

Expertise scientifique et intérêts nationaux

L'évaluation européenne des médicaments 1965-2000

Boris Hauray, Philippe Urfalino

DANS **ANNALES. HISTOIRE, SCIENCES SOCIALES 2007/2 62e année**, PAGES 273 À 298
ÉDITIONS **ÉDITIONS DE L'EHESS**

ISSN 0395-2649

ISBN 9782713221330

Date de mise en ligne : 01/04/2007

Article disponible en ligne à l'adresse

<https://shs.cairn.info/revue-annales-2007-2-page-273?lang=fr>



Découvrir le sommaire de ce numéro, suivre la revue par email, s'abonner...
Scannez ce QR Code pour accéder à la page de ce numéro sur Cairn.info.



Distribution électronique Cairn.info pour Éditions de l'EHESS.

Vous avez l'autorisation de reproduire cet article dans les limites des conditions d'utilisation de Cairn.info ou, le cas échéant, des conditions générales de la licence souscrite par votre établissement. Détails et conditions sur cairn.info/copyright.

Sauf dispositions légales contraires, les usages numériques à des fins pédagogiques des présentes ressources sont soumises à l'autorisation de l'Éditeur ou, le cas échéant, de l'organisme de gestion collective habilité à cet effet. Il en est ainsi notamment en France avec le CFC qui est l'organisme agréé en la matière.

Expertise scientifique et intérêts nationaux

L'évaluation européenne des médicaments 1965-2000

Boris Hauray et Philippe Urfalino

La création en 1993 d'une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments – et de deux procédures européennes d'enregistrement qui ont supplanté une bonne part des procédures nationales – a consacré la formation de ce que l'on peut appeler une « Europe du médicament ». Celle-ci a pour objet principal ce qui, dans tous les pays occidentaux, est au cœur de l'action publique en la matière, à savoir l'autorisation de mise sur le marché (AMM), issue des évaluations de l'efficacité et de l'innocuité des traitements promus par les firmes.

À première vue, ce contrôle sanitaire européen des médicaments s'est édifié par une simple délégation des compétences autrefois nationales à une instance supranationale. Ce nouveau dispositif, mis effectivement en place en 1995, correspond moins à un soudain transfert de compétences qu'à une nouvelle forme d'organisation du contrôle sanitaire des médicaments qui consacre, au sens où elle manifeste et renforce ce qui l'a rendu possible, la progressive formation d'une évaluation européenne des médicaments. La création de l'Agence européenne et des deux nouvelles procédures constitue en effet la dernière étape d'une histoire de près de quarante années, au cours de laquelle on peut constater à la fois : une évolution profonde de l'activité consistant à évaluer et à enregistrer les médicaments ; une transformation des identités, des enjeux et des stratégies des acteurs du secteur (les administrations sanitaires comme les firmes pharmaceutiques) ; et une interpénétration constante entre les changements nationaux et les initiatives ou réformes européennes.

Le développement, à partir des années 1960, du contrôle sanitaire des médicaments a, pour les pays membres de la Communauté économique puis de l'Union

européenne, pris place dans un espace politique de plus en plus commun. La construction d'une évaluation européenne ne doit donc pas être saisie comme l'histoire d'un niveau supplémentaire de contrôle, qui se surajouterait simplement au niveau national, mais comme l'histoire d'une transformation conjointe des dispositifs d'enregistrement et de leurs conditions d'utilisation, au sein de chaque pays et au niveau des institutions européennes¹. Rendre compte de cette dynamique historique suppose d'adopter plusieurs angles d'analyse sur l'espace européen, compris comme un système social se transformant par l'évolution concomitante de tous les acteurs et de leurs liens².

Pour ce faire, trois phénomènes étroitement liés doivent être pris en compte : l'accroissement de l'interdépendance des entités nationales en matière d'autorisation de mise sur le marché ; l'émergence d'une expertise propre à l'évaluation des médicaments et l'emprise croissante des experts dans les décisions d'autorisation au niveau national comme au niveau communautaire ; l'autonomisation de l'AMM par rapport à toutes les autres préoccupations sanitaires, économiques, sociales ou politiques que les médicaments peuvent susciter. Au préalable, nous devons présenter la spécificité de la politique du médicament et préciser en quoi il y a eu formation d'un espace européen de l'évaluation.

La spécificité de la politique européenne du médicament

Le médicament est à la fois un bien de santé et un bien économique. Aussi les institutions communautaires ont-elles examiné la question du médicament sous deux angles : celui de la constitution d'un marché commun des médicaments et celui d'un problème sanitaire.

