

# Une industrie normée ? Gouvernement par les normes, jeu sur les normes et internationalisation des chaînes de valeur dans le secteur pharmaceutique

Agnès Labrousse

---



**Édition électronique**

URL : <http://journals.openedition.org/ei/577>

DOI : 10.4000/ei.577

ISSN : 2553-1891

**Éditeur**

Association Économie et Institutions

**Référence électronique**

Agnès Labrousse, « Une industrie normée ? Gouvernement par les normes, jeu sur les normes et internationalisation des chaînes de valeur dans le secteur pharmaceutique », *Économie et institutions* [En ligne], 18-19 | 2012, mis en ligne le 01 février 2013, consulté le 20 avril 2019. URL : <http://journals.openedition.org/ei/577> ; DOI : 10.4000/ei.577

---

Ce document a été généré automatiquement le 20 avril 2019.

Revue Économie et institutions

---

# Une industrie normée ? Gouvernement par les normes, jeu sur les normes et internationalisation des chaînes de valeur dans le secteur pharmaceutique

Agnès Labrousse

---

## Introduction - Les normes, principes actifs de l'industrie pharmaceutique

- 1 Le secteur pharmaceutique est généralement présenté comme un secteur innovant, à la pointe de l'économie de la connaissance (Orsenigo *et al.*, 2006). On souligne moins qu'il s'agit d'un secteur très normé, au point que la régulation pharmaceutique a pu être présentée comme un modèle pour d'autres secteurs, au premier rang desquels l'industrie financière (Boyer, 2011, pp. 181-182). Les normes pharmaceutiques sont en effet présentes à chaque maillon de la chaîne de valeur, de la R&D à la distribution en passant par la production. Elles visent à assurer la qualité, la stabilité, la traçabilité et l'efficacité des produits (Le Hir, Cohen, 2001). Elles fonctionnent comme réducteur d'incertitude quant à la qualité des produits, avalisant auprès des consommateurs la sécurité sanitaire des produits pharmaceutiques. Ces normes sanitaires jouent un rôle d'autant plus crucial dans les économies développées que celles-ci se caractérisent par un « régime de croissance anthropogénétique » (Boyer, 2002) ; régime dans lequel une fraction croissante de la production et de la consommation porte sur l'éducation, la formation, les loisirs et –

*last but not least* – la santé<sup>1</sup>. S’agit-il pour autant d’un modèle idéal de régulation sectorielle fondé sur la science ?

- 2 Les normes, loin d’être de simples énoncés scientifiques ou techniques socialement inertes, sont, nous le verrons, des construits politiques et sociaux dont se saisissent des acteurs divers au pouvoir variable. Sera examiné ici, dans une perspective d’économie politique des normes, le cycle des normes pharmaceutiques, de leur négociation à leur mise en application dans les entreprises, en mettant en évidence leur rôle capital dans le gouvernement du secteur, en même temps que les jeux d’acteurs et les arrangements locaux autour des normes, à partir de sources variées (cf. encadré 1 ci-dessous). Pour ce faire, nous nous concentrons sur les normes de laboratoire, les normes cliniques et les normes de fabrication, un élément structurant du secteur mais bien moins étudié que le régime des brevets (cf. Coriat & Orsi, 2003, Guennif & Chaisse, 2007).
- 3 La première partie trace les contours d’une économie politique des normes pharmaceutiques. Il s’agit de définir le cadre théorique mais aussi pratique d’analyse des normes pharmaceutiques (1). Après ce cadrage, nous examinons l’évolution de ces normes sur la longue période. Les crises sanitaires jouent un rôle majeur dans les dynamiques de changement des régulations pharmaceutiques, de même que la pression continue de l’industrie pharmaceutique sur l’élaboration des normes. Celles-ci apparaissent alors comme des compromis sociaux institutionnalisés entre intérêts publics et privés (2). Après cette analyse sur la longue période, nous nous focalisons sur le contexte contemporain d’internationalisation de l’industrie pharmaceutique. Ce contexte pousse à une harmonisation internationale facilitant certes la coordination au sein des chaînes de valeur globales mais rendant plus problématique le contrôle des normes par les agences nationales. Ce contexte est également marqué par la montée d’un néolibéralisme pharmaceutique redéfinissant le rôle et les moyens de ces agences (3). Enfin, nous explorons le jeu des acteurs dans l’application des normes au sein des entreprises et l’émergence de compromis locaux (4).

#### Encadré 1 – Le corpus analysé

Nos sources ont principalement trait aux normes contrôlées aux États-Unis et à l’international par la Food and Drug Administration (FDA) avec des incursions au sein d’autres systèmes normatifs, en particulier européens. Ces sources correspondent à :

- des articles de Revues médicales (*Journal of the American Medical Association –JAMA–*, *The New England Journal of Medicine*, *Journal of Medical Ethics*, *Applied Clinical Trials* etc.) ; ces revues apportent d’importants éléments à la compréhension de l’industrie et des normes pharmaceutiques mais sont peu exploitées dans la littérature économique sur le sujet.
- des rapports et données statistiques issus de commissions d’enquête (Government Accountability Office, Sénat etc.), des organismes de contrôle (FDA, Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – AFSSAPS, devenue en 2012 l’Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé – ANSM, Agence européenne du médicament – EMA) et de leurs tutelles (FDA Scientific Council, Department of Health and Human Services) ;
- des articles du *New York Times* relatifs aux produits pharmaceutiques et à la FDA, dépouillés pour la période 2000-2010, une source intéressante car les journalistes

d'investigation spécialisés ont un accès privilégié aux acteurs ;

- des travaux d'histoire de la FDA, d'histoire des sciences, *social science studies* etc.
- deux enquêtes sur des entreprises pharmaceutiques réalisées dans le cadre du projet IPSO (l'Industrie pharmaceutique sous observation), l'une par S. Muller, l'autre par l'auteure en collaboration avec L. de Verdalle.

## 1. Pour une économie politique des normes pharmaceutiques : gouvernement par les normes et dynamiques de normalisation

- 4 Selon l'AFNOR, la norme est un « document établi par consensus, qui fournit, pour des usages communs et répétés, des règles, des lignes directrices ou des caractéristiques, pour des activités ou leurs résultats, garantissant un niveau d'ordre optimal dans un contexte donné » (extrait du Guide ISO/CEI 2)<sup>2</sup>. L'organisme ISO précise qu'une norme est une « spécification technique, ou un autre document accessible au public, établie avec la coopération et le consensus ou l'approbation générale de toutes les parties intéressées, fondée sur les résultats conjugués de la science, de la technologie et de l'expérience, visant à l'avantage optimal de la communauté dans son ensemble et approuvée par un organisme qualifié sur le plan national, régional ou international ». Ces définitions font bien apparaître l'ancrage technique et scientifique des normes, leur caractère collectif et institutionnel. Mais les normes correspondent-elles nécessairement à cette vision irénique de la coopération et du consensus de la totalité des parties intéressées ? Garantissent-elles véritablement une optimisation des comportements ? Afin d'appréhender ces enjeux, nous esquissons ici les linéaments d'une économie politique et institutionnelle des normes pharmaceutiques, ancrée dans l'institutionnalisme historique<sup>3</sup>.

### 1.1. Les normes, institutions spécifiques et technologies de gouvernement

- 5 Parce qu'elles fournissent des règles et des lignes directrices pour l'action, les normes répondent à la définition donnée par North (1990) des institutions comme contraintes structurant les interactions politiques, économiques et sociales. Les normes sont également des institutions au sens de Commons (1934), contraignant et rendant possible dans un même mouvement les transactions car elles réduisent l'éventail des possibles et stabilisent les attentes. En définissant les caractéristiques des processus et des produits, les normes construisent les marchés, diminuent l'incertitude et produisent potentiellement de la confiance. Les normes constituent un "investissement de forme" (Thévenot, 1986) permettant la comparaison, l'évaluation et favorisant ainsi l'interopérabilité et, plus largement, la coordination de la production et des échanges. Ces normes sont d'autant plus cruciales que les produits – tout particulièrement les médicaments – sont souvent trop complexes pour se prêter à une évaluation immédiate (Clark, 1961 ; Thévenot, 1993) et que les chaînes de valeurs se segmentent et s'internationalisent.
- 6 En insistant ainsi sur leur rôle dans la construction et le gouvernement des marchés (Coriat & Weinstein, 2004)<sup>4</sup>, l'économie institutionnelle s'écarte des approches

économiques standard<sup>5</sup>. Ces courants<sup>6</sup> considèrent en effet le plus souvent les réglementations comme extérieures au marché. Dans la théorie standard, les normes réglementaires sont vues comme un obstacle au libre fonctionnement des marchés, introduisant rigidités et obstacles à l'innovation. Rappelons que Milton Friedman<sup>7</sup> préconise l'abolition pure et simple de la Food and Drug Administration (FDA) et de toutes les réglementations dont elle est garante. Gary Becker (2002) défend quant à lui la suppression des réglementations apparues depuis 1962 aux États-Unis. Dans la théorie standard étendue, les normes réglementaires apparaissent comme une solution à des défaillances de marché en situation d'asymétrie d'information. Elles ne doivent exister que dans les cas où le système de prix est inapplicable (Arrow, 1971) et leur poids doit être réduit au maximum (Stigler, 1973). Dans sa variante *public choice* (école de Virginia), la théorie standard étendue dissout les normes réglementaires dans les marchés politiques : face à des dirigeants uniquement préoccupés de la maximisation des votes en leur faveur et par la recherche de rentes, cette école de la capture préconise de retirer à l'État le droit de réglementer (Tullock, 1978). Par-delà leur diversité manifeste, ces approches fortement ancrées dans l'école de Chicago ont en commun de partir de l'hypothèse d'un individu maximisateur d'utilité, de réduire à la portion congrue la place de l'État dans la gestation et le contrôle des normes au profit d'une autodiscipline concurrentielle des marchés privatisant la norme. Nous verrons (partie 3.1.) que l'industrie pharmaceutique a largement promu le développement de ces approches.

- 7 L'approche institutionnelle met, quant à elle, en avant une économie constituée d'acteurs obéissant à une rationalité subjective, interprétative, procédurale et limitée (Simon, 1997), une économie d'organisations (privées et publiques) enchâssée dans un cadre institutionnel. Les acteurs individuels et collectifs y diffèrent par leur équipement matériel, financier et cognitif et ne sont pas égaux dans la gestation des normes comme dans leur observation. Dans une telle perspective, les normes constituent un instrument capital de coordination et de gouvernement mais rien ne garantit leur optimalité : elles sont le produit de compromis construits en situation de connaissance imparfaite et de ressources disparates. Autre différence entre une économie standard et une économie politique institutionnelle des normes : la dimension interprétative des institutions en général et des normes en particulier, déjà soulignée par Max Weber et reprise par Lachmann ou Schütz. Dans *Wirtschaft und Gesellschaft* et sa *Rechtssoziologie*, Weber considère le droit comme un référent orientant l'action (Serverin, 2000). Cette fonction d'orientation ne signifie pas que les acteurs se soumettent intégralement aux injonctions contenues dans les normes : 1) Les acteurs peuvent agir intentionnellement à l'encontre d'une norme mais, ce faisant, la norme influence leur comportement ; 2) les normes sont sujettes à des interprétations différenciées, d'autant plus importantes que la norme est incomplète et doit être traduite localement. Aussi les normes donnent-elles lieu à des arrangements locaux, ce que montre également la sociologie du travail (Reynaud, 1990). Les normes sont adaptées, retravaillées pour s'ajuster à des configurations historiques situées, elles jouent au sein d'ensembles normatifs de diverses origines, potentiellement hétérogènes et contradictoires. Nous touchons là une différence de fond avec les approches économiques standard en termes d'incitations et de gouvernance où une norme produit mécaniquement des comportements. Dans une économie institutionnelle des normes, on ne peut faire l'économie d'une analyse située et circonstanciée des pratiques et des jeux d'acteurs autour des normes, dans les organisations publiques comme privées. Issue d'un processus de formalisation et d'abstraction (Tournay, 2007 ;

Hibou, 2012), la norme ne prend consistance que localement. C'est pourquoi la dernière partie de cet article s'attachera à ces arrangements locaux.

- 8 Si les normes peuvent être subsumées sous la catégorie générale d'institutions, il s'agit cependant d'institutions spécifiques pour lesquelles la dimension technique et scientifique s'avère centrale. Ce registre technico-scientifique constitue une source de légitimation majeure, justifiant le poids de l'expertise dans la gestation et le contrôle des normes. Cependant, cette dimension technique est socialement construite. Loin d'être des instruments neutres et inertes, les normes cristallisent en effet des valeurs et des interprétations du monde social (Pezet & Pezet, 2010). Elles sont le fruit de rapports de force en même temps qu'elles modifient la distribution des pouvoirs, avantagent certains acteurs au détriment d'autres (Le Galès & Lascoumes 2005, p. 16). Ainsi la normalisation très prononcée du secteur pharmaceutique conforte les firmes dominantes en amplifiant les barrières à l'entrée liées aux brevets et aux économies d'échelle, en régulant la concurrence entre les firmes, en lien étroit avec l'État (Montalban, 2007). La montée de la contrainte sanitaire a en effet historiquement favorisé la concentration du secteur autour d'une vingtaine de groupes industriels dominants, les *Big Pharma*, en relation avec un grand nombre d'entreprises de taille moyenne ou plus petite. Cette normativité industrielle a occasionné la quasi-disparition de la production artisanale au sein des annexes de fabrication des officines, autrefois importante (Muller, 2013a). Elle contribue en France à marginaliser la production publique à la pharmacie des hôpitaux de Paris (Arborio, 2013). En outre, cette contrainte est également une ressource pour les entreprises car elle légitime auprès des pouvoirs publics le développement d'une réglementation protectrice à l'égard de la concurrence, en même temps que l'obtention de prix élevés (auprès des pouvoirs publics pour la France, des caisses de santé pour l'Allemagne ou des assureurs pour les États-Unis). Cela se traduit par des profits structurellement élevés s'apparentant à de véritables rentes de situation, faisant des mondes pharmaceutiques des « mondes de règles et de rentes » (Lomba, 2013). Les normes apparaissent donc bien comme des « technologies de pouvoir et de gouvernement » (Foucault, 2004 a & b) participant de macropouvoirs comme de micropouvoirs et s'insérant dans des modes de régulation plus larges (cf. encadré 2, *infra*). Ce « gouvernement par les normes », pour reprendre l'expression forgée par Thévenot (1997), joue en effet aussi bien dans les politiques publiques que dans le gouvernement des chaînes de valeur ou le gouvernement d'entreprise. Cochoy (2000, p. 63) qualifie d'ailleurs opportunément la normalisation de « diplomatie des techniques ».
- 9 Loin d'une vision irénique de la norme, il importe alors de prêter une attention particulière aux arènes d'élaboration et de contrôle des normes et aux poids relatifs des acteurs en leur sein. Quels sont les acteurs (sur/sous)représentés ou exclus dans la construction des normes, leur contrôle et leur mise en pratiques ? Comme tout objet institutionnel, la norme ne saurait être analysée en faisant abstraction des dispositifs qui l'encadrent. Quel est le cadre institutionnel et organisationnel organisant la production et le contrôle des normes ? Quelle(s) logique(s) relie(nt) entre eux les différents éléments d'un système normatif (ensemble de normes, hiérarchie des normes, acteurs et dispositifs de production et de contrôle) ? Un autre concept foucauldien peut alors être mobilisé, celui de gouvernementalité (Foucault, 2004 a&b). La notion renvoie notamment à l'« ensemble constitué par les institutions, les procédures, analyses et réflexions, les calculs et les tactiques qui permettent d'exercer cette forme spécifique bien que complexe de pouvoir, qui a pour cible principale la population, pour forme majeure de savoir l'économie

politique, pour instrument technique essentiel les dispositifs de sécurité » (Foucault, 2004a, p. 111). Une telle conceptualisation permet d'éclairer et de caractériser une multitude de processus apparemment hétérogènes dans l'évolution du secteur. Ainsi, la logique de gouvernementalité néolibérale qui s'adosse à des savoirs et discours économiques issus de l'école de Chicago retravaille depuis les années 1980 les relations entre les autorités de contrôle et l'industrie pharmaceutique dans le sens d'une logique de partenariat accommodante visant à réduire le « fardeau » des normes publiques et alléger les procédures et dispositifs de sécurité sanitaire (cf. partie 3).

