ils dans les processus de décision politique ?

5. La FDA est une agence fédérale américaine qui emploie plus de neuf mille personnes. Créée dans les années 1930, elle est chargée de protéger la santé des consommateurs américains et contrôle, pour le compte du gouvernement américain, les médicaments, les produits alimentaires et les cosmétiques.

— Expertise, politique et intérêts privés

Le mouvement de construction européenne a, depuis son lancement, été le support d'une profonde transformation des politiques conduites en Europe. L'émergence de ce nouvel échelon politique s'est accompagnée d'une réorientation vers « Bruxelles » des stratégies, des mobilisations, des débats et des conflits qui s'exprimaient auparavant principalement au sein des États-nations. Mais, au-delà même de la production de politiques communautaires, ce projet et ses réalisations ont profondément transformé l'horizon et les cadres d'actions des acteurs des différents pays européens. Non seulement, les questions européennes pénètrent les débats politiques nationaux [Featherstone et Radaelli, 2003a, p. 331], mais les États sont de plus en plus influencés par les dynamiques prenant place chez leurs partenaires/concurrents européens. Par conséquent, sous l'effet conjugué de l'émergence de politiques communautaires et des transformations nationales dues à l'Europe, dans de nombreux domaines, les individus qui participent au travail politique agissent à partir d'usages, d'actes, d'idées, de règles ou d'organisations, d'institutions [Fauconnet et Mauss, 1901], qui ont un caractère européen. Il est dans ce sens possible de parler de l'existence d'un espace politique européen. Cet ouvrage se propose d'étudier la régulation des médicaments au sein de cet espace. Trois principales problématiques guideront notre réflexion.

La formation d'un espace politique européen

Tout d'abord, comment expliquer l'institutionnalisation d'une Europe du médicament ? Notre conception de l'espace européen, qui diffère de celle mise en avant par de nombreux travaux sur l'intégration européenne⁶, suppose de rendre compte des influences croisées des niveaux subnationaux, nationaux et européens et de leur transformation conjointe [Hauray et Urfalino, à paraître]. Cette stratégie de recherche

6. Pour ces travaux, il s'agit en effet généralement d'expliquer une « migration » des capacités de réglementations depuis les États vers les instances supranationales. L'institutionnalisation d'un espace politique européen est alors fondamentalement conçue comme le développement de la capacité des organisations européennes à gouverner (voir notamment [Stone Sweet et al., 2001, p. 21]). Sur cette question, voir l'introduction de la première partie.

invite donc à repérer le renforcement des « chaînes d'interdépendance⁷ » qui relient les sociétés nationales [Elias, 1991], sans opposer de manière artificielle les États et les institutions internationales, ou les États et les mouvements transnationaux. Adopter une démarche séquentielle nous semble être le moyen le plus pertinent pour analyser cette dynamique politique. Se placer dans une perspective historique longue est tout d'abord nécessaire pour étudier des phénomènes d'institutionnalisation et l'impact de normes ou d'idées [Dudley et Richardson, 1999]. Ensuite, l'étude conjointe des histoires nationales et des développements européens conduit à repérer un enchaînement de séquences, d'états distincts du système étudié, et permet de conceptualiser les mécanismes sociaux [Hedström et Swedberg, 1998] qui expliquent le passage de l'une à l'autre⁸. Trois mécanismes, avec la prise en compte des phénomènes que l'on peut qualifier d'exogènes, sont déterminants dans l'émergence d'une Europe du médicament : la coopération entre experts, la concurrence entre autorités nationales et le pilotage de l'institutionnalisation de l'Europe. Notons dès à présent que la mise en évidence de ces mécanismes ne vise pas à fournir une loi de la formation de l'Europe qu'il serait aisé de transposer à d'autres secteurs et que leur « part » de responsabilité dans le mouvement étudié est à la fois changeante et difficile à mesurer précisément [Elster, 1998b]. Pour autant, cette démarche n'empêche pas toute réflexion d'ordre plus général.

Exposer et analyser la formation d'un espace politique européen n'est cependant pas suffisant. Face à cette dynamique, il est en effet légitime de s'interroger : plus d'Europe, certes, mais au bénéfice de qui et pour conduire quelles politiques ? Les mécanismes sociaux identifiés dans l'explication de l'émergence de l'Europe du médicament et les enjeux spécifiques de cette politique (qui vise à contrôler des acteurs très puissants, les laboratoires pharmaceutiques, à travers une expertise scientifique) invitent à privilégier deux questions.