Il faut noter que la prise en charge de la dimension sanitaire n'allait pas de soi : on sait que la santé est un objet très tardif des politiques européennes. Ici, un événement particulier a joué un rôle massif : l'affaire de la thalidomide en 1961. Sa consommation par des femmes enceintes provoqua par milliers des avortements et la naissance d'enfants mal formés en Europe et aux États-Unis. Cette catastrophe a contribué à synchroniser les histoires des dispositifs nationaux d'enregistrement, au moins en Amérique du Nord et en Europe. Alors que ces dispositifs reflétaient jusque-là l'histoire réglementaire spécifique des différentes nations (ainsi le visa créé sous Vichy pour la France, le système hérité du régime nazi pour l'Allemagne, l'autorégulation des industriels pour le Royaume-Uni³), les pays font face au

1 - Sur la question des niveaux d'analyse, notre position rejoint celle de MICHAEL WERNER et BÉNÉDICTE ZIMMERMANN, « Penser l'histoire croisée entre empirie et réflexivité », *Annales HSS*, 58-1, 2003, pp. 7-36, repris dans *Id.*, *De la comparaison à l'histoire croisée*, Paris, Le Seuil, « Le genre humain », 2004.

2 - Cette conception de l'espace politique européen se rapproche des configurations mises en avant par NORBERT ELIAS, *Qu'est-ce que la sociologie ?*, Paris, Éditions de L'Aube, 1991.

3 - Voir respectivement SOPHIE CHAUVEAU, *L'invention pharmaceutique. La pharmacie française entre l'État et la société au XX^e siècle*, Paris, Les Empêcheurs de penser en rond, 1999 ;

même moment à la nécessité de repenser leur approche de l'enregistrement des médicaments.

Il se trouve que l'enregistrement des médicaments s'est aussi avéré être la cible la plus raisonnable de l'action économique. Quelles étaient les autres cibles possibles ? Les brevets, les conditions de remboursement et les prix. Ce n'est qu'au début des années 1990 que les institutions communautaires sont intervenues sur les brevets en prolongeant leur temps de protection⁴. L'action sur les prix, très variables d'un pays à l'autre puisqu'ils sont, selon les cas, libres ou administrés, ou sur le remboursement des médicaments, lié à des systèmes nationaux de protection sociale, était très délicate. La directive de 1989, dite « de la transparence »⁵, n'a pu faire mieux qu'exiger la justification explicite des décisions concernant le remboursement (acceptation, refus, taux) ou la fixation des prix des produits afin de limiter leur usage à des fins protectionnistes. Les institutions européennes ont également encouragé la convergence des prix en refusant de freiner les importations parallèles condamnées par les firmes. Par ailleurs, la priorité accordée à l'autorisation de mise sur le marché avait une certaine logique, puisqu'elle est l'acte qui à la fois définit un produit et le laisse entrer sur un marché. Enfin, la forte dimension technico-scientifique de l'évaluation des médicaments pouvait laisser espérer qu'elle faciliterait le dépassement des spécificités et des intérêts nationaux.

Par conséquent, lorsqu'à partir de 1961, les représentants des pays européens se réunissent pour promouvoir un marché commun des médicaments, ils s'attachent, dès leurs premiers travaux, à créer les conditions d'une autorisation européenne de mise sur le marché. La solution la plus rapide, l'instauration d'une reconnaissance mutuelle automatique des AMM données par les autres pays, fut rapidement envisagée et tout aussi rapidement abandonnée⁶. L'imposition de la reconnaissance mutuelle comme mode d'unification de l'espace européen, à partir de l'arrêt *Cassis de Dijon* en 1979, ne modifie en rien cette situation, et ce pour deux raisons. D'une part, les États n'imaginent pas pouvoir déléguer totalement à d'autres le soin de protéger leur population contre des produits dangereux. Cette difficulté est prise en compte par les traités eux-mêmes. Dès l'ex-article 36 du traité de Rome, la protection de la santé et de la vie des personnes a constitué un motif d'exception au libre-échange. D'autre part, une originalité majeure du secteur pharmaceutique est que l'autorisation de chaque nouveau médicament est considérée comme une « décision critique » exigeant une évaluation spécifique. Il n'est pas possible par exemple de déterminer *a priori* des critères de sécurité ou d'efficacité communs à des classes thérapeutiques et qu'il suffirait ensuite d'appliquer. La nécessité de produire ces jugements répétitifs, mais à chaque fois

JOHN ABRAHAM et GRAHAM LEWIS, *Regulating medicines in Europe*, Londres, Routledge, 2001 ; LEIGH HANCHER, *Regulating for competition: Government, law, and the pharmaceutical industry in the United Kingdom and France*, Oxford, Clarendon Press, 1990.