## 1.2. Un paysage normatif diversifié mais dominé par les normes réglementaires

- 10 La littérature de science politique ou de gestion, de même que la littérature indigène des organismes de normalisation, associe fréquemment à la norme l'idée d'observation volontaire (Lelong & Mallard, 2000 ; directive européenne 83/189/CEE). Nous adoptons ici une acception plus englobante de la norme incluant l'observation obligatoire et donc la norme réglementaire. Il est un caractère commun, princeps, à toutes les normes techniques, qu'elles relèvent de la *soft law* ou de la *hard law* : ces normes peuvent être définies comme des spécifications techniques portant sur les mesures, le design, la performance et les effets associés de produits et de processus<sup>8</sup>. Cette conceptualisation des normes qui intègre les normes réglementaires nous permet de saisir le paysage normatif dans sa diversité, de mettre au jour des jeux complexes et des glissements du curseur entre les normes volontaires relevant d'un autogouvernement des entreprises et les normes issues de la puissance publique. Car le déploiement de la *soft law* par l'industrie (codes éthiques et de bonnes pratiques) s'avère souvent un moyen de parer au développement de normes réglementaires (*hard law*) plus contraignantes. Mais quand des crises sanitaires mettent au jour les déficiences des normes volontaires, de nouvelles normes réglementaires peuvent – dans certaines configurations – entrer en gestation (cf. partie 2).
- 11 Du fait de ces évolutions, le paysage normatif dans le secteur pharmaceutique est aujourd'hui largement dominé par des normes réglementaires élaborées par des agences publiques. Ainsi, les Bonnes Pratiques de Fabrication<sup>9</sup> (normes BPF ou GMP en anglais) constituent un référentiel réglementaire opposable lors des inspections des établissements pharmaceutiques par leurs autorités de tutelle. Ces normes concernent le contrôle de la qualité des substances actives, excipients etc. En amont, les bonnes pratiques de laboratoires (BPL/ GLP) sont des normes réglementaires regardant les études pré-cliniques (toxicologie et études pharmacologiques sur les animaux) ; les bonnes pratiques cliniques (BPC/GCP) concernent quant à elles les essais cliniques sur les humains. En aval, les bonnes pratiques de distribution (BPD/GDP) intéressent les grossistes et les distributeurs. Si les normes réglementaires dominant aujourd'hui, cela ne signifie en rien que ces dernières soient foncièrement exogènes aux industriels : nombre d'entre elles, nous le verrons, ont été coproduites par les industriels. De plus, ces normes réglementaires coexistent avec des normes d'entreprise ou encore des normes ISO. Il convient d'insister ici sur la diversité des paysages normatifs dans le temps et dans l'espace<sup>10</sup>. Ainsi la logique de certification et d'agences indépendantes – au cœur du modèle américain – est-elle relativement nouvelle en France où la production de normes reposait sur une alliance originale entre la profession pharmacienne et les

administrations publiques (Benamouzig & Besançon, 2005 ; Muller, 2013 a&b). Se développe depuis une vingtaine d'année une convergence croissante des systèmes normatifs des pays développés dans le cadre des processus d'harmonisation internationale et européenne.

- 12 Ces normes industrielles répondent à une exigence commune de « sécurité sanitaire » pour le consommateur final. Elles cristallisent des procédures supposées assurer la teneur en principe actif, la qualité et l'innocuité du produit. Les propriétés du médicament étant hautement complexes et pour la plupart indétectables par le patient (et le médecin)<sup>11</sup>, la garantie formelle présentée par ces normes est une condition nécessaire au bon déroulement de la relation médecin-patient et pharmacien-client. Cette garantie est elle-même liée à l'encadrement public massif du secteur, à la socialisation de la demande de médicaments par l'État social (et/ou les assurances privées ou mutualistes) qui se traduit en retour par des exigences fortes envers l'industrie (cf. encadré 2). Il faut dire que le domaine de la santé en général et celui de la pharmacie en particulier est hautement sensible pour les gouvernants. C'est le secteur de la biopolitique<sup>12</sup> par excellence, pour reprendre un autre concept foucauldien. Aussi les processus de politisation des normes pharmaceutiques sont-ils fréquents par rapport à d'autres secteurs. Ces processus contribuent à faire évoluer le paysage normatif.

#### Encadré 2 – L'insertion des normes dans des compromis institutionnalisés plus larges

Dans les pays capitalistes développés (Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Japon), à la fin des années 1960 et dans les années 1970, se systématisent et se diffusent un mode de régulation sectorielle « industriel-étatique » à la confluence des bureaucraties privées et publiques. Il repose sur les formes institutionnelles suivantes : relations étroites avec l'État solvabilisant la demande et limitant la concurrence au travers de brevets (brevetage des molécules thérapeutiques sur le modèle de la propriété industrielle dans les années 1960), en contrepartie de normes sanitaires contrôlées par des administrations publiques (mise en place des AMM dans les années 60, développement relatif de la pharmaco-vigilance, généralisation des essais cliniques randomisés (Marks, 1997), intégration des BPL et des BPF à l'AMM dans les années 1970), une production soumise à un régime industriel de la qualité lié à ces normes, un processus de concentration du secteur avec une forte intégration verticale des filières liée à la montée des barrières à l'entrée, une relation salariale reposant sur la fidélisation d'une main d'œuvre qualifiée<sup>13</sup> par l'institution d'avantages en termes de salaires, de conditions de travail et de protection sociale des personnels (Montalban, 2007), une relation salariale qui favorise l'observation des normes et la production de qualité, en cohérence avec des prix marginalement déterminés par les coûts de production, des profits structurellement élevés grâce aux effets conjugués des rentes liées aux brevets, du lobbying industriel et d'une demande « poussée » par une promotion pharmaceutique dont les effectifs et les dépenses dépassent nettement ceux de R&D (Greffion, 2013). Ce mode de régulation fait suite à un mode « hybride » : ce dernier conserve encore des traits de la régulation du XIX<sup>e</sup> s. fondée sur l'autorité du diplôme (du pharmacien et la renommée du clinicien-expert) et la production artisanale dans les officines alors même que montent en puissance les normativités industrielle (mécanisation, standardisation) et étatique (règlements, visas, recueil de données standardisées, cf. Tournay, 2007, Chauveau, 1999). Ces



modes de régulation sectoriels connaissent d'importantes variations nationales. Variations qui s'estomperont dans la période d'internationalisation suivante.

Le mode industriel-étatique évolue progressivement dans les années 1990 – à la suite de changements qui se préparent dès les années 1970-80 – avec la financiarisation et l'internationalisation du secteur, des processus de recentrage et d'externalisation, les reconfigurations de la relation État-économie (montée du néolibéralisme, réorganisation de l'État social, processus d'harmonisation internationale des normes, cf. partie 3). Le contrôle public des normes par les agences nationales évolue vers des relations plus accommodantes avec l'industrie et se trouve déstabilisé par l'internationalisation du secteur, la délocalisation d'une part croissante des essais cliniques et de la production vers les pays émergents (cf. partie 3). La financiarisation accélère les fusions et acquisitions, les restructurations et amène à privilégier les molécules (*blockbusters* et/ou *nichebusters*) et les classes thérapeutiques considérées comme les plus rentables par les analystes financiers (Montalban, 2007, 2011). Un processus qui n'est pas sans contradictions (déclin des innovations thérapeutiques, problèmes organisationnels liés aux fusions). Les exigences de la valeur actionnariale et la montée de la sous-traitance des firmes se traduisent en outre par un recours accru à l'intérim, la recherche d'économies sur les coûts de fabrication dans le cadre d'un modèle plus productiviste. Modèle qui contribue à mettre sous tension les normes sanitaires à un moment où elles sont devenues omniprésentes (cf. partie 4).

### 1.3. L'évolution des normes entre dépendance du sentier et évolution par « sauts »

- 13 Les systèmes normatifs ne sont pas modifiés de fond en comble du jour au lendemain. Les analyses institutionnalistes et évolutionnistes ont insisté de longue date sur la dépendance du sentier des normes techniques comme des institutions, de Veblen (1915) à David (1985) et Arthur (1989). La littérature économique récente s'est d'abord intéressée aux standards, c'est-à-dire à des normes d'entreprise évoluant en situation de compétition technologique, même si d'autres types d'arènes sont parfois pris en compte : comités de standardisation<sup>14</sup> et arènes de délibération publique. Il apparaît que des facteurs de verrouillage sont bien présents dans chacune des configurations mais diffèrent sensiblement selon les types d'arènes. Pour les normes réglementaires et les normes de comité, les coûts de négociation sont cruciaux dans les dynamiques de verrouillage : le processus de négociation et de délibération autour des normes avant leur adoption est généralement long<sup>15</sup> et sujet à des coûts de transaction importants entre les parties prenantes. Par les ressources mobilisées (appel à des cabinets de conseil en affaires publiques et de lobbying par exemple, cf. Demortain, 2005), l'investissement de norme est chronophage et onéreux à la fois. Pour les normes volontaires sujettes à un processus de compétition (standards), les rendements croissants d'adoption (liés à l'apprentissage par l'usage, aux externalités de réseau, aux économies d'échelle de production, aux rendements d'informations croissants et aux interrelations technologiques) jouent un rôle fondamental. Des facteurs de *lock-in* sont donc agissants pour tous les types de normes. Cela nous permet de formuler une première hypothèse de travail : en situation « normale », le noyau dur des systèmes normatifs reste en place avec

des changements incrémentaux. Deuxième hypothèse, les changements importants dans l'architecture normative interviennent à la suite de crises redéfinissant les compromis institutionnalisés (au sens de la théorie de la régulation, cf. Delorme & André, 1984). Les crises font potentiellement basculer d'un équilibre ponctué à un autre<sup>16</sup>. Cependant, ce processus n'a rien de mécanique : l'observation empirique indique que toutes les crises ne se traduisent pas par des mutations et que le basculement cognitif et normatif se prépare dans la phase qui précède la crise.

- <sup>14</sup> Pour le comprendre – avant d'entrer dans les processus concrets au travers de l'analyse de l'évolution des normes aux États-Unis (partie 2) – il convient à présent d'intégrer au cadre théorique différentes catégories d'acteurs. Nous intéressent ici les acteurs collectifs qui interviennent directement ou indirectement dans les arènes techniques et politiques touchant à la sécurité sanitaire. Ils diffèrent par leur équipement matériel et cognitif et leurs motivations. Première catégorie d'acteurs, les acteurs spécialisés dans le champ (lobbies industriels, experts, fonctionnaires et parlementaires spécialisés, revues médicales etc.) qui disposent tous d'une expertise forte, de moyens dévolus à cette activité et qui sont actifs en permanence dans les arènes concernées. Dans une deuxième catégorie figurent les acteurs non spécialisés, « ordinaires », disposant d'une expertise réduite et de faibles ressources mobilisables dans le champ (media généralistes, citoyens etc.). Ces derniers ne peuvent avoir un impact sur le paysage normatif que par la médiation des acteurs experts. En temps normal, les acteurs ordinaires font confiance au système de normes en place et ne « montent au créneau »<sup>17</sup> que lors de crises importantes. On peut donc distinguer la phase « normale » d'évolution incrémentale des normes où le lobbying industriel joue un rôle essentiel dans le cadre d'arènes confinées à des professionnels et la phase « critique » où d'autres acteurs entrent dans le champ. Une fois un système de normes adopté, l'évolution de ces normes est largement dépendante du sentier. Le caractère technique des normes exclut de la mise sur agenda et des discussions le citoyen lambda peu informé des problèmes et disposant de peu moyens. Cependant, des défaillances régulatrices s'accumulent donnant lieu à des projets de réforme au sein de fractions de l'expertise, sans pour autant déboucher sur des changements majeurs. Le lobbying industriel empêche l'émergence de normes plus exigeantes tout en proclamant haut et fort que l'autorégulation industrielle (normes d'entreprise, codes éthiques et de bonnes pratiques etc.) fonctionne au mieux. Cette posture devient difficilement tenable lorsqu'éclatent des crises sanitaires majeures. Si celles-ci sont puissamment relayées par les media et certaines branches de l'expertise, de « nouvelles » thématiques peuvent être mises à l'ordre du jour des arènes de délibération et donner lieu à un nouveau compromis institutionnalisé. Thématiques qui se préparaient durant la phase précédant la crise. Ce « saut normatif » passe souvent par une politisation de la norme qui élargit les discussions au-delà des seuls cercles experts et se traduit par une extension du domaine de la norme réglementaire.

## 2. La fabrique des normes entre crises et changements incrémentaux

- <sup>15</sup> Le récent scandale sanitaire autour du Mediator en France (Frachon, 2010) n'est qu'un épisode au sein d'une histoire ponctuée de crises. Les changements majeurs du cadre réglementaire ont toujours trouvé leur origine dans des crises qui remettent en question le système de normes en vigueur, les modalités de contrôle et d'expertise. Nous revenons

ici sur quelques épisodes marquants de l'histoire pharmaceutique aux États-Unis<sup>18</sup>, pays aujourd'hui leader en matière de normes pharmaceutiques, tant par l'importance de son marché (le premier au monde), le niveau d'exigence de ses normes que par leur influence au-delà du territoire américain.

## 2.1. L'expansion des normes réglementaires : le rôle crucial des crises

- 16 En 1906, le *Pure Food Act* met fin à l'absence de législation fédérale sur les produits alimentaires et pharmaceutiques aux États-Unis. Cette loi intervient après plus d'une décennie de propositions de lois avortées à la suite du lobbying industriel. Il aura fallu la parution du livre d'Upton Sinclair *The Jungle* et l'activisme médiatique d'Harvey Wiley, directeur de la division chimie du ministère de l'agriculture et de son « escouade anti-poison » pour bousculer les représentations et politiser le débat, bien au-delà des seuls cercles autorisés. Si ce sont d'abord les denrées alimentaires qui ont été le facteur déclenchant (Temin, 1985), des scandales de plus en plus relayés par la presse généraliste avaient également alerté les consommateurs sur la dangerosité potentielle des produits pharmaceutiques (Barkan, 1985). Certains produits étaient frelatés, des panacées contenaient des additifs nocifs ou des stupéfiants comme la cocaïne, l'opium ou la morphine qui n'étaient pas mentionnés comme tels. Nombre de ces « médicaments » s'avéraient mortels, en particulier pour les enfants. Ces cas érodèrent profondément la confiance des consommateurs. En même temps, les normes réglementaires en vigueur dans d'autres pays, notamment européens, discréditaient implicitement les produits américains non réglementés tant sur les marchés intérieurs qu'extérieurs, menaçant la rentabilité du secteur. Conscients du problème, certains industriels essayèrent d'associer leurs produits à des médecins – réels ou fictifs –, espérant que l'autorité de la « science » suffirait à valider la qualité de leurs produits. Pourtant, ces tentatives d'autorégulation ne parvinrent pas à améliorer la situation sur les marchés intérieurs et extérieurs dans les années 1890 alors que les incidents sanitaires se poursuivaient. Dès lors, les industriels commencèrent à percevoir la nécessité d'une loi fédérale réglementant et certifiant la qualité des produits. Le succès des produits étrangers certifiés offrait un exemple flagrant des effets positifs de la réglementation sur les ventes. En 1905, lors d'une réunion secrète, l'Association des producteurs de spécialités pharmaceutiques exhorta le Comité sur la législation à travailler à une loi imposant des restrictions sur les stupéfiants dans les panacées, les médicaments brevetés et les publicités frauduleuses. Dès lors, la voie était libre pour l'adoption de la loi de 1906 (Barkan, 1985). Elle mit en place des normes de qualité basées sur les monographies publiées dans la pharmacopée, exclut du marché des dizaines de panacées sans indication de contenu. Il restait cependant à la charge du procureur de prouver une intention délibérée de tromper le public. Deux nouvelles crises sanitaires allaient changer la donne, le scandale de la sulfanilamide et la catastrophe de la thalidomide.
- 17 La législation de 1906 et l'amendement Shirley de 1913 ne contrôlaient pas la mise sur le marché de nouveaux médicaments et la toxicité des produits. Durant 32 ans, l'obstruction systématique de l'industrie pharmaceutique et des publicitaires bloque toute réforme de fond. Ainsi, en 1933, le *Tugwell bill*, une proposition de loi du *New Deal* ne parvient pas à passer. Une longue bataille législative et auprès de l'opinion publique s'engage alors. Kallet et Schlink (1933) publient le best-seller *100,000,000 Ginea Pigs* et Ruth Lamb *The*

*American Chamber of Horrors – The Truth about Food and Drugs* (1936) qui rencontre également un large écho. Cette dernière avait été secrètement engagée par le ministère de l'agriculture afin de préparer le terrain à une nouvelle législation. Ces ouvrages instruisent de multiples cas de médicaments et cosmétiques toxiques et de publicité frauduleuse. Pourtant, il fallut une « tragédie nationale », selon les termes des journaux de l'époque, pour faire passer une nouvelle loi. En 1937, la société Massengil commercialise un nouveau produit, l'élixir de sulfanilamide. La sulfanilamide est un antibiotique insoluble dans l'eau qui n'était disponible alors qu'en comprimés. Les chimistes de Massengil optent pour une solution du principe actif dans l'éthylène glycol (communément utilisé aujourd'hui comme antigel automobile). Aucun essai de toxicité n'avait été réalisé. Le produit occasionna plus d'une centaine de morts avant que le gouvernement américain ne le retire du marché. Pour ce faire, la seule option pour les autorités était de faire état d'une violation dans l'étiquetage du produit, déclaré comme élixir et non comme solution (alors qu'il ne contenait pas d'alcool). Ce scandale sanitaire permit de faire passer le *Food Drug and Cosmetic Act* de 1938. Cette loi dispose que tout produit contenant des substances nouvelles doit être testé par les entreprises avant d'être soumis à l'examen de la FDA qui décidera ou non de sa mise sur le marché.