7. *L'interdépendance entre pays a bien sûr plusieurs dimensions. Il est possible de différencier l'interdépendance stratégique (par exemple, la concurrence), une interdépendance véhiculée par l'unification de la production des normes ou des connaissances, l'émergence d'une identité européenne, ce que Norbert Elias a appelé « l'image du nous » [Elias, 1991] ou plus concrètement une interdépendance résultant de dispositifs ou procédures de coordination.*

8. *Bien sûr, les transformations nationales ne doivent surtout pas être systématiquement rapportées à l'affirmation d'un espace européen [Radaelli, 2003]. Il faut donner aux changements observés la « chance » d'explications purement nationales.*

Intérêt public et intérêts privés

La concurrence entre États a été un facteur essentiel de l'institutionnalisation de l'Europe dans le secteur pharmaceutique. Quel est l'impact de cette compétition sur la protection des citoyens et la prise en compte des intérêts privés⁹ ? S'interroger sur les conséquences de la mise en place du système européen sur la santé publique semble d'autant plus nécessaire que l'intégration européenne a été vue comme la cause possible d'un déclenchement d'une course vers le bas des standards de régulation [Scharpf, 1995, 2000]. Cette question, relative à une situation d'interdépendance entre des États, rejoint par ailleurs une interrogation classique de l'analyse économique, de la science politique et même des études issues de la nouvelle sociologie des sciences sur les agences : celle de l'influence déterminante des acteurs privés sur les autorités publiques qui sont censées les contrôler. Il est ainsi difficile, à moins de vouloir s'afficher comme un chercheur « désespérément naïf » [Wilson, 1980], de ne pas suggérer une capture au moins partielle des autorités par les intérêts régulés¹⁰. La régulation des médicaments est intrinsèquement porteuse d'une ambiguïté. Activité de santé publique, chargée de garantir la mise sur le marché de médicaments efficaces et sûrs, elle conduit à donner à des industriels des droits de vente sur la base d'informations qu'ils ont eux-mêmes produites. Ils participent par ailleurs activement au travail d'expertise : ils sont associés à la définition des normes qui encadreront leurs pratiques, peuvent demander des

9. Comme D. Vogel et R. A. Kagan le soulignent dans leur ouvrage sur les conséquences de la mondialisation sur les politiques nationales de régulation, alors que les travaux se sont souvent centrés sur l'estimation de l'impact de la mondialisation sur les politiques nationales, il faut aussi analyser le « sens » de ces influences, c'est-à-dire se demander s'il y a une « race to the bottom » ou une « race to the top » [Vogel et Kagan, 2002].

10. Par exemple, Marver Bernstein a affirmé que les autorités sanitaires suivent un cycle de vie, le volontarisme des premiers moments de l'agence cédant progressivement la place à la défense des intérêts régulés [Bernstein, 1955]. Il indique qu'une autorité de régulation traverse quatre phases : 1) la gestation : l'autorité est créée, souvent en réaction à la perception d'un problème ou d'une crise ; 2) la jeunesse : elle est déterminée à agir, mais se fait manœuvrer par ses régulés, qui ont l'avantage d'être plus expérimentés ; 3) la maturité : l'attention politique baisse, l'agence devient moins volontaire et des relations de coopération entre l'agence et les intérêts privés régulés sont établies. Elle devient plus sensible aux besoins de l'industrie. Le remplacement des anciens régulateurs volontaires par de nouveaux individus moins engagés accentue ce mouvement ; 4) l'âge ancien : la priorité est donnée aux besoins de l'industrie et l'agence identifie les intérêts industriels aux siens.

conseils aux experts publics et discutent directement avec eux de la valeur de leurs traitements. En outre, étant donné le poids des laboratoires dans le secteur santé et leur influence sur la sphère politique, les questions de conflits d'intérêts ou de corruption ne peuvent être écartées. Ces inquiétudes apparaissent encore plus légitimes quand, comme cela a été le cas avec l'anticholestérol de la firme Bayer ou avec l'anti-inflammatoire de la firme Merck, des médicaments largement prescrits sont brusquement retirés du marché. S'interroger sur la place des intérêts privés dans l'enregistrement européen des produits, conçu comme un dispositif devant défendre l'intérêt public¹¹, est donc incontournable.