4 - Règlement du Conseil (CEE) n° 1768/92.

5 - Directive 89/105/CEE.

6 - L'Allemagne, qui pense pouvoir en faire bénéficier son industrie, la propose et la Commission soutient cette initiative ; tous les autres pays refusent.

singuliers, a conduit chaque pays à construire son dispositif d'évaluation. Toute forme de reconnaissance mutuelle exigeait donc un long travail de mise en équivalence de tous ces dispositifs nationaux d'évaluation.

C'est pourquoi la formation d'une Europe du médicament fut celle d'une évaluation et d'une autorisation de mise sur le marché européennes du médicament.

Une évaluation plus européenne

En quoi l'évaluation des médicaments est-elle plus européenne depuis quarante ans ? Depuis la première directive de 1965 sur le médicament, un phénomène s'impose aux acteurs comme aux observateurs des marchés pharmaceutiques : un espace européen du médicament s'est progressivement formé. Quatre critères simples permettent de mesurer l'emprise croissante de l'Europe comme institution politique et comme aire d'action dans ce domaine : la part des savoirs, des pratiques et des normes communes à l'ensemble des pays européens ; l'apparition d'instances européennes spécialisées dans le secteur pharmaceutique ; les modes et procédures de décision aboutissant à une AMM ; enfin l'orientation des stratégies des acteurs du secteur pharmaceutique des différents pays européens.

Un premier critère est l'augmentation de la part des éléments communs dans les savoirs, les pratiques et les normes permettant l'évaluation des remèdes dans chacun des pays. C'est ici qu'apparaît le plus fortement un trait remarquable du secteur pharmaceutique : les dispositifs nationaux d'évaluation se sont formés en même temps et presque au même rythme que le dispositif européen. Dans un premier temps, ce sont les bases des évaluations nationales qui sont enrichies (parfois constituées) en même temps que rapprochées. Dès 1961, sous la responsabilité du Conseil de l'Europe, l'édification d'une pharmacopée européenne est lancée : une description monographique de l'ensemble des principes actifs, d'emblée européenne, est ainsi mise en chantier. Le second acte, plus déterminant, est la directive de 1965, dont les traits les plus pertinents pour notre propos sont au nombre de trois. Elle propose une définition juridique du médicament. Elle instaure le principe de l'AMM, c'est-à-dire l'idée que, dans chaque pays, la mise sur le marché d'un médicament doit faire l'objet d'une approbation préalable des pouvoirs publics. Elle établit enfin que l'évaluation des médicaments a pour critères : le bénéfice apporté par le médicament, l'efficacité ; les risques que sa consommation induit, la sécurité ; et sa méthode de fabrication, la qualité. Après 1965, le développement de la pharmacologie clinique et la diffusion de l'essai clinique randomisé en double aveugle, issu des États-Unis et de la Grande-Bretagne, permettent l'élaboration et l'adoption des directives de 1975, qui précisent les pièces du dossier de demande d'AMM, c'est-à-dire les différentes études et essais que doivent rassembler les industriels pour tenter d'obtenir l'accès à un marché national. Dans un deuxième temps, à partir de la seconde moitié des années 1970, des groupes de travail rassemblant les représentants et experts des administrations ont élaboré des *guidelines* en matière d'évaluation de l'efficacité et des risques, *guidelines* devant orienter aussi bien la constitution des dossiers de demande

des industriels que le traitement de ces dossiers. Avec la prédominance des procédures européennes, de nouveaux modes de relations entre autorités et entreprises se sont aussi diffusés.

La constitution d'instances à la fois propres à l'Europe et au médicament est un deuxième indicateur de formation d'un espace européen du médicament. La première instance de ce genre, créée en 1975, fut le Comité des spécialités pharmaceutiques (CSP), chargé d'instruire les demandes de reconnaissance mutuelle et de réfléchir, au niveau européen, à tous les problèmes liés au secteur pharmaceutique. Comme on le verra, sa compétence n'a cessé de croître. Notons seulement ici le changement de statut de ses membres : jusqu'en 1994, ils étaient définis comme de simples représentants des États membres⁷ ; depuis, tout en étant nommés par les États et en conservant des fonctions de représentation de leur autorité, ils sont choisis en fonction de leur expérience et de leur compétence, ils siègent en leur nom propre, sont libres de constituer leur équipe d'évaluation avec les experts des différents pays et ne doivent plus recevoir d'instructions des États membres⁸. Parallèlement, et à partir de ce Comité des spécialités pharmaceutiques, des groupes de travail se sont régulièrement formés, de manière stable (pour l'efficacité, pour la sécurité, pour les biotechnologies) ou ponctuelle (pour les traitements contre le sida). L'appareil administratif de la Commission européenne a également secrété un segment propre au médicament, de plus en plus important. Ce fut d'abord un simple secrétariat du Comité des spécialités pharmaceutiques qui, par croissance et augmentation de sa compétence, devint une unité pharmaceutique solidement implantée au sein de la direction générale « Entreprise » de la Commission européenne. Enfin, ultime et principale étape de cette institutionnalisation de l'espace européen du médicament : l'installation à Londres, en 1995, d'une Agence européenne pour l'évaluation des médicaments qui intègre en son sein le Comité des spécialités pharmaceutiques et qui est dotée d'un conseil d'administration, d'un budget et d'un personnel importants⁹.