- 18 Un quart de siècle plus tard, il fallut une nouvelle catastrophe sanitaire, celle de la Thalidomide, pour modifier en profondeur la législation. La thalidomide est utilisée durant les années 1950 et 1960 comme sédatif et antiémétique chez les femmes enceintes. Synthétisée en Allemagne de l'Ouest en 1953, la molécule est mise sur le marché en 1957, principalement en Allemagne et en Grande-Bretagne. Or elle provoque de graves malformations congénitales. Entre 1957 et 1961, de 5 000 à 10 000 enfants naissent avec des anomalies congénitales liées à la thalidomide. Le médicament était distribué dans le monde entier, à l'exception notable des États-Unis. La société Merrell souhaitait le commercialiser mais n'avait pas encore obtenu d'autorisation de mise sur le marché de la FDA : Frances Kelsey qui était en charge du dossier pour l'agence renvoyait tous les soixante jours une demande de complément d'information sur son absence de nocivité (afin d'éviter une approbation automatique). Cette catastrophe sanitaire fortement médiatisée par le *Washington Post* va permettre de faire passer en 1962 l'amendement Kefauver-Harris. Le sénateur Kefauver avait mené une enquête et des auditions dès 1959. Son objectif premier était d'accroître le rôle de la FDA dans l'autorisation des nouveaux médicaments et de limiter le pouvoir de marché des grandes firmes pharmaceutiques. Finalement, les nouvelles dispositions laissent de côté ce dernier aspect. La preuve d'efficacité des produits est exigée, les effets secondaires des médicaments doivent être rapportés à la FDA, le consentement informé des patients participant à des essais cliniques est requis.
- 19 On remarquera avec Peter Temin (1985, pp. 436-437) que le changement majeur introduit par cet amendement, à savoir l'obligation de faire la preuve de l'efficacité d'un produit n'avait pas de rapport direct avec la catastrophe de la Thalidomide qui avait trait à la preuve d'innocuité du produit. C'était en revanche un cheval de bataille de l'administration depuis un demi-siècle. Si les crises apparaissent comme une condition nécessaire à des changements réglementaires majeurs, il n'y a pas de lien immédiat entre les origines de la crise et le contenu de la loi. La médiation de l'expertise joue un rôle fondamental dans l'alignement cognitif autour d'un nouveau dispositif réglementaire, ce que montre par ailleurs l'étude de David Demortain (2008) sur la crise de la Cerivastin. Il n'en reste pas moins qu'en l'absence de crise sanitaire les facteurs de verrouillage

l'emportent. Ainsi, en 1978, la proposition de loi du *Drug Regulatory Reform Act*, initiée par Ted Kennedy devait réformer en profondeur la législation pharmaceutique à l'instar des grandes lois de 1938 et 1962. N'ayant pu être adoptée en 1978, elle fut réintroduite l'année suivante et définitivement enterrée à l'arrivée au pouvoir de Reagan (Temin, 1985). Conditions nécessaires aux changements législatifs majeurs, les crises n'en sont pas une condition suffisante : toutes les crises sanitaires n'amènent pas une évolution réglementaire. Ainsi le scandale du Vioxx qui a occasionné des dizaines de milliers de morts aux États-Unis ne s'est pas traduit à ce jour par une refonte de la réglementation des essais cliniques. D'autres conditions sont nécessaires comme l'existence de projets alternatifs et la présence d'un gouvernement favorable à une intervention plus affirmée de l'État, ce qui n'était notoirement pas le cas de l'administration Bush. Par-delà ces grandes crises qui conduisent à des changements forts, des crises plus localisées scandent l'évolution du cadre réglementaire. On peut citer à titre d'exemple le cas de l'introduction des Bonnes Pratiques de Laboratoire (normes BPL/GLP, cf. encadré 3).

#### Encadré 3 – Un exemple de crise localisé : la naissance des normes GLP aux USA

La FDA s'est aperçue au milieu des années 1970 que certaines données de laboratoires qui lui étaient soumises présentaient de profondes incohérences et a trouvé la preuve de pratiques inacceptables (Taylor & Stein, 2003). En collaboration avec l'*Environmental Protection Agency*, elle a procédé à un réexamen systématique des études fournies par certains laboratoires. Il en est ressorti que les deux plus grands laboratoires d'essais américains, Industrial Bio-Trust Laboratories (IBT) et Biometric Testing Inc. (BTI), qui ont réalisé des milliers d'études pour l'industrie pharmaceutique et agroalimentaire avaient fournis des données frauduleuses. 594 des 801 études d'IBT examinées, soit 85 %, n'étaient pas valides. Dans le cas de BTI, ce chiffre s'élevait à 36 % (Taylor & Stein, 2003). Le but de la réglementation des bonnes pratiques de laboratoire est d'assurer la qualité et l'intégrité des données soumises à la FDA (enregistrement des données, conservation de spécimens etc.). La production et la mise à disposition des données demeurent du ressort de l'industrie. Aussi l'application de la loi passe-t-elle essentiellement par l'inspection des installations de laboratoire par la FDA et l'examen de données qu'elle n'a pas produites. D'autres systèmes auraient pu être envisagés : une production publique de données ou encore la présence permanente dans les entreprises d'inspecteurs rétribués par l'État comme c'est le cas dans les abattoirs en France (Muller, 2008). Les normes GLP serviront ultérieurement de modèle aux normes BPL en France (Léchoppier, 2004).

## 2.2. La pression continue des intérêts industriels sur la production de normes

- 20 Le lobbying bien organisé de certaines associations de malades (Carpenter, 2004) peut avoir des effets sur l'agenda normatif. Les patients peuvent participer à des forums hybrides (Callon, Lascoumes, Barthe, 2001) et faire émerger des éléments de démocratie sanitaire (Dalgalarondo, 2004 ; Dodier, 2003). Mais « le phénomène de constitution de collectifs est encore balbutiant [en Europe]. Surtout les organisations existantes font l'objet de nombreuses critiques pour leur trop grande proximité face à l'industrie » (Cheynis, 2011, p. 58). Très variable, leur influence est sans commune mesure avec celle

de l'industrie pharmaceutique qui dispose de ressources considérables non seulement pour défendre ses intérêts<sup>19</sup> mais aussi pour imprégner la construction des intérêts des autres acteurs en présence<sup>20</sup>. Elle exerce de fait une pression continue sur l'évolution des normes selon trois modalités principales : blocage, jeu sur les arènes de normalisation, obtention de normes réglementaires favorables. En premier lieu, comme nous venons de le voir, une grande part des processus de lobbying vise à bloquer l'adoption de normes semblant en contradiction avec ses intérêts. En second lieu, l'industrie peut également subtilement jouer sur différentes arènes de normalisation<sup>21</sup> en privilégiant les normes volontaires d'entreprise ou de consortium, puis les normes ISO, afin d'éviter l'adoption de normes réglementaires plus contraignantes (cf. encadré 4, ci-dessous). Jérôme Greffion (2013) montre minutieusement comment, à chaque débat sur la promotion pharmaceutique en France, l'industrie prévient l'adoption de normes réglementaires par la mise en place de codes volontaires. Troisième voie d'influence sur la production de normes, l'industrie travaille à l'adoption de normes favorables à ses intérêts et à édulcorer le contenu des normes<sup>22</sup>. Par exemple, si l'industrie avait été hostile à la mise en place de normes BPL, une fois ces normes adoptées, elle va œuvrer à les infléchir dans un sens qui lui soit plus accommodant. Les processus d'harmonisation internationale dans le cadre de l'ICH<sup>23</sup> offrent aujourd'hui un champ d'action de choix pour l'industrie. Comme le montrent Abraham & Reed (2002), l'industrie s'y emploie avec succès à revoir à la baisse les exigences réglementaires imposées par les pouvoirs publics et ce, sous couvert d'harmonisation internationale.

#### Encadré 4 – Le jeu entre arènes de normalisation : l'exemple des branchements de tubes

Les dispositifs de branchement de tubes concernent les tubes d'alimentation en oxygène, en nourriture, en solutions diverses, par intraveineuse ou non dans les hôpitaux. Le *New York Times* a rapporté le cas d'une femme enceinte hospitalisée à la suite de vomissements bénins et morte avec son bébé car un tube alimentaire avait été branché par erreur en intraveineuse<sup>24</sup>. Or de telles confusions s'avèrent relativement fréquentes. En 2006, une enquête a montré que 16 % des hôpitaux américains avaient constaté une erreur au moins dans le branchement des tubes<sup>25</sup>. Des groupes d'experts ont préconisé depuis 1996 des dispositifs de raccordement mutuellement incompatibles pour les tubes répondant à des fonctions différentes. Or fabriquer des tubes de différents types est plus coûteux pour les producteurs. La FDA aurait pu aisément faire évoluer la réglementation en la matière. Selon le Dr. Smith, un ancien examinateur de la FDA au département des dispositifs médicaux: "F.D.A. could fix this tubing problem tomorrow, but because the agency is so worried about making industry happy, people continue to die". L'action de la FDA a été en effet ajournée par la résistance des producteurs d'appareils médicaux qui ont préféré mettre en avant la création de normes volontaires. Pour répondre aux critiques, certains industriels ont créé des standards-maison avec des codes couleur mais en l'absence d'harmonisation de ces codes, ceux-ci n'ont fait qu'ajouter à la confusion. Le processus de négociation d'une norme ISO est en cours depuis plusieurs années mais son aboutissement semble encore lointain. Une autre observatrice rapporte dans le *New York Times* que « les organismes de réglementation ont attendu que les fabricants aboutissent à une solution et les fabricants ne veulent pas dépenser d'argent pour la conception et la production de tubes différents tant que les

organismes de réglementation ne les y contraignent pas. Et maintenant, l'ISO met une éternité à obtenir du monde entier de s'aligner sur un standard ».

- 21 L'ICH est composé uniquement d'experts scientifiques de l'industrie et des organismes de réglementation japonais, américains et européens. Une vaste gamme d'intérêts sociaux – de la profession médicale au sens large aux organisations de consommateurs et aux associations de patients – est exclue des réunions au motif que l'ICH traite simplement de « sujets techniques ». Or la question des tests toxicologiques et carcinogènes qui est au centre des BPL se caractérise par une forte incertitude scientifique ouvrant sur une pluralité d'options qui comprennent une composante socio-politique. Selon Abraham et Reed (2002), l'ordre du jour de l'organisation a été largement déterminé par une industrie soucieuse de diminuer ses frais de laboratoire (en réduisant la durée des tests ou en ne pratiquant plus les tests que sur une espèce de rongeur au lieu de deux). On peut également émettre l'hypothèse que cela permet de limiter la mise en lumière d'effets indésirables, notamment cancérigènes, qui ne se font jour que sur des expérimentations plus longues et donc d'obtenir des AMM pour des substances qui pourront s'avérer problématiques à long terme mais où l'imputation causale sera difficile à établir *ex-post*<sup>26</sup>. Cette harmonisation par le bas s'est accompagnée d'une rhétorique bien rôdée de santé publique et d'accélération de l'innovation thérapeutique.

### 2.3. Les normes comme compromis entre intérêts publics et privés

- 22 Au terme de cette partie, on aurait donc tort de croire en une simple « montée normative », certes par à-coups, mais tendant vers le progrès normatif (« toujours plus » et « toujours mieux ») : construits impurs, les normes composent avec les intérêts privés et leur montée est pour partie réversible lorsque ces intérêts se font puissants. Car les normes pharmaceutiques sont fondées sur la science mais pas seulement. Les procédures et les résultats scientifiques sont sujets à interprétations, des lacunes dans les données probantes existent. C'est dans ces espaces d'interprétation que s'engouffre l'influence de l'industrie pharmaceutique dans les processus de normalisation. Comme le dit un responsable de l'Agence européenne du médicament à propos des normes BPL: “[The harmonization process] wasn't based on science – the most, telling thing I could say – it wasn't based on science – there probably isn't enough science to have anything based on it” (cité in Abraham & Reed, 2002). La production de normes apparaît alors comme un compromis entre intérêts industriels et préoccupations de santé publique, fonction des rapports de force relatifs entre acteurs publics et privés et des représentations évolutives de leurs intérêts (au double sens du terme représentation). Il en est de même pour le contrôle des normes<sup>27</sup>. Même lorsque des manquements aux normes sont observés, les agents de la FDA cherchent rarement à pénaliser les entreprises : ils préfèrent rechercher des compromis acceptables pour les deux parties. Lors du procès au sujet du Zyprexa, le Dr. John Gueriguan, un scientifique qui a travaillé deux décennies durant pour la FDA, a témoigné que l'agence gouvernementale n'usait pas d'avertissements sévères (*strong warnings*) même si elle était convaincue de la dangerosité du produit. Les entreprises s'opposent à ces avertissements et l'agence sait pertinemment qu'elle doit alors en passer par des compromis sur ses exigences, sauf à vouloir faire face à des délais de plusieurs années. “We at the F.D.A. know what we can obtain and we cannot obtain [...] What we can't obtain we will not ask”<sup>28</sup>. Ce caractère accommodant de la FDA n'est pas étranger à un tournant néo-libéral dans la gouvernamentalité du secteur pharmaceutique. Car si

l'industrie s'emploie à influencer la production de normes, elle travaille également à remodeler la gouvernamentalité du secteur.

### 3. Les difficultés du contrôle des normes dans un contexte d'internationalisation et de néo-libéralisation

- 23 Les modalités de contrôle des normes en conditionnent l'effectivité et les mises en pratiques. Or l'action des autorités de contrôle est marquée depuis les années 1980 par un tournant néo-libéral, par un fossé croissant entre les moyens et les missions de ces organismes et par un processus d'internationalisation de la production comme de la production de connaissances pharmacologiques qui rend les pratiques de contrôle plus délicates.