Expertise scientifique et décision politique

Comme la concurrence entre États, la coopération entre experts a joué un rôle central dans l'intégration européenne en matière de médicaments. Depuis les années 1960, la collaboration qu'ils ont développée au sein des comités européens, la normalisation des pratiques que ces échanges ont permis et le renforcement des fonctions d'expertise au sein des administrations nationales ont limité les forces centrifuges de la compétition entre États. Ces experts sont pourtant devenus « suspects ». En effet, du fait de la dépendance croissante de nos sociétés envers le savoir scientifique et de la perception des risques inhérents au progrès technique, la place et les modes de production de l'expertise sont mis en doute depuis plusieurs années [Callon *et al.*, 2001 ; Trépos, 1996]. Les récents scandales alimentaires et le rôle central de l'Union européenne dans la gestion de risques font que cette question se pose avec une force particulière au niveau communautaire. Analyser le rapport entre expertise et politique en Europe nécessite d'aborder plusieurs questions interdépendantes. La place de la défense de positions nationales dans les avis des experts présents au niveau européen doit être examinée. En effet, ceux-ci sont parfois présentés comme les artisans de l'émergence d'un supranationalisme délibératif [Joerges et Neyer, 1997]. Au contraire, l'affaire de

11. *L'idée que la régulation des produits pharmaceutiques ne pourrait être fondamentalement qu'un outil développé par les firmes dans leur intérêt et contre les intérêts des consommateurs, qui résulterait de l'application des analyses économiques de la régulation [Stigler, 1971] est peu pertinente. Comme nous le verrons, la régulation des produits pharmaceutiques s'est affirmée, suite à des catastrophes sanitaires, pour assurer une meilleure protection des patients et elle représente avant tout un problème pour les industriels. Il est donc raisonnable de prendre comme point de départ de cette analyse que le but a priori de cette activité est d'assurer le bien public.*

l'ESB a mis en évidence avec force l'alignement possible des avis des experts sur les intérêts nationaux [Lafond, 2001 ; Vos, 2000]. Plus généralement, que ce soit au niveau national ou au niveau européen, se pose le problème de l'articulation entre expertise et politique dans les décisions touchant les médicaments. L'avènement des agences de régulation au niveau national et européen se traduit-il par une prise de pouvoir des experts identique à celle qu'ont identifiée certains travaux sur les comités d'experts américains ? Cette interrogation rend nécessaire, au risque sinon d'osciller entre le « tout scientifique » et le « tout politique », de recourir à une investigation substantielle du politique dans le travail d'expertise.

— De l'organisation d'une contre-expertise publique aux défis du Marché unique

Le contrôle sanitaire des médicaments

L'histoire du contrôle sanitaire des médicaments est ancienne puisque trois mille ans avant notre ère des inspections et des tests sont déjà effectués chez les producteurs de remèdes en Grèce et en Égypte [Penn, 1979]. À partir du XVI^e siècle, des pharmacopées, c'est-à-dire des listes de médicaments précisant leurs modes de fabrication et leur utilisation, sont rédigées dans les différents territoires européens. Elles indiquent aussi toutes les caractéristiques connues des substances et des tests devant être réalisés pour s'assurer de leur qualité. Elles constituent un nouvel outil efficace d'encadrement de la production de remèdes et sont d'ailleurs toujours en vigueur. Les premiers dispositifs modernes de régulation des produits pharmaceutiques émergent à partir du début du XX^e siècle. Jusqu'aux années 1960, l'action des pouvoirs publics sur les médicaments reste cependant majoritairement centrée sur la lutte contre l'adultération des produits et la vérification de leurs conditions de production. La volonté des pouvoirs publics de renforcer leur contrôle effectif des médicaments commercialisés est rattachée à un événement traumatique mondial, au début des années 1960 : un médicament, présenté comme totalement inoffensif et prescrit pour les femmes enceintes, la thalidomide, fait des milliers de victimes¹². Rendus partiellement responsables de cette catastrophe pour n'avoir pas empêché la prescription de ce

| 12. Voir chapitre 1, p. 37.

médicament, les gouvernements doivent repenser leurs systèmes de contrôle. Les critères de sécurité et de qualité doivent notamment être plus précisément appliqués. Mais, puisqu'un médicament qui, selon les investigations médicales en vigueur, semble sans danger, peut se révéler extrêmement toxique, la démonstration de l'efficacité ne doit plus être accessoire : si tous les médicaments peuvent tuer, ils doivent tous soigner. Or, l'avancée de la médecine des preuves, c'est-à-dire l'application de la méthode expérimentale et de la statistique à la médecine, tout particulièrement à travers la réalisation d'essais cliniques contrôlés, permet la production de données contrôlables par les autorités publiques. Dans les différents pays, les systèmes d'enregistrement qui vont progressivement se mettre en place chargeront ainsi des spécialistes de réaliser une contre-expertise publique préalable à toute commercialisation, réalisée sur la base de trois critères fondamentaux : la *qualité* du produit¹³, la *sécurité* de son utilisation¹⁴ et son *efficacité*¹⁵.