Le troisième indicateur est l'évolution des procédures d'évaluation et de décision d'AMM et de leur combinaison. Le premier dispositif que l'Europe a connu correspond à l'absence complète de coordination des décisions nationales, qui perdure jusqu'en 1975. Chaque État a ce que l'on peut appeler un « guichet » indépendant de tous les autres. Pour les firmes, l'accès au marché d'un pays est alors exclusivement conditionné par l'obtention d'une AMM dans ce pays. On songea, au début des années 1960, qu'une procédure vraiment européenne serait

7 - Article 8 de la directive 75/319/CEE : « 1. En vue de faciliter l'adoption d'une attitude commune par les États membres relative aux autorisations de mise sur le marché, il est institué un comité des spécialités pharmaceutiques, ci-après dénommé "comité", qui est composé de représentants des États membres et de la Commission ».

8 - Article 52 du règlement (CEE) n° 2309/93.

9 - Cette organisation s'est rapidement développée, passant de cinquante personnes en 1995 à deux cents dès 2000 pendant que son budget croissait de 6 millions d'euros à 55 millions d'euros.

une reconnaissance mutuelle automatique : dès qu'un pays a donné son AMM à un médicament, celui-ci obtient d'office l'AMM dans tous les autres pays européens. Cela revenait à transformer tous les « guichets » nationaux en guichets équivalents et immédiatement européens. L'idée d'une telle reconnaissance fut jugée inacceptable, car aucun pays n'avait une confiance suffisante dans la compétence et la neutralité des autorités sanitaires des autres pays. Faute d'une telle confiance, chaque pays pouvait craindre que les autres accepteraient la mise sur le marché de médicaments dangereux, soit par incompétence, soit pour avantager leur industrie pharmaceutique nationale. Il fallut attendre 1975 pour qu'une première procédure de reconnaissance soit instaurée. Elle permettait à une firme ayant obtenu l'AMM de son remède dans un premier pays de demander sa reconnaissance dans au moins cinq autres pays. En cas de refus, les représentants des « guichets » nationaux confrontaient leur position au sein du Comité des spécialités pharmaceutiques. Mais ce dernier ne disposait d'aucune procédure de décision contraignante : il ne pouvait que constater l'accord ou le désaccord de ses membres, aucun d'entre eux n'étant obligé, d'une manière ou d'une autre, de rechercher la convergence des jugements. En effet, les États étaient ensuite libres de prendre la décision qu'ils voulaient. Peu utilisée, puis utilisée mais inefficace, la procédure fut améliorée en 1983, mais en vain. Par ailleurs, en 1987, une procédure spécifique fut créée pour les produits issus des biotechnologies¹⁰. En 1995, parallèlement à la création de l'Agence européenne, deux nouvelles procédures, obligatoires pour tout médicament vendu dans plus d'un État membre, révolutionnent le dispositif. La première est une procédure de reconnaissance mutuelle, dite procédure « décentralisée »¹¹ : une firme demande l'AMM à un guichet national, tout en requérant que celui-ci soit un *reference member state* qui se coordonne avec les autres guichets nationaux auxquels la firme s'est également adressée. Les États réticents ne peuvent se contenter de bloquer la décision par le maintien de leur réserve, car si la procédure « décentralisée » échoue, une procédure d'arbitrage est déclenchée qui aboutit globalement à la transformer en procédure dite « centralisée ». Celle-ci est la seconde procédure nouvelle. Elle est susceptible d'être utilisée d'emblée, soit de manière obligatoire pour les médicaments biotechnologiques, soit de manière facultative pour les médicaments innovants. La demande est traitée par le Comité des spécialités pharmaceutiques. Il désigne (à travers ses membres) deux autorités nationales devant agir en tant que rapporteurs et délibère à partir de leur premier travail d'évaluation. Les avis qu'il adopte ne peuvent que très difficilement être contestés par les États et sont ensuite transformés en décisions européennes par la Commission.