#### 3.1. Un tournant néolibéral dans la gouvernamentalité du secteur pharmaceutique

- 24 La montée des normes réglementaires et du pouvoir de la FDA tout au long du XX<sup>e</sup> siècle n'a pas manqué de susciter des réactions de la part de certains groupes de pression industriels. Dès la fin des années 1960, l'industrie pharmaceutique va financer des juristes (courant *law and economics*) et surtout des économistes de l'école de Chicago ainsi que des *thinks-tanks* néolibéraux<sup>29</sup> (Nik-Khah, 2009). Elle agit ainsi sur la formation et la diffusion des savoirs économiques de gouvernement. L'objectif est de développer une contre-offensive face à la montée des pouvoirs de la FDA depuis 1962 (amendement Kefauver-Harris) et de remettre en cause les représentations économiques sous-jacentes. Le comité Kefauver s'appuyait en effet largement sur un discours institutionnaliste, inspiré notamment de Berle et Means, et comprenait plusieurs économistes institutionnalistes en son sein. Ce comité était critique à l'égard du pouvoir de marché des grands groupes pharmaceutiques, de l'augmentation des prix du médicament, de la mise sur le marché de molécules à faible valeur ajoutée thérapeutique (*me-too*), d'un marketing pharmaceutique jugé manipulateur etc. Et favorable à une régulation affirmée du secteur par l'État (Comanor, 1966). En se battant sur le terrain des savoirs économiques, l'industrie pharmaceutique vise à faire basculer les représentations des gouvernants et de l'opinion publique, jugées majoritairement bienveillantes à l'égard de la FDA, en faveur de l'industrie et d'une autolimitation de l'État. En décembre 1972 se tient la *Conference on the Regulation of New Pharmaceuticals* qui réunit une liste impressionnante de participants (Stigler, Coase, Demsetz, Kessel, Kitch, Peltzman, Posner, Telser, etc.), membres pour la plupart de la Société du Mont-Pèlerin<sup>30</sup>. George Stigler qui se spécialise alors en économie de la réglementation, y tient le rôle principal, assisté de son doctorant Sam Peltzman et d'Edmund Kitch de la *Chicago Law School*. La conférence débouche sur la publication du volume *Regulating New Drugs* (1973) dans lequel figurent des chapitres rédigés par des membres éminents de l'industrie pharmaceutique. Friedman, collègue et ami de Stigler, attire l'attention sur la contribution de Peltzman dans sa tribune de *Newsweeks*. La doctrine défendue dans ce volume séminal et de multiples publications ultérieures vise à reconfigurer en profondeur les modalités du gouvernement du secteur par les normes et les relations entre industriels et FDA<sup>31</sup>.



25 Très largement diffusée, cette doctrine va avoir un impact considérable sur le fonctionnement de la FDA à partir de la présidence Reagan. La FDA, d'une organisation à vocation indépendante et critique va devenir une agence recherchant le « partenariat avec l'industrie pharmaceutique » en vue de mettre diligemment à la disposition du public les médicaments. En 1983, l'*Orphan Drug Act* diminue la durée d'examen et d'approbation des médicaments liés à des maladies rares. En 1997, le *Prescription Drug User Fee Reauthorization Act* et le *Drug Regulatory Modernization Act* redéfinissent la mission de la FDA. La promotion de la santé publique doit d'abord passer par la revue « prompt et efficace »<sup>32</sup> de la recherche clinique, entreprenant ses activités régulatrices de « manière opportune » (*timely*) et de sorte à « participer avec d'autres pays à la réduction du fardeau de la réglementation, à l'harmonisation des exigences réglementaires » (Nikhah, 2009). Une analyse coût-bénéfice de toutes les réglementations importantes est introduite. Comme le soulignait Foucault (2004b, p. 252) dès 1979, « il s'agit [pour le néolibéralisme américain] de jauger en termes de coût et de bénéfice toutes les activités publiques [...], l'activité de nombreuses agences fédérales qui, depuis le New Deal et surtout depuis la fin de la seconde guerre mondiale se sont établies comme par exemple la *Food and Health Administration* [sic], la *Federal Trade Commission* ». Le soupçon de dévoiement mercantile qui pesait auparavant sur l'industrie s'est mué en une défiance systématique envers l'agence gouvernementale présentée comme une menace bureaucratique à l'innovation pharmaceutique. On trouvera ainsi un condensé récent d'argumentaire économique néolibéral chez Klein (2008) qui le présente comme représentatif d'un large consensus parmi les économistes<sup>33</sup>. A la faveur de ce tournant, se déploie donc un nouveau discours de gouvernement sur les caractéristiques et attributs des acteurs privés et publics et leurs relations réciproques. Ce tournant discursif est aussi un tournant institutionnel : il inscrit profondément son empreinte dans la matrice institutionnelle du secteur pharmaceutique et a des effets considérables sur le fonctionnement des agences de contrôle des normes (procédures *fast track*, limitation des avertissements à l'industrie etc.). Si, contrairement à l'appel de Milton Friedman, la FDA n'est pas abolie, ses modalités d'action évoluent vers une démarche accommodante à l'égard des industriels. Une démarche d'autant plus arrangeante que ses moyens financiers et organisationnels s'assèchent relativement à des besoins croissants.

### 3.2. Besoins croissants, moyens organisationnels décroissants : l'effet du lobbying ?

26 En novembre 2007, un rapport du *Subcommittee on Science and Technology* du Conseil scientifique de la FDA intitulé « FDA Science and Mission at Risk »<sup>34</sup> alerte la FDA et le congrès sur le fossé qui s'est creusé entre les moyens et les missions de l'agence. Selon ce rapport, le travail de la FDA est devenu beaucoup plus complexe en raison de la multiplication des produits, des avancées de la science et de l'internationalisation des chaînes de valeur. Avec un budget qui décline en termes réels, un personnel en sous-effectif, la FDA n'aurait plus les moyens de suivre les avancées scientifiques notamment en matière de nanotechnologies, d'imagerie médicale, de robotique ou de médecine régénérative. Le rapport conclut : « The FDA has experienced decreasing resources in the face of increasing responsibilities » et recommande que « The FDA resource gap must be corrected to enable the Agency to fulfil its regulatory mandate » (Subcomitee, 2007, p. 56). Notons que la FDA dispose en 2008 d'une main-d'œuvre et de moyens moindres qu'en

1994, année où les républicains ont acquis la majorité au Congrès. Entre 2006 et 2008, les démocrates de la chambre ont organisé 14 auditions qui mettent en lumière les défaillances de l'agence et ont demandé à de multiples reprises à la FDA de solliciter des moyens additionnels pour faire face à ses missions. Lors d'une audition en avril 2008, à bout de patience, le représentant démocrate du Michigan John D. Dingell a ainsi sommé le directeur de la FDA de 2006 à 2009, Andrew von Eschenbach, de demander une augmentation de budget permettant à l'agence d'inspecter correctement les produits pharmaceutiques (et alimentaires) importés aux États-Unis. Or Eschenbach a refusé dans un premier temps de requérir des moyens supplémentaires, attitude pour le moins surprenante de la part d'un directeur d'agence. L'industrie pharmaceutique et les analystes financiers avaient salué la « promesse nomination » (WestLB, 2005, p. 5) de cet « ami de longue date de la famille Bush »<sup>35</sup>. Sa politique visant à limiter l'étendue des missions et des moyens de l'agence montre que ces anticipations étaient fondées. Des crises sanitaires récurrentes largement médiatisées ont finalement contraint Eschenbach à demander une injection immédiate de 275 millions de dollars en mai 2008 pour assurer la sécurité des produits alimentaires et pharmaceutiques. On notera que le tarissement relatif des moyens depuis les années 1980 a été très asymétrique. Selon Marcia Angell, le poids croissant des redevances industrielles (*user fees*) dans le financement de la FDA depuis l'entrée en vigueur du *Prescription Drug User Fee Act* en 1992 a drainé des moyens vers l'examen des AMM alors que la pharmacovigilance ou les inspections de terrain sont plus que jamais les parentes pauvres de l'agence<sup>36</sup>. L'industrie n'a donc en rien pâti de la faiblesse des moyens de la FDA et les demandes d'AMM ont connu au contraire un traitement beaucoup plus diligent. Une étude montre ainsi une accélération du temps d'approbation depuis 1992. La part des demandes d'AMM approuvées en moins de 6 mois est ainsi passée de 4 % en 1992 à 28 % en 1999 (Kaitin & DiMasi, 2000).

- 27 Le problème du caractère accommodant des agences de contrôle et la question des moyens se pose également en Europe où les agences de contrôle du médicament dépendent financièrement de l'industrie. En France, une commission d'enquête du Sénat avait dénoncé en 2005 le désengagement de l'État de cette organisation supposée indépendante des intérêts privés : « En 2003, les ressources de l'AFSSAPS provenaient pour 83 % de l'industrie pharmaceutique et pour seulement 6,4 % de l'État [...]. N'étant plus soutenue financièrement par l'État (4,9 millions d'euros de subvention en 2003), l'AFSSAPS n'ose plus prendre de décisions contrariant un tant soit peu les intérêts immédiats des firmes [...] La préservation de la santé de l'industrie pharmaceutique semble ainsi passer avant celle des patients »<sup>37</sup>. Depuis la publication de ce rapport, le retrait financier de l'État se poursuit dans un « contexte durable de contrainte des moyens », leitmotiv du Rapport annuel 2009 de l'AFSSAPS<sup>38</sup>. Les comptes de résultat de l'agence pour les années 2006 à 2009<sup>39</sup> indiquent une forte baisse en termes réels des subventions d'exploitation (du Ministère de la santé pour l'essentiel) alors que les taxes et redevances en provenance de l'industrie<sup>40</sup> sont en augmentation constante. Notons enfin avec le rapport du Sénat que « l'agence européenne (EMEA) qui connaît la même dépendance financière est placée sous la Direction générale *Entreprise* de la Commission européenne » et non *Santé et consommateurs* et ce, jusqu'en 2009<sup>41</sup>. Le même rapport évoque également « un second volet des questions soulevées par le financement des agences : celui de l'adéquation entre les moyens et les missions ».

### 3.3. Des chaînes de valeurs nationales aux chaînes de valeur globales : l'inadéquation des moyens de contrôle des normes de fabrication

28 Les modalités de contrôle des normes BPF/GMP ont été établies afin de surveiller les entreprises domestiques. Or, pour reprendre l'exemple de la FDA, plus de 80 % des principes actifs des médicaments vendus aux USA sont importés, avec une part croissante en provenance d'Inde et de Chine (environ 40 %). Les États-Unis ont importé en 2008 plus de deux milliards de dollars de produits alimentaires et pharmaceutiques acheminés par plus de 300 ports d'entrée par l'entremise de 825 000 importateurs (Government Accountability Office, 2008)<sup>42</sup>. La FDA n'a pas pu s'adapter aux chaînes de valeurs globales qui caractérisent aujourd'hui le secteur. D'importantes inquiétudes se sont fait jour lors de la crise de l'héparine en 2008 (cf. 4.2.) : l'héparine contaminée avait été probablement importée aux USA au travers d'un établissement chinois qui n'avait jamais été inspecté par la FDA. D'après les rapports d'auditions gouvernementales, en 2007, l'agence a mené seulement 350 inspections auprès des 3200 firmes pharmaceutiques étrangères. Sur 566 établissements chinois qui exportent des médicaments vers les États-Unis, seulement 13 avaient été inspectés en 2007, soit un rythme inférieur à une inspection tous les 50 ans. En comparaison, la FDA inspecte en moyenne chaque établissement présent sur le sol national tous les 2,7 ans (Government Accountability Office, 2008). La FDA a réduit ses inspections à l'étranger qui sont passées de 391 en 2000 à 341 en 2006. Inspections qui, contrairement à celles effectuées sur le sol national, sont annoncées à l'avance. Ne disposant pas de suffisamment de moyens d'inspection et de suivi sur le sol étranger, la FDA a développé pour colmater les brèches une procédure pour inspecter de manière prioritaire les établissements « à risque »<sup>43</sup>. Mais les deux bases de données de la FDA recensant les établissements pharmaceutiques étrangers et leurs adresses ne sont pas fiables et sont contradictoires, l'une recensant 3 000 établissements et l'autre 6 800, problème aggravé par un système informatique obsolète (Government Accountability Office, 2008). Témoignant en 2008 devant le Congrès, le Dr. Janet Woodcock, directrice du *Drug center* de la FDA, fait un constat sévère "The FDA of the last century is not configured to regulate this century's globalized pharmaceutical industry"<sup>44</sup>. A la suite de la crise de l'héparine et à la faveur de l'élection d'un nouveau directeur de la FDA, des changements sont en cours. Le gouvernement américain a annoncé le 17 octobre 2008 que la FDA allait ouvrir pour la première fois de son histoire des antennes en Chine, en Inde et en Europe. Le ministère américain de la Santé négocie d'autre part des protocoles d'accord avec de nombreux pays d'Amérique latine pour améliorer la sécurité sanitaire des produits importés sur le sol des États-Unis.

### 3.4. Contractualisation et internationalisation : un contrôle problématique des normes cliniques

29 Le processus d'internationalisation et les difficultés de contrôle afférentes ne concernent pas seulement les normes BPF mais aussi les normes BPL. Ces dernières évoluent dans un double contexte de contractualisation et d'internationalisation grandissantes. Dans les deux tiers des cas, les essais cliniques (de la phase 1 à la phase 4) sont conduits aujourd'hui par des organisations de recherche, sous contrat avec les industriels. Ces CRO

(*Contract Research Organisations*) conçoivent les protocoles de recherche clinique, élaborent la méthodologie, disposent de statisticiens pour interpréter les données recueillies auprès des malades et finalisent les rapports destinés aux agences du médicament. Miriam Shuchman (2007) évoque un véritable boom des CRO et indique qu'ils comprennent en 2006 plus de 1 000 entreprises, un chiffre d'affaires de 17,8 milliards de dollars (contre à peine plus de 2 milliards en 1993), 70 % des crédits de recherche clinique, 640 000 sujets enrôlés dans les essais cliniques de phases 1, 2 et 3. L'expansion des CRO se poursuit aujourd'hui. Si en 2008/2009 le marché s'est fortement contracté du fait de la crise, il a cru de 15 % en 2010 pour atteindre 28 milliards de dollars (Biopharm Knowledge Publishing, 2011). Les CRO viennent allonger et brouiller la chaîne de responsabilité dans la production de données cliniques. Le pouvoir réglementaire sur les CRO est en effet mal défini, et la responsabilité relative des commanditaires industriels et des CRO insuffisamment déterminée (Shuchman, 2007).

- 30 Ces CRO participent également très activement à l'internationalisation croissante des essais cliniques et à la diversification des pays dans lesquels ils se déroulent. L'internationalisation est notamment favorisée par la faiblesse des coûts, la plus grande disponibilité de sujets et les évolutions techniques (Dominique, 2010). Si 51,5 % des essais cliniques conduits dans le monde en novembre 2010 ont encore lieu aux États-Unis et 24,9 % en Europe de l'Ouest, on assiste à une montée en puissance rapide de l'Asie (7,0 % pour la Chine et 1,7 % pour l'Inde soit l'équivalent de l'Europe de l'Est) et de l'Amérique latine (5,8 %), l'Afrique représentant quant à elle 2,2 % des essais cliniques<sup>45</sup>. Du fait de la multiplication des essais multi-sites, 80 % des autorisations de mise sur le marché reposent sur des données venant pour partie ou en totalité d'essais conduits à l'étranger en 2008<sup>46</sup>. L'Amérique latine compte le plus grand nombre de sujets impliqués par essai. Or le contrôle des BPC est délicat et les inspections peu fréquentes<sup>47</sup>. Selon un rapport récent (Levinson, 2010) du *Department of Health and Human Services*, en 2008, la FDA a inspecté 1,9 % des essais cliniques conduits aux USA contre 0,7 % en dehors des États-Unis. Le contrôle des normes BPC à l'étranger rencontre des problèmes similaires à celui des normes BPF (essais non signalés, fichiers d'adresse défectueux etc.). Pour Mary K. Pendergast, ancienne commissaire adjointe à la FDA qui a longtemps passé au crible des données cliniques, « il est assez difficile d'identifier un produit dangereux. Il est beaucoup plus délicat encore de repérer des données frauduleuses en matière d'essais cliniques, données qui pourraient mener à l'approbation de médicaments dangereux. Le processus est beaucoup plus long et extrêmement fastidieux [...] C'est particulièrement difficile si l'essai se déroule dans un pays différent »<sup>48</sup>. Quant aux autorités locales, elles sont rarement en mesure d'assurer un contrôle effectif des normes. A titre d'exemple, en Inde, le personnel de *Drugs Controller General of India*, l'équivalent indien de la FDA, comprend en tout et pour tout trois pharmaciens en 2006<sup>49</sup>. L'augmentation du nombre d'inspections de la FDA à l'étranger – passées de moins de 50 en 2000 à un peu plus de 100 en 2007 – ne suit pas le développement accéléré des essais à l'étranger, en particulier en Chine et en Inde. La FDA devrait ouvrir des bureaux en Chine, en Inde et en Amérique du Sud afin d'améliorer le contrôle des normes BPC (Wrechsler, 2008), une évolution qui va dans le même sens que celle des normes BPF.