Si, pour contrôler les médicaments, les pouvoirs publics réalisent des inspections d'usines, des tests chimiques, recueillent et analysent, grâce au système de pharmacovigilance, les déclarations d'effets secondaires pour les produits déjà sur le marché¹⁶, l'outil central de la régulation est l'évaluation du dossier d'AMM. Le dossier d'AMM est censé présenter de manière fidèle les résultats des études et des essais qu'ont réalisés les firmes afin de tester leur médicament. En effet, un médicament qui est évalué par les pouvoirs publics est le résultat d'un long processus de sélection. Lorsqu'un principe actif est isolé comme un médicament potentiel¹⁷, il fait tout d'abord l'objet d'études précliniques. Ces études *in vitro* puis sur les animaux visent à évaluer l'activité biologique, la toxicité, la stabilité du produit et à estimer si des essais sur l'homme, ou essais cliniques, doivent et peuvent être entrepris. Ces derniers sont séparés en quatre phases successives incluant de plus en plus de patients

13. *Le fabricant est-il capable de produire un médicament non adultéré ?*

14. *Quels risques le produit fait-il courir aux patients ?*

15. *Quel bénéfice mesuré peut-on attribuer au produit ?*

16. *Dans chaque pays, les médecins, les professionnels de santé et les titulaires des AMM sont tenus de déclarer aux autorités sanitaires tout effet indésirable présumé du médicament prescrit (particulièrement les effets indésirables inattendus, c'est-à-dire non identifiés lors de l'évaluation, et les effets indésirables graves, qui mettent la vie du patient en danger ou conduisent à une hospitalisation).*

17. *Plusieurs techniques sont employées pour isoler les principes actifs prometteurs : les observations de chercheurs, l'isolement et la synthèse de principes actifs naturels, le criblage (l'examen systématique des molécules de toutes origines), la mise au point de molécules à partir d'un mécanisme d'action recherché ou des procédés biotechnologiques [Tabuteau, 1994, p. 50].*

(de vingt à plusieurs milliers) et mesurant avec une précision croissante l'intérêt du produit. Ils doivent être des essais contrôlés et sont normalement randomisés et conduits en aveugle. Le but est de pouvoir mesurer l'effet réel du produit et d'éviter des éventuels biais dans la composition des groupes testés ou dans le comportement des participants (voir annexe 4).

Après les essais, les firmes élaborent le dossier d'AMM, construit de manière pyramidale. La première partie, appelée « résumé », est la plus courte, mais la plus importante. Elle comporte, outre des renseignements administratifs, le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), c'est-à-dire la demande d'AMM de la firme¹⁸. Le RCP définit notamment la composition du produit, ses indications, ses contre-indications, ses effets secondaires et les précautions d'emploi (voir annexe 3). Cette partie contient aussi les rapports des experts (généralement des chefs de grands services hospitaliers et des chercheurs du laboratoire) qui décrivent et évaluent les résultats des essais menés par la firme. Les trois autres parties du dossier présentent les données détaillées et les recherches sur lesquelles se basent ces rapports. Ce dossier, qui contient une masse d'informations considérable, est transmis aux autorités chargées de réaliser l'évaluation du produit. Il y a généralement deux phases dans le travail d'évaluation. Tout d'abord, des experts spécialisés, externes ou internes aux agences, réalisent une première analyse du dossier. Puis, sur la base d'un rapport d'évaluation, une délibération a lieu pour décider d'autoriser ou non le produit, généralement au sein d'un comité d'experts¹⁹. En Europe, l'AMM est ensuite généralement délivrée par l'autorité elle-même. Notons que la décision d'AMM n'est pas un simple oui/non : le travail d'évaluation consiste, en cas d'autorisation, à amender le RCP demandé par les firmes. Même s'il est difficile de vérifier ces données, environ 5 % des principes actifs isolés font l'objet d'études précliniques ; en moyenne, sur cinq mille molécules isolées, cinq font l'objet d'essais cliniques de phase 2 et une seule est finalement enregistrée [Moreau *et al.*, 2002].

L'évaluation des médicaments est une activité importante pour les États comme pour les laboratoires pharmaceutiques. Toutes les procédures

18. Les dictionnaires médicaux, par exemple le Vidal en France, sont composés des RCP des produits.

19. Pour tous les produits en France, mais seulement pour les nouveaux produits en Allemagne ou au Royaume-Uni, une commission d'AMM, qui réunit des experts nationaux éminents dans le domaine du médicament et représente « la communauté médicale », est consultée pour mener cette délibération.