En près de quarante années, l'état de l'évaluation et de l'AMM au niveau européen a donc connu trois stades principaux :

10 - Voir *infra*, p. 290.

11 - Les procédures instaurées en 1995 ont été modifiées à partir de 2005 par des directives adoptées en 2004. Ces réformes récentes ne seront pas traitées dans le cadre de cet article, qui repose sur des enquêtes (archives, entretiens, observations directes, revues de presse) menées entre 1998 et 2003.

- l'indépendance totale des guichets nationaux (jusqu'en 1974);
- une reconnaissance mutuelle soumise à une coordination de ces guichets, limitée à la constatation facultative de leur accord (de 1975 à 1994);
- enfin une AMM directement européenne (décidée au sein de l'Agence de Londres) assortie d'une procédure dite « décentralisée ».

Le quatrième critère est la manifestation directe de l'existence d'un espace européen par l'orientation stratégique des acteurs des marchés du médicament. Les firmes, autrefois soucieuses de construire des niches nationales ou de s'ajuster aux exigences des différents guichets nationaux, doivent, si elles veulent vendre leurs produits dans plusieurs pays, utiliser les procédures centralisées et décentralisées et développer leurs produits en fonction de celles-ci. L'orientation européenne des firmes se traduit par l'ouverture d'antennes européennes (à Londres et à Bruxelles), chargées de conduire les enregistrements en Europe, et par la montée en puissance d'un syndicat européen de l'industrie pharmaceutique : *The European Federation of Pharmaceutical Industries Associations*¹². De leur côté, les administrations sanitaires nationales, autrefois préoccupées de protéger l'industrie pharmaceutique nationale, se sont muées en agences soucieuses d'être bien situées dans la compétition européenne, grâce à la reconnaissance de leur capacité à évaluer les médicaments, réputation qui attire les demandes des firmes et procure une plus grande influence au sein des dispositifs européens.

Ainsi, par sauts successifs, une Europe où chaque État était souverain quant à l'entrée d'un remède sur son marché national a laissé place à une Europe du médicament où les États ne peuvent qu'être au mieux influents en participant à une décision collective dans laquelle personne n'a, de droit, le dernier mot. Comment rendre compte de cette évolution ?

Coopération et compétition : l'interdépendance croissante entre entités nationales

La formation d'un espace européen d'évaluation des médicaments peut être analysée comme la croissance de l'interdépendance entre les entités nationales à travers deux principaux vecteurs : les phénomènes de compétition et de coopération.

L'émergence de l'évaluation comme enjeu de la compétition

La compétition est une forme d'interdépendance. Pour autant, elle n'engendre pas nécessairement le rapprochement des manières de faire, et notamment pas le rapprochement indispensable pour permettre une coopération aussi fine que celle exigée par l'évaluation collective des médicaments mise en place en 1995. Il se trouve que, pour le domaine qui nous intéresse, l'intensification de la compétition entre les nations européennes est allée de pair avec la transformation de l'enjeu

12 - JUSTIN GREENWOOD, *Representing interests in the European Union*, Basingstoke, MacMillan, 1997.

de la compétition : la qualité des équipes d'évaluation devenant, par étapes successives, l'enjeu principal absorbant tous les autres. Ce faisant, les États se sont engagés dans une course qui a rapproché leur niveau de compétence.

Au début des années 1960, l'interdépendance effective des entités nationales en matière de pharmacie est faible. La spécificité de l'histoire du développement de cette industrie dans chaque pays est encore très fortement visible (liée aux grandes entreprises chimiques ou alimentaires en Allemagne et en Grande-Bretagne, principalement issue des officines en France). À l'exception des marchés provenant des anciennes colonies de ces pays, les marchés des firmes sont principalement nationaux. La spécialisation des administrations nationales quand il s'agit de traiter des problèmes liés aux médicaments est très faible. Aussi, dans la perspective du Marché commun, les premières discussions sur les modalités d'une autorisation des médicaments plus européenne achoppent-elles rapidement sur la contradiction des intérêts des industries nationales. Les représentants dépêchés à Bruxelles conçoivent l'intérêt de leur pays en termes de protection de leur industrie pharmaceutique. Le protectionnisme défensif des pays concernés aboutit alors au refus de tout vrai système européen.