## 4. Le jeu sur les normes en situation d'information asymétrique et d'intérêts conflictuels

- 31 L'industrie pharmaceutique s'emploie à influencer la production de normes et ses modalités de contrôle. Elle dispose également d'une relative autonomie dans l'application des normes, autonomie d'autant plus grande que le contrôle des normes est en pointillé et qu'il passe par un contrôle public des autocontrôles privés, bel exemple de « gouvernement à distance ». Cette partie vise à mettre au jour les jeux sur les normes par les entreprises aussi bien pour les normes cliniques que pour les normes de fabrication du médicament. Les entreprises pharmaceutiques s'arrangent avec ces normes de diverses manières.

### 4.1. Les normes cliniques: d'une *evidence-based medicine* à une *evidence-biased medicine* ?

« Because no pharmacologically active drug substance is entirely free of risk, the conclusion that a drug has been shown to be 'safe for use', is actually no more than an opinion... Accordingly, risk to benefit assessments are inherently arguable, all the more so because each turns not only on personal sentiments about the nature of risks and benefits of a drug, but upon incomplete and imperfect information concerning the drug's risks »<sup>50</sup>.

« [The] purpose of data is to support, directly or indirectly, the marketing of our product » Document interne du service des ventes de Pfizer, 27 juillet 2000, cité in Moffat & Elliot (2007, p. 18)

- 32 Cette note du fonctionnaire de la FDA Paul Leber à propos des données du Requip témoigne de l'incertitude inhérente à l'interprétation des données cliniques. A cette incertitude et cette incomplétude s'ajoutent des stratégies de dissimulation ou de distorsion de l'information par l'industrie à des fins commerciales. C'est en effet l'industrie pharmaceutique qui commande les essais cliniques auprès d'organismes publics et privés ou qui les réalise elle-même. Sachant que de nombreuses chaires universitaires et une grande partie des projets de recherche sont financées par l'industrie, l'autonomie de la recherche clinique, y compris publique, est toute relative. L'industrie fournit en moyenne deux fois plus de fonds pour les essais cliniques que les organismes à but non lucratif et, sur les fonds de l'industrie, 70 % va à des CRO, les 30 % restants étant soumis à des clauses permettant à l'industrie de conserver la main sur ces données (Sismondo, 2007). L'industrie est ainsi au cœur de la production et de la transmission (ou non) de données sur ses produits, données qui seront examinées le cas échéant lors de la demande d'AMM. Par la non-transmission de données négatives, leur distorsion et leur soumission à des logiques marchandes (cf. encadré 5), l'industrie pharmaceutique peut jouer à son avantage sur les normes cliniques. Comme le remarque le docteur Claude Beraud, « ce qui est dangereux, c'est [...] le *ghost management* qui, en intégrant recherche et marketing et en construisant le cycle qui va de la préparation d'une étude ou d'un essai à la publication puis à la diffusion des résultats aux professionnels, expose à l'élaboration de documents biaisés pour des raisons commerciales »<sup>51</sup>. Ce phénomène renvoie fondamentalement à un mouvement fort de « marchandisation de la connaissance » (Mirowski & Van Horn, 2005) promu par le

néolibéralisme pharmaceutique : la production de connaissances ne doit plus être le fait d'acteurs publics indépendants mais d'acteurs privés.

#### Encadré 5 – BPC et non transmission, distorsion et marchandisation des données cliniques

La revue *The Oncologist* a publié une étude établissant que les résultats de 4 essais cliniques sur 5 portant sur des médicaments anti-cancéreux ne sont pas publiés. Ce qui est publié ne représente donc que « the tip of an information iceberg » (Ramsey & Scoggins, 2008). Pour ces auteurs, c'est lié dans la grande majorité des cas (57 %-90 %) à un biais de sélection à l'encontre des essais dont les résultats sont négatifs. En effet, la majorité des articles publiés met en avant des résultats positifs. L'occultation stratégique de données peu favorables à l'industrie s'avère donc une pratique courante. Elle évite d'avoir recours à la falsification des données cliniques. Des cas existent cependant comme celui du Dr. Scott S. Reuben, chercheur anesthésiste de renom. Celui-ci n'a jamais effectué les essais cliniques à l'origine d'au moins 21 des 72 articles scientifiques publiés par ses soins entre 1996 et 2009<sup>52</sup>.

Durant la dernière décennie, les procès du Zyprexa, du Vioxx<sup>53</sup>, du Propulsid, les cas de nombreux antidépresseurs montrent que les firmes ont sciemment dissimulé les risques de leurs produits. Les critères finaux du protocole sont parfois changés en cours de route et le design expérimental peut être conçu *ad hoc*, comme le déplorent deux éditeurs du JAMA dans un éditorial sur « les effets indésirables de l'influence de l'industrie » (De Angelis & Fontanarosa, 2008). Ross *et alii* (2008), à partir des documents de l'instruction du procès du Vioxx, montrent qu'entre 1996 et 2004 (date de retrait du produit), près de 96 articles présentant les caractéristiques d'une écriture en sous-main (*ghostwriting*) ont été publiés sur le Vioxx, anti-inflammatoire qui a fait plusieurs dizaines de milliers de morts par accident cardiaque aux États-Unis. Flanagin *et alii* (1998) mettent en évidence une prévalence de l'écriture en sous-main de 13 % pour les articles originaux et de 16 % pour la *ghost-authorship*<sup>54</sup> dans cinq revues majeures. Ces chiffres sont plus élevés encore pour les essais initiés par l'industrie. La comparaison des protocoles et des publications correspondantes pour des essais cliniques approuvés par les comités éthiques de Copenhague et de Frederiksberg en 1994-1995 a révélé des auteurs fantômes pour 75 % de ces publications. Des sociétés de statistiques, des rédacteurs d'articles étaient des contributeurs inconnus. 172 études sur 274 n'avaient même jamais commencé, été complétées ou publiées. Cela renvoie à un management commercial des données par l'industrie et les CRO.

La production et la publication des données cliniques sont en effet « aspirées » par le marketing dans le cadre du *Ghost Management* (Sismondo, 2007). Une planification intégrée, tirée par des visées marchandes, conditionne de l'amont à l'aval le design et les usages des données. Ce management fantôme est devenu une véritable industrie : « [...] Des rédacteurs – qui sont plus de 5 000 aux États-Unis – sont salariés par des entreprises de service. Elles agissent pour le compte de laboratoires pharmaceutiques et d'organisations commerciales. Leur mission : planifier la publication, rechercher des prête-noms, choisir les journaux et les revues qui la publieront. Objectif des articles commandés : faire connaître un produit, élargir ses indications, fournir des milliers de tirés à part qui seront distribués aux médecins

prescripteurs par les délégués médicaux (80 000 aux États-Unis pour 700 000 médecins) »<sup>51</sup>.

- 33 Par ailleurs, les procédures d'autorisation accélérées (*fast-track*) qui visaient à raccourcir la mise sur le marché de médicaments peuvent elles aussi être détournées de leur objectif originel. Ainsi l'efficacité d'un médicament est de plus en plus souvent testée aujourd'hui sur la base d'objectifs ou critères intermédiaires (*surrogate endpoints*) plutôt que sur la base de l'objectif final (*clinical endpoint*) de diminution de la mortalité ou de la morbidité (Abraham & Davis, 2007, pp. 8-9). Par exemple, un médicament visant à limiter les risques cardiovasculaires peut être approuvé en raison d'un effet de diminution du LDL ou « mauvais cholestérol » (objectif intermédiaire) plutôt que sur la démonstration qu'il augmente l'espérance de vie du patient et diminue sa morbidité (objectif final). Prévue à l'origine pour des médicaments vitaux contre le cancer ou le sida, cette procédure est aujourd'hui de plus en plus utilisée. Or des produits approuvés de la sorte peuvent s'avérer inefficaces voire dangereux. Pour Ian Chalmers, chercheur au Centre Cochrane, « faire reposer les essais sur des objectifs intermédiaires peut avoir des conséquences catastrophiques ». Ainsi, les médicaments visant à réduire les arythmies cardiaques (objectif intermédiaire) auraient occasionné entre 20 000 and 70 000 morts prématurées par an aux États-Unis à la fin des années 1980 (Chalmers, 2000). Tout en respectant ici formellement la norme, l'industrie – par le choix stratégique de procédures favorables à ses intérêts au sein de l'éventail existant – les tord pour les détourner de leur vocation de santé publique.
- 34 Le problème du contournement de la norme clinique se pose de manière plus aigüe encore pour les essais conduits dans les pays en voie de développement. Ce sont souvent des médicaments associés aux pathologies des pays développés qui sont testés auprès de populations de pays en voie de développement dont les caractéristiques diffèrent, ce qui est source de biais potentiels (Lorenzo *et al.*, 2010). Les sujets des essais cliniques sont issus des populations les plus démunies, le plus souvent illettrées (Shuchman, 2007)<sup>55</sup>. Ces dernières sont insuffisamment informées des risques associés aux essais et du principe même de ces essais. Seulement 56 % des 670 chercheurs interrogés dans les pays en développement ont indiqué que leurs travaux de recherche avaient été examinés par un comité d'examen des institutions locales ou du Ministère de la santé (Glickman *et al.*, 2009) ; 90 % des essais cliniques publiés conduits en Chine en 2004 n'ont pas fait l'objet d'examen éthique du protocole et dans 82 % des cas les sujets sont insuffisamment informés par consentement éclairé (Adler *et al.*, 2009). Les expérimentateurs cliniques effectuent ce travail à la chaîne, pour des raisons lucratives, sont insuffisamment formés et ignorent souvent les normes BPC. Ils signalent moins les effets indésirables des médicaments testés ou les attribuent à d'autres pathologies dont souffrent ces populations. Les sujets des expérimentations en comprennent souvent peu le sens, s'avèrent très passifs face au clinicien et ne signalent pas certains effets secondaires. Ainsi, bien que le nombre d'inspections menées par la FDA en Asie ait été limité, le manquement le plus souvent rencontré (29 % des cas) entre 1994 et 2004, correspond à des effets indésirables non rapportés (Varshavsky & Platonov, 2004). Par ailleurs, le taux de *turnover* dans certains CRO atteint 100 % pour la durée de vie d'un projet ce qui en compromet la qualité (Schuchman, 2007). Les pays émergents se livrent à une concurrence favorisant le moins-disant réglementaire afin d'attirer la manne des essais vers leur pays. Ainsi l'Inde, traditionnellement plus protectrice des patients que la Chine,

a supprimé en 2005 une loi en vigueur de longue date selon laquelle les sociétés étrangères ne pouvaient tester les médicaments en Inde que si leur innocuité avait été démontrée au préalable dans le pays d'origine. Dans un contexte d'internationalisation et de marchandisation de la connaissance, les normes cliniques cohabitent avec les normes de rentabilité de l'économie financière. Cela conduit à une « application de façade » de certaines normes cliniques où le respect formel des critères de la norme s'accompagne d'un échec d'informalités<sup>56</sup>, détournant les normes de leur finalité originelle.

## 4.2. Petits arrangements avec les normes de fabrication dans les entreprises

- 35 En matière de fabrication, les normes sanitaires et de qualité, à dominante réglementaire, coexistent dans les entreprises avec d'autres normes en vigueur en interne (normes quantitatives de production, normes de rentabilité etc.). Elles peuvent alors entrer en tension avec ces normes internes, tensions à la source d'arrangements et de compromis évolutifs et situés. Ces normes, souvent hétérogènes, participent de « compromis de gouvernement d'entreprise », pour reprendre une notion développée par Boyer & Freyssenet (2000). Afin de montrer l'importance de ces compromis internes aux entreprises pour saisir les « normes en action », nous prenons des exemples qui s'enchâssent dans des contextes très différents (économie financiarisée et économie administrée). Le premier a trait à une entreprise française à la fin des années 2000, le second à une entreprise de RDA qui sera mise en miroir avec le scandale récent de l'héparine contaminée aux États-Unis et en Europe.
- 36 L'enquête ethnographique réalisée par Séverin Muller (2013b) dans une usine de fabrication de médicaments hormonaux décrit l'évolution conflictuelle du compromis entre normes de qualité et de rentabilité qui suit le passage à la sous-traitance de l'usine cédée par un grand laboratoire à un façonnier. « Dans le milieu pharmaceutique, les façonniers [...] sont accusés de privilégier la productivité aux dépens des exigences de qualité. Les salariés du site font l'expérience de cette mise en tension. En fabrication et en conditionnement, le temps consacré au démarrage de nouvelles campagnes, les lots plus nombreux et portant sur de petits volumes entraînent une multiplication des vides de lignes, des phases de nettoyage et des réglages machines pour changer les présentations. Cela a pour effet d'accentuer les erreurs de formulation et les problèmes de qualité provoqués par des procédures mal maîtrisées. Tout en adhérant aux objectifs visant à améliorer la rentabilité du site, les différentes catégories de salariés cherchent à contrer les « dérives » managériales de la nouvelle direction. Les salariés de fabrication démontrent les contre-effets sanitaires et productifs provoqués par l'embauche d'intérimaires mal formés aux bonnes pratiques de fabrication. Les pharmaciens industriels créent un comité éthique pour empêcher l'arrivée de certains clients et gammes de produits qui représenteraient un risque pour le maintien des standards de qualité ». L'introduction de nouvelles normes de rentabilité au sein de l'entreprise fait donc évoluer le compromis de gouvernement d'entreprise existant et redistribue les pouvoirs au sein des catégories de salariés : ainsi, les pharmaciens peu formés au management commercial sont déstabilisés par l'introduction des nouvelles normes de rentabilité mais y réagissent activement.
- 37 Là où, dans les économies capitalistes financiarisées, la mise sous tension des normes de qualité s'opère en premier lieu avec les contraintes de rentabilité (Muller, 2013b), dans les



économies planifiées, elle se produisait d'abord avec les contraintes pénuriques. C'est ce que montre une étude sur l'industrie pharmaceutique de RDA (Labrousse & de Verdalle, 2010). Les entreprises y développent en interne des procédures de substitution et d'économie sur les intrants afin de remplir les normes de production (cf. encadré 6, *infra*). Il s'agit alors pour les organismes de contrôle du médicament en RDA d'encadrer la gestion de la pénurie par les entreprises pharmaceutiques, en recherchant un compromis acceptable entre les normes productives, formelles et informelles, et les normes de qualité, de stabilité et de traçabilité liées au produit pharmaceutique.

#### Encadré 6 – Pénurie, compromis d'entreprise et avec les autorités sanitaires

Les archives est-allemandes attestent de pénuries récurrentes de principes actifs, de réactifs ou d'excipients qui vont conditionner l'effectivité des normes sanitaires. Afin de remplir les normes quantitatives de production fixées par le plan malgré ces pénuries chroniques, les entreprises vont développer en interne des procédés de substitution mais aussi d'économie sur les intrants. Ainsi, dans l'entreprise Berlin-Chemie en 1952, « pour certains lots d'insuline, les ampoules n'ont pas été remplies au niveau prescrit de 10,4 cc mais de 9,6 à 10,2 cc. Du fait de ce sous-remplissage, certaines ampoules sont l'objet d'un sous-dosage d'environ 10 % [...] Notre collègue Dr. Heinisch a expliqué ce sous-remplissage par l'instruction qui est faite aux employées du flaconnage de remplir les ampoules au plus juste, ce qui dans le cas de l'insuline est tout à fait déplacé »<sup>57</sup>. Les agents de conditionnement sont en présence de deux systèmes de normes contradictoires, les normes internes à l'entreprise d'économie sur les intrants et les normes réglementaires de santé publique qui visent à garantir le contenu en principe actif. Les archives révèlent en outre le jeu serré de négociations entre l'entreprise et son instance de contrôle. La première cherche à assurer au mieux le respect des volumes de production fixés par le plan, quitte à opter pour des modifications fréquentes de formulation, garantissant d'une certaine souplesse productive, tandis que la seconde tente de stabiliser des normes de qualité qui ne peuvent que difficilement s'accommoder de ces changements récurrents de formulation des produits. Émerge alors la procédure suivante : validation *ex ante* par le ministère et l'institut de contrôle du médicament des compositions alternatives qui seront ensuite adoptées par l'entreprise en fonction de ses contraintes d'approvisionnement. L'entreprise organise un contrôle interne et doit en rendre compte à ses organismes de tutelle. Dans certains cas, ces derniers refusent d'avaliser des formulations alternatives et exigent de l'entreprise le retour à des formules stables.