À partir du début des années 1970, le paysage change. Le développement de la pharmacologie clinique et le début de la diffusion, dans les milieux médicaux comme au sein de l'industrie, de l'essai randomisé en double aveugle modifient radicalement les conditions de l'évaluation des médicaments. Celle-ci peut désormais s'appuyer sur des éléments scientifiques appliquant la méthode expérimentale à la clinique. La diffusion de la technique de l'essai clinique, associée à la multiplication de nouveaux médicaments et à l'essor de l'industrie pharmaceutique dans tous les pays, induit un changement important : les administrations nationales prennent conscience que la compétence en matière d'évaluation des médicaments est une ressource importante et que l'absence ou la médiocrité d'une telle compétence est une faiblesse. Il faut d'abord assurer la protection de la population. Ce souci n'est pas nouveau, mais il entraîne désormais des défis inédits : le nombre des nouveaux médicaments et donc celui des demandes d'AMM croissent, la part des produits des firmes étrangères augmente, les conditions et les compétences nécessaires à l'évaluation ont radicalement changé. Le maintien de ce que l'on n'appelle pas encore la sécurité sanitaire exige donc une mise à niveau. Il faut ensuite, et c'est nouveau, veiller à acquérir cette nouvelle compétence d'évaluation pour défendre les intérêts de son industrie pharmaceutique : personne ne croit à la neutralité des experts ; si une nation n'a pas la compétence suffisante pour faire valoir la qualité de son évaluation, les produits de son industrie seront soumis à la seule évaluation des pays ayant acquis une réputation en la matière. Ainsi, pour la première fois, l'évaluation des médicaments est-elle transformée en enjeu de compétition industrielle internationale. Constituée en enjeu, l'évaluation devient l'objet d'une comparaison envieuse¹³. La nécessité ressentie d'acquérir

13 - Les pays du Nord de l'Europe sont en avance sur ceux du Sud. Les Français n'apprécient pas d'être mis sur le même rang que les Italiens et les Espagnols par les Anglais et les Américains. Les Allemands, malgré la force de leur industrie, sont estimés en retard.

une compétence stratégique pousse les principaux États européens à se doter d'une administration spécialisée : la direction du médicament au Royaume-Uni en 1968¹⁴ ; l'Institut du médicament en RFA en 1975 ; la direction de la pharmacie et du médicament en 1978 en France. L'émergence de l'évaluation comme enjeu modifie la nature de la compétition entre nations européennes et suscite des réformes dans chaque pays. Toutefois, le contrôle des médicaments reste national : les autorités nationales demeurent capables de prendre des décisions unilatérales sans conséquence sur leur position ; de leur côté, les firmes utilisent peu les dispositifs européens pour ouvrir leurs marchés.

À partir du milieu des années 1980, plusieurs facteurs renforcent l'importance accordée par chaque pays à sa capacité à produire une évaluation de qualité et reconnue comme telle. La compétence et la performance des administrations nationales en matière d'évaluation deviennent un enjeu autonome. Parmi ces facteurs, il faut compter la pression de l'augmentation continue des demandes d'AMM et l'« épidémie » de sida¹⁵ : les administrations sont de plus en plus tenues à une évaluation alliant qualité et rapidité. Mais c'est la conjonction des initiatives communautaires et des transformations de l'industrie pharmaceutique qui contribue le plus fortement à autonomiser l'enjeu de l'évaluation. Pour la première fois, une initiative de la Commission a un puissant et rapide effet d'entraînement sur l'accroissement de l'interdépendance. À partir du Livre blanc sur l'achèvement du marché intérieur de 1985, les négociations s'engagent en effet pour créer de nouvelles procédures européennes et une agence européenne. Leur anticipation est un puissant moteur de transformation. Les autorités freinent cette évolution en même temps qu'elles se préparent au futur dispositif, rendant en cela le changement plus probable. L'évocation croissante d'un futur espace européen d'évaluation, qui pourrait conduire, par les choix des firmes ou les confrontations des expertises, à la marginalisation de certaines administrations nationales (et donc de leur vision sanitaire ou de leur exigences spécifiques), amène les États à s'interroger sur leurs performances et la réputation internationale de leur évaluation. Parallèlement, la forte internationalisation des firmes pharmaceutiques diminue la pertinence de la défense de l'industrie nationale. Pour chaque pays, il s'agit désormais moins de défendre son industrie nationale que d'encourager l'installation sur son territoire de sièges et de filiales d'entreprises multinationales : la capacité de l'AMM d'un pays à être une marque de qualité facilitant l'entrée sur les autres marchés, l'influence de ses experts et de ses manières de travailler sur les futures décisions européennes sont perçues comme des avantages concurrentiels pour attirer les firmes. Les industriels souhaitent en effet généralement mener leurs activités de recherche et de développement dans les pays où les autorités ont le plus d'impact sur la bonne commercialisation de leur produit. Cette anticipation

14 - Le Royaume-Uni ne fera partie de la Communauté européenne qu'à partir de 1973, mais, dès la fin des années 1960, les réformes menées dans ce pays suivent de fait les développements communautaires.