- 38 Si la pénurie est un phénomène généralisé en RDA, elle se manifeste plus ponctuellement dans l'industrie pharmaceutique occidentale et donne lieu à des arrangements analogues avec les normes. Les pénuries de matières premières sont relativement fréquentes pour les extraits organiques ou végétaux, par opposition aux produits de synthèse plus facilement reproductibles à grande échelle<sup>58</sup>. C'est le cas des héparines, anticoagulants extraits de boyaux de porcs, dont environ 500 millions de doses sont injectées chaque année à travers le monde. Une dose nécessite un intestin de porc entier et l'approvisionnement en matière première de qualité et contrôlée est d'autant plus tendu que l'extraction à partir d'intestins de ruminants (bovins, ovins, caprins) est prohibée du fait du risque de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob (Benoit Browaëys, 2004).

Or la quantité de porcs abattus dans des conditions contrôlées ne suffit pas à rendre compte de la quantité d'héparine en circulation. Le recours par certains fabricants à des matières premières frauduleuses pour répondre à une demande croissante est donc probable. Les autorités sanitaires semblent avoir fermé les yeux sur ces procédés jusqu'à la crise des héparines en 2008 qui a mis au jour les dangers de telles pratiques (cf. encadré 7, *infra*). En France, a pris place un compromis sanitaire original entre l'AFSSAPS et l'industrie, notamment Sanofi-Aventis producteur d'énoxaparine (Lovenox®) avec un retrait très progressif des lots contaminés de Lovenox® pour éviter une pénurie globale. L'entreprise avait pourtant respecté « formellement » les normes de contrôle analytique. En effet, les procédures de contrôle en usage au sein de la firme et chez ses sous-traitants permettaient opportunément de ne pas déceler l'éventuel emploi de substances frauduleuses (et peu coûteuses) en provenance de Chine, selon un ancien employé d'Aventis<sup>59</sup>. La justification du compromis sanitaire énoncé, non sans ambiguïtés, par l'AFSSAPS – compromis qui paraît contrevenir aux réglementations internationales en vigueur (cf. encadré 7 *infra*) – est étonnamment proche du cas est-allemand : assurer la couverture des besoins thérapeutiques et la continuité d'approvisionnement. Peut-être ce compromis est-il également teinté d'intérêts mercantiles. En 2009, avec plus de 3 milliards d'euros de chiffre d'affaires, le Lovenox est l'un des *blockbusters* du groupe Sanofi-Aventis (second rang des ventes). La pénurie d'héparines n'est pas une donnée purement naturelle : elle est aussi le produit d'un marketing agressif de l'entreprise (distribution gratuite aux hôpitaux de 1998 à 2004 réprouvée par l'Autorité de la concurrence en 2010<sup>60</sup>, promotion massive de prescriptions hors indications<sup>61</sup>). Et des conflits d'intérêts ont été relevés, des membres de l'AFSSAPS en charge du dossier ayant collaboré avec Sanofi-Aventis<sup>62</sup>. Les frontières entre respect de la norme et fraude sont ténues et évolutives. Ces illustrations le montrent, les normes sont bien l'objet d'interprétations conflictuelles, de négociations à plusieurs niveaux et de compromis situés. En cela, elles sont bien un « lieu d'énonciation du politique » (Hibou, 2012) et d'expression des rapports sociaux.

#### Encadré 7 – Fraude, tolérance, crise et compromis sanitaire : le cas des héparines

« Cette fraude peut s'effectuer selon trois modalités : 1) en ajoutant des substances (telles que la chondroïtine) qui, une fois sulfatées, possèdent des activités ressemblant à celles de l'héparine ; 2) en sulfatant les héparines bovines, pour les faire ressembler à des héparines porcines ; 3) en recourant simplement aux héparines non modifiées de ruminants »<sup>63</sup>. La Chine fournit 50 % de l'approvisionnement mondial en matière première, et ce, avec peu de garantie en matière d'absence du prion et de traçabilité. La production dans de petits ateliers clandestins ne répondant pas aux normes élémentaires d'hygiène y est fréquente. Le scandale récent de l'héparine contaminée a mis au jour l'existence de telles fraudes. En mars 2008, on dénombre 81 morts et plus de 800 réactions allergiques sévères aux États-Unis chez des patients traités par une héparine commercialisée par Baxter. À l'origine de ces chocs anaphylactiques, la matière première d'origine chinoise qui contenait une substance ajoutée frauduleusement : la chondroïtine persulfatée, dérivée très peu coûteuse de cartilage animal. Une double fraude apparaît alors : l'adjonction d'une substance interdite, la chondroïtine, et une fraude consistant à sulfater la matière première, dans le but de lui conférer une activité proche de l'héparine et de masquer son origine probablement bovine. Cela permet en outre de

réduire les coûts. Un rapport de l'Agence Européenne du Médicament de 2010<sup>64</sup> mentionne que certains États européens toléraient avant la crise un taux de 5 % de chondroïtine dans les héparines. Cette substance a été également retrouvée en 2008 dans onze lots d'énoxaparine (Lovenox®) de Sanofi-Aventis, fabriqués eux aussi à partir de matières premières d'origine chinoise<sup>65</sup>. Les retraits se font progressivement en France, en commençant par les lots les plus contaminés. Jusqu'au 16 septembre 2008, des lots de Lovenox® contaminés continuent ainsi d'être écoulés sur le marché français. Dans un document intitulé « Exigences de l'AFSSAPS pour les héparines du marché national »<sup>66</sup>, puis, dans un arrêté daté du 24 juillet 2008<sup>67</sup>, l'AFSSAPS indique aux firmes opérant sur le marché français qu'elles peuvent, sous conditions, mettre à la disposition des patients des produits obtenus à partir de matières premières pourtant prohibées par les normes internationales, car issues de tissus de ruminants. Il est précisé dans le premier document qu'« en cas de pénurie globale, il pourra être envisagé de s'écarter de ces exigences dans certaines limites après concertation avec l'AFSSAPS et de distribuer les lots concernés ».

## Conclusion

- 39 Loin de l'image aseptisée de normes pharmaceutiques, purs produits de la science, cette contribution montre que les normes pharmaceutiques relèvent de compromis institutionnalisés aussi bien au niveau de la production de normes que de leur contrôle et leurs mises en pratiques dans les entreprises. De l'échelle de l'entreprise à celle du secteur, de la nation aux chaînes de valeur globales, les normes relèvent de compromis évolutifs et situés. La dynamique d'évolution des normes combine dépendance du sentier et évolution par sauts. Les normes évoluent de manière discontinue à la suite de crises qui politisent la norme pharmaceutique et peuvent déboucher sur le développement de nouveaux champs de normes réglementaires. Ce rôle fondamental des crises que l'on constate également dans d'autres secteurs comme la finance est contrebalancé par l'influence continue de l'industrie pharmaceutique sur la fabrique et le contrôle des normes. Cette influence a cru depuis une trentaine d'années avec la montée en puissance d'un néolibéralisme pharmaceutique qui retravaille en profondeur la gouvernamentalité du secteur. Loin d'être synonyme de disparition de la norme, le néolibéralisme pharmaceutique promeut une délégation de la norme à des acteurs privés. Les normes industrielles prospèrent d'ailleurs dans le cadre de l'internationalisation des chaînes de valeur et pour prévenir l'apparition de nouvelles normes réglementaires. Le néolibéralisme pharmaceutique se traduit également par une relation accommodante des agences de contrôle à l'égard de l'industrie mais aussi par un manque de moyens face à des besoins croissants. Le contrôle des normes par ces agences devient plus délicat en raison de l'internationalisation croissante des chaînes de valeur dans la production de médicaments comme dans la production de connaissances pharmacologiques. Cela favorise de multiples arrangements avec les normes dans les entreprises qui sont d'autant plus cruciaux que les normes sont omniprésentes. L'industrie pharmaceutique est bien une industrie de la norme à plusieurs titres : industrie profondément structurée par les normes, elle est aussi une industrie (co)productrice de normes, une industrie de la conformation à la norme et du contournement de la norme. On y trouve des « travailleurs de la norme » – de l'opérateur de production au contrôleur qualité et au pharmacien responsable – et des entreprises sous-traitantes produisant du conseil et de

l'accompagnement juridique en normes, du document normé ou encore du lobbying sur les normes. Les savoir-faire autour de la norme y sont centraux et constituent un élément crucial de la profitabilité du secteur, négligé par de nombreuses analyses économiques.

- 40 Cette contribution aura, nous l'espérons, mis en lumière l'intérêt d'une économie politique et institutionnelle des normes. Elle puise dans l'institutionnalisme historique (de Weber à Commons en passant par la théorie de la régulation et des conventions), dans certains courants de l'économie politique internationale (Graz, 2004 ; Bair, 2009) et enfin dans l'approche foucauldienne de la gouvernementalité. Une économie politique attentive aux jeux de pouvoir et d'interprétation autour des normes. Les savoirs en matière de santé comme en matière économique y sont également enjeux de pouvoir : loin d'être des variables purement exogènes, ils participent du gouvernement du secteur et de sa dynamique. Une économie attentive aux normes en action, aux arrangements locaux, à l'articulation entre normes et logiques productives et financières au sein des chaînes de valeur. La perspective esquissée ici pourrait être prolongée par une comparaison intersectorielle des pratiques de gouvernement par les normes. Une des particularités du secteur pharmaceutique (avec l'agroalimentaire) est, nous semble-t-il, liée à la forte politisation de l'activité normative durant les phases critiques, ce qui est beaucoup moins le cas dans d'autres secteurs pourtant très normés, comme le secteur des constructions mécaniques. Ce secteur détient en effet le record du nombre de normes ISO (Chevalier, 1998). Cette moindre politisation pourrait s'expliquer par le fait que l'industrie mécanique vend principalement ses produits à d'autres entreprises. En revanche, des secteurs connexes à la pharmacie comme la chimie semblent se rapprocher du modèle pharmaceutique, au travers de la directive européenne REACH<sup>68</sup>. Il apparaît en effet que les produits chimiques ont un impact majeur sur la santé des populations et participent donc de la biopolitique.

---

## BIBLIOGRAPHIE

Les rapports, articles de journaux et autres sources consultables en ligne, précédemment mentionnés en note de bas de page, ne figurent pas en bibliographie.

Abraham, J & Davis, C (2007), "Deficits, expectations and paradigms in British and American drug safety assessment: prising open the black box of regulatory science", *Science, Technology & Human Values: Official Journal of the Society for Social Studies of Science*, 32 (4), pp. 399-431.

Abraham, J. & Reed, T. (2002), "Progress, innovation & regulatory science", *Social Studies of Science*, 32, pp. 337-69.

Adler, J. R. Jr., Andrews, C. A., Glickman, S. W., Cairns, C. B., Schulman, K. A. (2009), "Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research", *New England Journal of Medicine*, 360: 2792-2793.

Arborio A.-M. (2013), « Aux marges de l'industrie pharmaceutique : la production industrielle hospitalière de médicaments », in P. Fournier, C. Lomba & S. Muller (2013), chapitre 3, à paraître.

- Arrow, K. (1971) "Political and Economic Evaluation of Social Effects and Externalities," in M. Intriligator (ed), *Frontiers of Quantitative Economics*, Amsterdam: North-Holland, 1971, 3–25.
- Arthur W. B. (1989): "Competing Technologies, Increasing Returns, and Lock-In by Historical Events", *Economic Journal*, 99, pp. 116-31.
- Audier S. (2012), *Néolibéralisme(s). Une archéologie intellectuelle*, Paris, Grasset.
- Barkan (1985), "Industry Invites Regulation: The Passage of the Pure Food and Drug Act of 1906", *American Journal of Public Health*, vol. 75, no. 1, pp. 18-26.
- Bair J. (2009), "Governing Global Value Chains: An Introduction", *Economy and Society*, vol. 37, N. 3, pp. 315-338.
- Becker, Gary S. (2002), "Get the FDA out of the Way, and Drug Prices Will Drop", *Business Week*, New York: Sep 16, 2002. , Issue 3799, p. 16.
- Benamouzig D. & Besançon J. (2005), « Administrer un monde incertain : les nouvelles bureaucraties techniques : le cas des agences sanitaires en France », *Sociologie du travail*, vol. 47 n° 3, p. 301-322.
- Benoit Browaeys D. « Quels contrôles sur les héparines ? », *La recherche*, octobre 2004, n° 379, pp. 60-63.
- Biopharm Knowledge Publishing (2011), *Contract Research Annual Review*, 2011, June.
- Blyth M., Hodgson G., Lewis O & Steinmo S. (2011), "Introduction to the special issue on the evolution of institutions", *Journal of institutional economics*, vol. 7, n° 3, pp. 299-315.
- Boyer R. & Freyssenet M. (2000), *Les modèles productifs*, Paris : La Découverte.
- Boyer R. (2002), *La croissance, début de siècle*, Paris, Albin Michel
- Boyer, R. (2011), *Les financiers détruiront-ils le capitalisme ?*, Paris, Economica.
- Callon M., Lascoumes P., Barthe Y. (2001), *Agir dans un monde incertain. Essai sur la démocratie technique*, Éditions du Seuil, Paris.
- Carpenter D.P. (2004), "The Political Economy of FDA Drug Review: Processing, Politics, And Lessons For Policy", *Health Affairs*, 23, no. 1, pp. 52-63.
- Chalmers I. (2000), "Current Controlled Trials: an opportunity to help improve the quality of clinical research", *Current Controlled Trials in Cardiovascular Medicine*, 2000, 1, pp. 3–8.
- Chauveau S. (1999), *L'Invention pharmaceutique. La pharmacie française entre l'État et la société au xx<sup>e</sup> siècle*, Synthélabo, Paris, 1999.
- Chevalier A. (1998), « Normalisation en construction mécanique », *Base documentaire techniques de l'ingénieur*, Paris, Editions TI, Référence BM5000.
- Cheyne E. (2011), « Politique du médicament en Europe : la difficile construction d'une prise de parole face à l'industrie », *Savoir/agir*, n° 16, pp. 51-60.
- Chiao B., Lerner J & Tirole J. (2007), « The Rules of Standard Setting Organizations: An Empirical Analysis », *Rand Journal of Economics*, 38(4), pp. 905-930.
- Clark J.M. (1961), *Competition as a Dynamic Process*, Washington, The Brooking Institutions.
- Cochoy F. (1998), « L'âne de Buridan revisité : l'homme économique moderne entre marketing et normalisation des produits », *Annales des Mines, Gérer et comprendre*, n° 54, décembre 1998, pp. 81-94.

- Cochoy F. (2000), « De l'«AFNOR» à «NF», ou la progressive marchandisation de la normalisation industrielle », *Réseaux*, vol. 18, n° 102, 2000, pp. 63-89.
- Commons J. R. [1934], *Institutional Economics. Its Place in Political Economy*, The University of Wisconsin Press, 1959, (1st ed. 1934, Macmillan).
- Comanor W.S. (1966), "The Drug Industry and Medical Research: The Economics of the Kefauver Committee Investigations", *The Journal of Business*, vol. 39, No. 1, Part 1, Jan., pp. 12-18.
- Coriat B & Orsi F. (2003), « Brevets pharmaceutiques, génériques et santé publique. Le cas de l'accès aux traitements antirétroviraux », *Économie publique/Public economics*, 12 | 2003/1.
- Coriat B. and O. Weinstein (2004), « Institutions, échanges et marché », *Revue d'Économie Industrielle*, n° 107, pp. 37-62.
- David P. (1985), "Clio and the Economics of Qwerty", *American Economic Review*, Proceedings 75.
- De Angelis, C. & Fontanarosa, B., (2008), "Impugning The Integrity Of Medical Science: The Adverse Effects Of Industry Influence", *Journal of the American Medical Association*, 299(15), pp. 833-1835.
- Delorme R. & André C. (1984), *L'État et l'économie. Un essai d'explication de l'évolution des dépenses publiques en France (1970-1980)*, Paris, Seuil.
- Denord F. (2002), « Le prophète, le pèlerin et le missionnaire – La circulation internationale du néo-libéralisme et ses acteurs », *Actes de la recherche en sciences sociales*, vol. 145, pp. 9-20.
- Demortain D. (2005), « Le lobbying à Bruxelles, ou la politisation comme métier », *Terrains & travaux*, 2005/1, n° 8, pp. 34-52.
- Demortain D. (2008), "From Drug Crises to Regulatory Change. The Mediation of Expertise", *Health, Risk and Society*, 10 (1), pp. 37-51.
- Diaz P.A., Dudouet F.X., Graz J.C., Nguyen B., Vion A. (2009), « Gouverner la standardisation par les changements d'arène. Le cas du XML », *Congrès international des associations francophones de science politique*, Grenoble.
- Dimerman S., Huyart A. & Lauzier F., (1998), « La prévention du risque toxique liée à la fabrication de médicaments », *Documents pour le médecin du travail*, INRS, 75 (3), pp. 231-250.
- Dominique M. (2010), *La régulation mondiale des essais cliniques*, Mémoire de mastère, Université de Lausanne, novembre 2010.
- Favereau, O. (1989), « Marchés internes, marchés externes », *Revue économique*, n° 2, 273-328.
- Flanagin, A., Carey, L.A. & Fontanarosa, P.B. et alii (1998), "Prevalence of articles with honorary authors and ghost authors in peer-reviewed medical journals", *Journal of the American Medical Association*, 280(3), 222-224.
- Foucault M. (1976), *Histoire de la sexualité, t. I, La volonté de savoir*, Paris, Gallimard, coll. TEL.
- Foucault, M. (2004a), *Sécurité, territoire, population*, Paris, Gallimard-Seuil.
- Foucault, M. (2004b), *Naissance de la biopolitique*, Paris, Gallimard-Seuil.
- Fournier P., Lomba C., Muller S. (2013) *L'industrie pharmaceutique sous observation : les travailleurs du médicament*, Paris, La Dispute, à paraître.
- Fournier P. & Lomba C. (2011), « Économie de la connaissance et bas statuts d'emploi – Pas de contre-indication dans le secteur du médicament », *Savoir/agir*, n° 16, pp. 23-30.
- Frachon I. (2010), *Mediator 150 mg. Sous-titre censuré [combien de morts ?]*, Brest, Dialogues.

- Gaudillière J.-P. (2010), « Une marchandise scientifique ? Savoirs, industrie et régulation du médicament dans l'Allemagne des années trente », *Annales. Histoire, Sciences Sociales*, 1/2010, pp. 89-120.
- Glickman S. W., McHutchison J. G, Peterson E. D., Cairns C. B., Harrington R. A., Califf R. M., & Schulman K. A. (2009), "Ethical and Scientific Implications of the Globalization of Clinical Research", *New England Journal of Medicine*, 2009; 360:816-823.
- Government Accountability Office (2008), *Drug safety. Better Data Management and More Inspections Are Needed to Strengthen FDA's Foreign Drug Inspection Program, Report to Congressional Requesters*, GAO-08-970, Washington D.C., september 2008, 54 p.
- Graz J.-Ch. (2006), « Les hybrides de la mondialisation : acteurs, objets et espaces de l'économie politique internationale », *Revue Française de Science Politique*, 56(5), pp. 765-89.
- Graz J.-Ch. (2004), « Quand les normes font loi : topologie intégrée et processus différenciés de la normalisation internationale », *Etudes Internationales*, 35(2), pp. 233-260.
- Greffion J. (2013), *Faire passer la pilule. La construction sociale du marché pharmaceutique sur ordonnance par les entreprises, les médecins et l'État (1900-2012)* [titre provisoire], Thèse de doctorat en sociologie, EHESS, Paris.
- Guennif S. et Chaisse J. (2007), « L'économie politique du brevet au sud : variations Indiennes sur le brevet pharmaceutique », *Revue internationale de droit économique*, 2007/2 t. XXI, 2, pp. 185-210.
- Hauray B., « Négociation et argumentation dans la relation de contrôle. Les autorités sanitaires face aux laboratoires pharmaceutiques », *Négociations*, 2005/2, n° 4, pp. 83-98.
- Hibou B. (2012), *La bureaucratisation du monde à l'ère néolibérale*, Paris, La Découverte.
- Kaitin, K. & J. DiMasi (2000) 'Measuring the Pace of New Drug Development in the User Fee Era', *Drug Information Journal*, 34: pp. 673-80.
- Kallet A. & Schlink F.J. (1933), *100,000,000 Ginea Pigs- Dangers in Everyday Foods, Drugs, and Cosmetics*, New York, The Vanguard Press.
- Klein D. B. (2008), "Colleagues, Where Is the Market Failure? Economists on the FDA", *Econ Journal Watch*, vol. 5, Nr. 3, September 2008, pp. 316-348.
- Labrousse A. & Verdalle L. de (2010), « Produire en économie de pénurie. L'industrie pharmaceutique est-allemande entre régulation pénurique et contraintes sanitaires (1949-1989) », *Revue d'Etudes Comparatives Est-Ouest*, vol. 41-1, mars 2010, pp. 5-33.
- Lamb R. (1936), *The American Chamber of Horrors - The Truth about Food and Drugs*, New York, Farrar & Rinehart.
- Lasser, K. E. *et alii* (2002), "Timing of New Black Box Warnings and Withdrawals for Prescription Medications", *Journal of the American Medical Association*, vol. 287, n° 17, pp. 2215-2220.
- Le Galès, P. & P. Lascoumes, (dir.) (2005), *Gouverner par les instruments*, Paris, Presses Universitaires de Sciences-Po.
- Le Hir A. & Cohen Y. (2001), *Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, Paris : Elsevier Masson.
- Léchoppier N. (2004), « L'émergence de normes pour la recherche biomédicale - À l'origine de la loi Huriet (1975-1988) », *M/S : médecine sciences*, vol. 20, n° 3, pp. 377-381.
- Lelong B. & Mallard A. (2000), « La fabrication des normes », *Réseaux*, 18 (102), pp. 10-34.

- Levinson D. R. (2010), *Challenges to FDA's ability to monitor and inspect foreign clinical trials*, Department of Health and Human Services, Office of Inspector general, Washington D.C., June 2010, OEI-01-08-00510, 50 p.
- Lomba C. (2013), « Des mondes de règles et de rentes », in Fournier P., Lomba C., Muller S. (2013), chapitre 1.
- Lorenzo, C., Garrafa, V., Solbakk, J. H., Vidal, S. (2010), "Hidden risks associated with clinical trials in developing countries", *Journal of Medical Ethics*, 36: 111-115.
- Marks H. [1997], *La médecine des preuves. Histoire et anthropologie des essais cliniques (1900-1990)*, trad. fr., Paris, Synthélabo-Les empêcheurs de penser en rond, 1999.
- Mazzucato M. & Dosi G. (eds.) (2006), *Knowledge Accumulation and Industry Innovation: The Case of Pharma-Biotech*, New York: Cambridge University Press.
- Mirowski, P. & Van Horn, R. (2005), "The Contract Research Organization and the Commercialization of Scientific Research", *Social Studies of Science*, 35(4), pp. 503-548.
- Moffatt B. & Elliott C. (2007), "Ghost marketing: Pharmaceutical Companies and Ghostwritten Journal Articles", *Perspectives in Biology and Medicine*, vol. 50, Nr. 1, Winter 2007, pp. 18-31.
- Montalban M. (2011), « La financiarisation des Big Pharma – De l'insoutenable modèle blockbuster à son dépassement ? », *Savoir/agir*, n° 16, pp. 13-22.
- Montalban M. (2007), *Financiarisation, dynamiques des industries et modèles productifs : une analyse institutionnaliste du cas de l'industrie pharmaceutique*, Thèse d'économie, Université Montesquieu-Bordeaux IV.
- Muller S. (2013a), « Le médicament comme produit industriel : procédés et travailleurs », in P. Fournier, C. Lomba & S. Muller (2013), chapitre 2, à paraître.
- Muller S. (2013b), « Ouvriers et pharmaciens industriels confrontés aux « dérives » de la sous-traitance », in P. Fournier, C. Lomba & S. Muller (2013), chapitre 6, à paraître.
- Muller S. (2008), *A l'abattoir. Travail et relations professionnelles face au risque sanitaire*, Paris, Editions de la Maison des Sciences de l'Homme.
- Nik-Khah E. (2009), "Getting Hooked on Drugs: The Chicago School, the Pharmaceutical Project, and the Construction of Medical Neoliberalism", *Paper presented at the 2009 EAEPE Conference*, Amsterdam, 7-9 november 2009.
- North D. (1990), *Institutions, Institutional Change and Economic Performance*, Cambridge, Cambridge University Press.
- Orsenigo L., Dosi G., & Mazzucato M. (2006), "The Dynamics of Knowledge Accumulation, Regulation, and Appropriability in the Pharma-Biotech Sector: Policy Issues", In M. Mazzucato & G. Dosi (eds.), *Knowledge Accumulation and Industry Innovation: The Case of Pharma-Biotech*, New York, Cambridge University Press.
- Pezet A. & Pezet E. (2010), *La société managériale. Essai sur les nanotechnologies de l'économie et du social*, Paris, La Ville Brûle.
- Ramsey S, Scoggins J. (2008), "Practicing on the tip of an information iceberg? Evidence of underpublication of registered clinical trials in oncology", *The Oncologist*, 13 :925-929.
- Reynaud J.-D. (1990), « Le système et la règle », in Reynaud J.-D. (1990), *Les systèmes de relations professionnelles*, Paris, Editions du CNRS, pp. 327-332.



- Ross J.S., Hill K.P., Egilman D.S. & Krumholz H.M. (2008), "Guest authorship and ghostwriting in publications related to rofecoxib: a case study of industry documents from rofecoxib litigation", *Journal of the American Medical Association*, 299(15), pp. 1800-1812.
- Serverin E. (2000), *Sociologie du droit*, Paris, La Découverte.
- Shuchman M. (2007), "Commercializing Clinical Trials — Risks and Benefits of the CRO Boom", *New England Journal of Medicine*, 2007; 357:1365-1368
- Simon H.A. (1997), *Models of Bounded Rationality - Empirically Grounded Economic Reason*, vol. 3, MIT Press.
- Simondo S. (2007), "Ghost Management: How Much of the Medical Literature Is Shaped Behind the Scenes by the Pharmaceutical Industry?", *PLoS Med*, 4(9) : e286.  
doi : <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0040286>
- Simondo S. (2009), "Ghosts in the Machine: Publication Planning in the Medical Sciences", *Social Studies of Science*, 39(2): 171-198.
- Stanziani A., dir. (2007), *Dictionnaire historique de l'économie-droit, 18e/20e siècles*, Paris, LGDJ, collection « Droit et société ».
- Stigler, G. (1973), "The Confusion of Means and Ends", in R. Landau (ed.), *Regulating New Drugs* Chicago: University of Chicago Center for Policy Studies, pp. 10-19.
- Taylor J. M. & Stein G. C. (2003), "Historical Perspective", in Weinberg S. (ed.) *Good Laboratory Practice Regulations*, 3rd ed., New York-Basel, Marcel Dekker, pp. 20-42.
- Thelen K., Steinmo S. (1992), "Historical Institutionalism in Comparative Politics", in: Steinmo S., Thelen K. & Longstreth P. dir. (1992): *Structuring Politics*, Cambridge, Cambridge University Press, pp. 1-32.
- Temin P. (1985), "Government Actions in Times of Crisis: Lessons from the History of Drug Regulation", *Journal of Social History*, March 1985, pp. 433-438.
- Théret (2000), « Institutions et institutionnalismes : vers une convergence des conceptions de l'institution ? » in Tallard M., Théret B. & Uri D. (2000), *Innovations institutionnelles et territoires*, Paris, L'Harmattan, 2000, pp. 25-68.
- Thévenot, L., (1986), « Les investissements de forme », in Thévenot, L. (dir.), *Conventions économiques*, Paris, Presses Universitaires de France (Cahiers du Centre d'Etude de l'Emploi), pp. 21-71.
- Thévenot, L. (1993), « Essai sur les objets usuels. Propriétés, fonctions, usages », in B. Conein & al. (dir.), *Les objets dans l'action. De la maison au laboratoire*, Raisons Pratiques, n° 4, Paris : éd. de l'EHESS., pp. 85-111.
- Thévenot, L., (1997), « Un gouvernement par les normes ; pratiques et politiques des formats d'information », in Conein B., Thévenot L. (dir.), *Cognition et information en société*, Paris, Ed. de l'EHESS (Raisons Pratiques n° 8), pp. 205-241.
- Tournay V. (2007), « Produire l'objectivité médicale : un système expérimental répliatif de standardisation », *Sociologie du travail*, volume 49, n° 2, p. 253-267.
- Tullock G. (1978), *Le marché politique*, Paris, Economica.
- Varshavsky S., Platonov P. G. (2004), "FDA inspections Outside the USA: An Eastern European Perspective. FDA deficiency data from CEE inspections offer insights into clinical trials taking place in the region", *Applied Clinical Trials*, september 2004.

Veblen T. [1915], *Imperial Germany and the Industrial Revolution, The Collected Work of Thorstein Veblen*, vol. 4, London, Routledge (1994).

WestLB (2005), *Europäischer Pharmasektor : Produkte, Patente und Pipeline-Chancen*, WestLB Equity Research, London, November 2005, 102 p.

Wrechsler G. (2008), « Global Trials Draw Regulatory Scrutiny. FDA is conducting more inspections to ensure that foreign clinical research meets GCP standards », *Applied Clinical Trials*, September 2008.

## NOTES

1. Autant d'activités dont le but est de reproduire l'homme par le travail humain, d'où le qualificatif d'anthropogénétique.
2. [http://groupe.afnor.org/espace\\_normalisation/normes.htm](http://groupe.afnor.org/espace_normalisation/normes.htm), consulté le 02.10.2010.
3. Sur la notion d'institutionnalisme historique, cf. Thelen & Steinmo (1993), Théret (2000).
4. Cf. aussi les travaux de Stanziani (2007) et de l'ensemble des contributeurs du « Dictionnaire de l'économie-droit », notamment le riche point de vue historique de Philippe Minard.
5. Au sens de Favereau (1989), de même que les références à la théorie standard étendue.
6. Cette présentation rapide ne prétend en rien à l'exhaustivité.
7. Robinson P. (1999), « Take it to the limits: Milton Friedman on Libertarianism – Interview with Milton Friedman », February 10, 1999, Hoover Institution, Stanford University, <http://www.hoover.org/multimedia/uncommon-knowledge/26936>, consulté le 28.07.08.
8. Définition synthétique largement empruntée à Graz (2004, p. 236) bien que ce dernier l'applique aux seules normes volontaires.
9. Les textes de référence en France sont disponibles sur le site de l'AFSSAPS : [http://www.afssaps.fr/var/afssaps\\_site/storage/original/application/c23e254983f6a868a7e002d37228cf62.pdf](http://www.afssaps.fr/var/afssaps_site/storage/original/application/c23e254983f6a868a7e002d37228cf62.pdf), consulté le 05.09.10.
10. Cf. la « topologie intégrée des normes » de Graz (2004, 2006) sur l'importance croissante des « acteurs hybrides » dans la normalisation.
11. Indétectables *ex-ante* mais aussi en partie *ex-post*, après la prise du médicament : il est difficile pour un patient d'isoler l'effet pur du médicament d'autres éléments pouvant avoir un impact sur sa santé (évolution spontanée de son état de santé, effet placebo, facteurs environnementaux etc.) et certains effets du médicament ne peuvent se manifester qu'à long terme (développement d'une tumeur par exemple).
12. Contrairement à des formes anciennes d'exercice du pouvoir reposant sur un droit de mort du souverain sur ses sujets, la biopolitique s'exerce positivement sur la vie afin de mieux la gouverner, « de la majorer, de la multiplier, d'exercer sur elle des contrôles précis et des régulations d'ensemble » (Foucault, 1976, p. 180). Elle intervient dans les conditions de vie pour les modifier et leur imposer des normes.
13. La main d'œuvre du secteur est plus qualifiée et plus diplômée que celle d'autres secteurs, ce qui n'empêche pas la mobilisation de personnels sans qualification reconnue ou de bas statut social (Fournier, Lomba, 2011).
14. Chiao, Lerner et Tirole (2007) proposent par exemple un modèle sophistiqué des comités de standardisation mais relativement pauvre et linéaire par rapport à la richesse des études de cas.
15. La gestation d'une norme ISO était ainsi évaluée à 5 ans environ (Graz, 2004).
16. Aussi bien biologie qu'en sciences sociales, les approches évolutionnistes intègrent de plus en plus cette double modalité de changement : ponctuations et changements incrémentaux (Blyth *et al*, 2011, p. 309).