15 - Les associations de malades se mobilisent pour abaisser les délais d'autorisation qui retardent la commercialisation des traitements.

a encouragé, dans les pays engagés dans cette compétition, la création d'agences indépendantes remplaçant les administrations spécialisées¹⁶. Ces agences présentent alors deux avantages pour gagner ou consolider une crédibilité internationale ; elles sont plus indépendantes du pouvoir politique que ne l'étaient les administrations spécialisées¹⁷ ; elles acquièrent une autonomie de gestion facilitant l'accroissement de leurs ressources et, partant, l'augmentation rapide du nombre de leurs employés et de leur qualification scientifique¹⁸. Ainsi, à partir du milieu des années 1980, il ne s'agit plus seulement de s'assurer que l'administration nationale a les compétences suffisantes pour défendre son industrie, mais bien de s'imposer comme les meilleurs évaluateurs dans un contexte de compétition des agences nationales de régulation.

La compétition pour la qualité et la rapidité de l'évaluation a fortement contribué à l'amélioration et aux rapprochements de tous les dispositifs nationaux d'enregistrement des médicaments, amélioration et rapprochements qui, à leur tour, ont facilité l'adoption en 1993 de la création de l'Agence européenne et des deux nouvelles procédures. Une fois celles-ci mises en place, en 1995, la compétition entre les autorités a changé de nature. D'une part, elle s'exerce désormais dans un système d'interaction lié aux procédures de décision collective. D'autre part, on peut dire, dans le langage de Norbert Elias¹⁹, que la lutte pour protéger « les chances » de son territoire a laissé place à la lutte pour s'approprier une partie des « chances » du territoire commun (c'est-à-dire acquérir ou conserver une place au sein du système européen). En effet, en fonction de leur performance, les autorités nationales sont, ou non, capables de défendre leur travail d'évaluation dans les procédures européennes. Cela a des conséquences directes sur les produits finalement mis en vente sur leur propre marché, mais conditionne aussi leurs propres ressources, puisque les firmes paient une part de redevance plus importante aux rapporteurs ou aux *reference member states*. Selon le degré de confiance qu'elles ont dans leur capacité à traiter les dossiers, les autorités peuvent ou non se porter volontaires pour être rapporteurs pour les produits les plus innovants. Par ailleurs, les firmes interviennent plus ou moins fortement dans la désignation des agences menant les évaluations²⁰. Ainsi s'ouvre un espace véritablement stratégique pour les autorités nationales.

16 - Création de la Medicine Control Agency en 1989 au Royaume-Uni, de l'Agence française du médicament en 1993, du Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte en Allemagne en 1994.

17 - L'importance de cette crédibilité des politiques de régulation est soulignée par GIANDOMENICO MAJONE, « Temporal consistency and policy credibility: Why democracies need nonmajoritarian institutions », EUI Working Paper, RSC 1996/57 (consultable à l'adresse : <http://hdl.handle.net/1814/1472>).

18 - Les agences, qui disposent d'un budget propre, ont par exemple augmenté considérablement les redevances payées par les firmes pour leur demandes d'AMM dans le cadre d'un échange presque explicite avec les industriels : « Vous payez plus cher, mais nous travaillons mieux et plus vite. »

19 - NORBERT ELIAS, *La dynamique de l'Occident*, Paris, Calmann-Lévy, 1994.

20 - Pour la procédure centralisée, les firmes proposent trois noms de pays parmi lesquels le Comité des spécialités pharmaceutiques en choisit au moins un (les firmes obtiennent

Le système mis en place à partir de 1995 consacre la constitution de l'évaluation en enjeu autonome. En effet, que ce soit à travers la procédure décentralisée ou centralisée, les AMM des médicaments les plus importants sont désormais européennes. Les firmes développent des stratégies européennes d'enregistrement, construisent un seul dossier et les essais sont les mêmes pour tous les pays. Par conséquent, l'évaluation que conduit une autorité doit tenir compte des manières de faire des autres expertises nationales, anticiper leurs raisonnements et être ensuite capable de contrer leurs arguments lors des délibérations collectives. Insérée dans un dispositif d'interaction exigeant coordination et coopération, l'interdépendance est désormais maximale.

Apprentissages, confiance et standardisation : le rôle du Comité des spécialités pharmaceutiques

Une partie de l'interdépendance croissante entre les instances nationales chargées des problèmes du médicament s'explique également par l'activité du Comité des spécialités pharmaceutiques créé par la directive de 1975. Il fut en effet le lieu privilégié d'une rencontre et d'une coopération entre représentants des autorités nationales, vecteur d'apprentissage comme de confiance mutuelle, et de la production de normes communes en matière d'évaluation. Rassemblant les représentants des autorités nationales et de la Commission, il avait au moment de sa création une double fonction : instruire les demandes de reconnaissance mutuelle et faciliter l'adoption de mesures communes dans le secteur pharmaceutique²¹. Bien que peu sollicité au cours de la première décennie, ce comité a rapidement contribué au rapprochement horizontal des pratiques et des acteurs nationaux.