17. Cette montée au créneau peut passer par divers processus de *voice* (tribunes, élections etc.) ou d'*exit* (consommateurs se détournant de certains médicaments par exemple) à la Hirschman.
18. Nous adoptons ici une vision très stylisée et donc homogénéisante des acteurs collectifs (industrie pharmaceutique, État, consommateurs etc.) sur la longue période. Il va de soi que ces acteurs ne sont en rien monolithiques. Une analyse plus fouillée d'une crise particulière permettrait de le mettre en évidence mais ce n'est pas notre objet ici.
19. A la différence des approches néoclassiques ou *public choice*, l'intérêt des firmes tel qu'il est appréhendé ici relève d'une construction sociale située et non de préférences naturelles et objectives. Il renvoie à ce qui est perçu – à tort ou à raison – comme intérêt par les représentants des firmes dans un contexte donné (de financiarisation par exemple).
20. Pensons notamment aux sommes considérables dépensées par l'industrie pour influencer les publications médicales et généralistes, sur les formations et les conférences, les associations de patients, au poids de la visite médicale, du lobbying etc.
21. Sur les stratégies de passage entre arènes de normalisation dans le cas des standards XML cf . Diaz *et al.* (2009).
22. L'industrie s'efforce également de « désarmer » l'application de règlements contraignants en pesant sur l'interprétation jurisprudentielle de la norme : elle investit ainsi systématiquement dans les luttes juridiques.
23. International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (ICH). <http://www.ich.org/cache/compo/276-254-1.html>
24. Harris Gardiner (2010), « U.S. Inaction Lets Look-Alike Tubes Kill Patients », *The New York Times*, 20th august, [http://www.nytimes.com/2010/08/21/health/policy/21tubes.html?\\_r=0](http://www.nytimes.com/2010/08/21/health/policy/21tubes.html?_r=0), consulté le 27.09.10.
25. <http://www.premierinc.com/safety/topics/tubing-misconnections/downloads/S5-JQPS-05-08-guenter.pdf>, consulté le 27.09.10.
26. Une étude sur les effets post-cliniques des médicaments sur la période 1975-1999, conduite par Karen Lasser (2002), publiée dans le JAMA concluait que pour un médicament sur quatre des effets indésirables non détectés par les essais cliniques apparaissaient après l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Certaines maladies comme le cancer ne se développant que longtemps après l'intervention des facteurs qui les favorisent et les études post-cliniques étant rares, il est possible que des effets secondaires sévères à long terme soient sous-évalués. Ce problème de détection *ex post* des effets d'une molécule est particulièrement aigu pour les maladies à étiologie multifactorielle.
27. Sur la complexité de la relation contrôleur/ contrôlé dans le cas de l'Agence Européenne du Médicament, on se reportera à Hauray (2006).
28. Cité in Harris G. & Berenson A. (2008), "Drug Makers Near Old Goal: A Legal Shield", *The New York Times*, April 6, 2008. <http://www.nytimes.com/2008/04/06/washington/06patch.html>, consulté le 11.02.2010.
29. Nik-Khah (2009) mentionne les *Center for Health Policy Research, Competitive Enterprise Institute, Heritage Foundation, Tufts Center for the Study of Drug Development, University of Chicago's Center for the Study of the Economy and the State*.
30. Sur le rôle de la Société du Mont-Pèlerin comme vecteur international du néo-libéralisme, cf . Denord (2002) ; pour une analyse plus fouillée et différenciée des courants néolibéraux en son sein, cf. Audier (2012).
31. Un autre aspect crucial de ce tournant est la conversion des économistes de Chicago d'une position largement hostile aux brevets à une position en leur faveur.
32. La loi diminue notamment à 180 jours la durée d'examen d'un dossier par la FDA.
33. De fait, il inclut essentiellement les économistes travaillant dans les *think-tanks* susmentionnés.
34. [http://www.chpa-info.org/media/resources/r\\_4840.pdf](http://www.chpa-info.org/media/resources/r_4840.pdf), consulté le 22.10.10

35. <http://www.time.com/time/magazine/article/0,9171,1187281,00.html>, consulté le 15.10.10.
36. <http://www.nybooks.com/articles/archives/2010/sep/30/agency-can-be-dangerous>, consulté le 11.11.10.
37. <http://www.senat.fr/leg/ppr04-150.html>, consulté le 12.06.2010.
38. Rapports et bilans consultables sur le site <http://www.afssaps.fr/L-Afssaps/Qui-sommes-nous>, consulté le 13.06.2010.
39. AFSSAPS (2009), *Indicateurs d'activité*, p. 65, <http://www.afssaps.fr/L-Afssaps/Qui-sommes-nous>, consulté le 13.06.2010.
40. « Rappelons que l'agence [...] est principalement financée par des redevances, requalifiées en taxes par le Conseil d'État, acquittées par l'industrie pharmaceutique. [...] Cette situation] place les agences sanitaires dans la situation paradoxale qui fait que leurs revenus augmentent en fonction du nombre de dossiers qu'elles traitent. Il est donc logique de s'interroger sur la licéité de telles relations et sur les effets produits sur la transparence, la qualité et la rigueur scientifique des travaux. »  
<http://www.senat.fr/rap/r05-382/r05-3825.html>, consulté le 12.06.2010.
41. En 2009, l'unité administrative en charge de la réglementation pharmaceutique a migré vers la DG Sanco mais ce sont les mêmes fonctionnaires, réputés proches de l'industrie, qui restent en charge des dossiers (Cheynis, 2011, p. 58).
42. [http://energycommerce.house.gov/Press\\_110/110-102208.GAO.FDAForeignDrugProgram.pdf](http://energycommerce.house.gov/Press_110/110-102208.GAO.FDAForeignDrugProgram.pdf), consulté le 14.06.2010.
43. Department of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration, "Risk-Based Method for Prioritizing CGMP Inspections of Pharmaceutical Manufacturing Sites—A Pilot Risk Ranking Model" (Sept. 2004),  
[http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/risk\\_based\\_method.htm](http://www.fda.gov/cder/gmp/gmp2004/risk_based_method.htm), consulté le 10.07.2010.
44. Harris Gardiner (2008), « The Safety Gap », *The New York Times*, November 2, 2008  
<http://www.nytimes.com/2008/11/02/magazine/02fda-t.html?pagewanted=print>, consulté le 27.04.10.
45. Calculs de l'auteure d'après les chiffres fournis par le US National Institute of Health  
<http://clinicaltrials.gov/ct2/search/map>, consulté le 03.11.10.
46. <http://oig.hhs.gov/oei/reports/oei-01-08-00510.pdf>, consulté le 07.11.10.
47. *The Food and Drug Administration's oversight of clinical trials*, Washington, DC: Department of Health and Human Services, 2007 (DHHS publication no. OEI-01-06-00160).
48. Hundley K. (2008), « The latest industry being outsourced to India: clinical drug trials », *St Petersburg Times*, 14 décembre 2008,  
<http://www.tampabay.com/news/business/article934677.ece>, consulté le 04.10.2010.
49. Kahn J. (2006), « A nation of Guinea Pigs – How India became the global hot spot for drug trials. », *Wired*, Issue 14.03,  
[http://www.wired.com/wired/archive/14.03/indiadrug.html?pg=3&topic=indiadrug&topic\\_set=](http://www.wired.com/wired/archive/14.03/indiadrug.html?pg=3&topic=indiadrug&topic_set=), consulté le 03.10.2010.
50. Memorandum from Paul Leber, director, Division of Neuropharmacological Drugs, to Robert Temple, director, Office of New Drug Evaluation I, Subject: NDA 20-658, Requip [ropinerole HCl tablets], 6-7, NDA Public File 20-658, FDA Center for Drug Evaluation and Research, cité in Carpenter (2004).
51. <http://www.claudeberaud.fr/?13-marchandisation-des-essais-cliniques-et-des-publications-medicales>, consulté le 15.10.10.
52. <http://www.scientificamerican.com/article.cfm?id=a-medical-madoff-anesthetesiologist-faked-data&page=3> ; <http://online.wsj.com/article/SB123672510903888207.html>.
53. Berenson A.(2005), « Evidence in Vioxx suits shows intervention by Merck officials », *The New York Times*, April 24,  
<http://www.nytimes.com/2005/04/24/business/24drug.html>, consulté le 22.02.2010.

54. Un auteur prête-nom vient apporter sa caution scientifique à des protocoles et données qu'il n'a peut-être pas même consultés.
55. C'est également le cas pour les essais organisés par les CRO aux États-Unis qui emploient en priorité des sujets d'origine latino-américaine appartenant aux couches les plus défavorisées de la population.
56. Sur les liens entre formalités et informalités des normes, cf. Hibou (2012, chapitre 5).
57. Landesarchiv Berlin, C Rep 420/267, Sitzung der Werkleitung am 10.11.52.
58. Saul S. (2008), « Seeking Alternatives to Animal-Derived Drugs », *The New York Times*, April 1. 2008,  
[http://www.nytimes.com/2008/04/01/business/01pigdrugs.html?pagewanted=all&\\_r=0](http://www.nytimes.com/2008/04/01/business/01pigdrugs.html?pagewanted=all&_r=0), consulté le 05.06.2011.
59. Lettre de Jacques Poirier, datée du 24 juin 2008, à Philippe Lechat, directeur de l'évaluation des médicaments et des produits biologiques auprès de l'AFSSAPS, consultable en ligne :  
<http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2011/03/05/philippe-lechat-et-les-heparines-de-sanofi-aventis-les-inter.html>, consulté le 10.06.2011.
- Ancien responsable de la sécurité des matériaux biologiques chez Aventis Pharma, Jacques Poirier a été licencié en 2003. Il refusait de cautionner des pratiques jugées douteuses d'Aventis sur le contrôle des héparines en provenance de Chine. Selon ce lanceur d'alerte, la firme prenait des mesures dilatoires et répugnait à ce que ses fournisseurs mettent en place les procédés de contrôle analytique rigoureux et peu coûteux développés par un chercheur de l'INRA, Didier Levieux.
60. <http://www.autoritedelaconcurrence.fr/pdf/avis/10d02.pdf>, consulté le 13.06.2011.
61. Une étude de l'Assurance-maladie (service médical de la CMR du Nord) conclut que seulement 4,94 % des prescriptions d'héparines sont conformes à l'AMM (indication, posologie, durée, surveillance). La moitié des prescriptions sont hors indication.  
<http://ars.nordpasdecalais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/download/HBPMresume.pdf>, consulté le 13.06.11.
62. <http://pharmacritique.20minutes-blogs.fr/archive/2011/01/30/heparines-du-cote-des-conflits-d-interets.html>, consulté le 13.06.2011, un article précieux par ses sources.
63. Lettre de Jacques Poirier, *op. cit.*
64. [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Report/2010/01/WC500054067.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/01/WC500054067.pdf), consulté le 13.06.2011.
65. <http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communique-Points-presse/Retrait-de-11-lots-de-Lovenox-R-enoxaparine-par-mesure-de-precaution>, consulté le 11.12.2010.
66. [www.afssaps.fr/content/download/12782/155545/.../hbpm\\_dm\\_annexe.pdf](http://www.afssaps.fr/content/download/12782/155545/.../hbpm_dm_annexe.pdf), consulté le 11.12.2010.
67. Arrêté du 24 juillet 2008 portant additif n° 81 à la Pharmacopée, NOR : SJSP0818407A.  
<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000019246649>, consulté le 11.12.2010.
68. La directive européenne REACH (Registration, Evaluation and Autorisation of Chemicals), en date du 13 décembre 2006 porte sur l'enregistrement, l'évaluation et l'autorisation des produits chimiques. Avec cette nouvelle norme réglementaire, la charge de la preuve de l'innocuité des produits chimiques est désormais inversée : il appartient à l'industriel de mener des études évaluant le risque sanitaire des molécules chimiques sur la santé humaine et sur l'environnement avant la mise sur le marché. Néanmoins le lobbying industriel en a fortement réduit la portée.

---

## RÉSUMÉS

Dans le secteur pharmaceutique, les normes sont présentes à chaque maillon de la chaîne de valeur. Ces normes, loin d'être de simples énoncés scientifiques ou techniques socialement inertes sont des construits politiques et sociaux dont se saisissent des acteurs divers au pouvoir variable. Est examiné ici, dans une perspective d'économie politique des normes, le cycle des normes pharmaceutiques (bonnes pratiques cliniques, de laboratoire et de fabrication), de leur négociation à leur mise en application dans les entreprises, en mettant en évidence leur rôle capital dans le gouvernement du secteur, en même temps que les jeux d'acteurs et les arrangements locaux autour des normes. Celles-ci se sont développées « par sauts » à la suite de crises sanitaires et sous la pression continue de l'industrie pharmaceutique. Le contexte d'internationalisation pousse à une harmonisation internationale facilitant la coordination au sein des chaînes de valeur globales en même temps qu'il rend de plus en plus difficile le contrôle des normes par les agences nationales. Ce contexte est également marqué par un néolibéralisme pharmaceutique redéfinissant le rôle et les moyens de ces agences.

The aim of the paper is to sketch some tentative elements of a political economy of the production, control and interpretation of technical norms in the pharmaceutical industry. It seeks to follow the life of norms, from their negotiation and production to their implementation at the level of the firm. The paper focuses mainly on norms regarding Good Laboratory Practice (GLP), Good Clinical Practice (GCP) and Good Manufacturing Practice (GMP) regulations. It builds on the historical strands of institutionalism to analyse the social and institutional construction of an industry, which is deeply structured by regulations and standards. The first part sketches an institutionalist view of norms as institutions and as crucial instruments in the art of governing, and on the determinants of their evolution. The second part seeks to scrutinize how pharmaceutical norms have evolved both through the disruptive impact of crisis and the continuous pressure of industry lobbies leading to compromises between conflicting interests. The difficulties met by regulatory agencies in enforcing norms in an era of growing norm complexity and of internationalized value chains appear in the third part. The fourth and final part analyses how norms are translated by industrial actors, how some actors try to circumvent them, how local arrangements take place.

## INDEX

**Mots-clés** : industrie pharmaceutique, normes, BPL (bonnes pratiques de laboratoire), BPC (bonnes pratiques cliniques), régulation sectorielle, internationalisation des chaînes de valeur, néolibéralisme

**Keywords** : pharmaceutical industry, GLP (Good Laboratory Practice), GCP (Good Clinical Practice), GMP (Good Manufacturing Practice), regulations and standards, sectoral governance, neoliberalism, global value chains

**Code JEL** L5 - Regulation and Industrial Policy, L65 - Chemicals • Rubber • Drugs • Biotechnology, K2 - Regulation and Business Law, B52 - Institutional • Evolutionary

AUTEUR

**AGNÈS LABROUSSE**

CRIISEA, Université de Picardie-Jules Verne