Depuis sa mise en place en 1975 jusqu'au milieu des années 1980, le Comité des spécialités pharmaceutiques est une instance menacée d'inutilité, faute de pouvoir remplir les missions qui lui sont assignées : les entreprises demandent très rarement la reconnaissance mutuelle de leurs médicaments et les États ne le consultent pas. En l'absence de dossiers à traiter, certaines réunions sont annulées. Pour pallier ce manque de travail et à l'instigation de son président luxembourgeois, Léon Robert, le comité met en place des groupes de travail spécialisés sur les principaux problèmes de l'évaluation des médicaments. Ils sont chargés de mettre en commun et d'harmoniser, de construire et de formaliser les savoirs et les exigences souhaitables sur des problèmes pratiques précis : définition des critères cliniques pour telle et telle pathologie, définition des conditions d'acceptabilité des essais, mais aussi explicitations de méthodes statistiques ou d'exigences réglementaires (mode

dans 60 % des cas leur premier choix). Pour la procédure décentralisée, les firmes choisissent le pays qui sera *reference member state*.

21 - Un comité pharmaceutique a aussi été créé en 1975. De nature plus politique, il a été chargé d'examiner les questions générales relatives à l'application des directives relatives aux produits pharmaceutiques. La consultation de ce comité est obligatoire pour les propositions sur les médicaments et en particulier pour les amendements à la directive 65/65.

de contact avec les industriels, etc.). Le besoin et l'utilité de ce type de travail doivent être soulignés. Nous avons mentionné précédemment le rôle déterminant de l'invention et de la diffusion de la technique de l'essai clinique comme support scientifique de l'évaluation des médicaments ; il ne faut pas croire pour autant que cette technique ait transformé l'évaluation et l'AMM en une simple lecture de tests statistiques. L'évaluation exige beaucoup plus : la définition de critères d'efficacité et de risque dont la pertinence est variable selon les pathologies et l'éventail des thérapies disponibles, la standardisation des exigences auxquelles les firmes doivent se soumettre, l'établissement d'un calendrier et des modalités des échanges entre les firmes et les évaluateurs, etc. Aussi, au-delà de la technique de l'essai clinique, l'évaluation exige-t-elle la confection de normes et de guides pratiques. Par conséquent, la rédaction de *guidelines* par les groupes de travail du Comité a pu jouer un rôle central dans l'élaboration d'une pratique européenne. D'une part, les autorités nationales, qui n'ont pas encore de normes et de guides pratiques propres complètement figés, adoptent ceux qui sont forgés au niveau européen, *via* le travail de leurs représentants au sein du Comité. Ces consensus formalisés deviennent des outils de référence aussi bien au niveau national (chaque autorité face aux demandes d'AMM nationales) qu'au niveau européen. D'autre part, ces normes sont suivies de plus en plus scrupuleusement par les industriels dans le développement de leurs médicaments et dans la constitution de leurs dossiers d'enregistrement, puisque leur respect facilite l'obtention des AMM. Elles conduisent donc parallèlement à une convergence des conditions des évaluations par un rapprochement, en amont, des pratiques industrielles. À partir du milieu des années 1980, l'accroissement des demandes de reconnaissance mutuelle par les firmes augmente la charge de travail du Comité. Cette nouvelle tâche suscite le besoin d'harmoniser la structure formelle des dossiers de demande des firmes, qui variait selon le pays où avait été obtenue la première AMM. L'examen collectif de dossiers construits selon des cadres différents était devenu trop difficile, d'où la conception d'un format européen du dossier de demande d'AMM. À partir de 1995, les membres du Comité se rendent compte qu'ils ont intérêt à mettre en commun toutes les informations que leur transmettent les firmes ainsi que la teneur des échanges bilatéraux entre firmes et instances nationales. Sans une telle coopération, les asymétries d'informations mettent en cause la pertinence, voire l'intelligibilité, des discussions.

Par ailleurs, les interactions entre acteurs nationaux au sein du Comité et de ses groupes de travail, fussent-elles motivées par des procédures au départ peu performantes, ont suscité l'apprentissage de la coopération, le développement de liens interpersonnels et de relations de confiance. Toutes choses qui ont joué un rôle de plus en plus important au fur et à mesure que la procédure de reconnaissance mutuelle a été davantage utilisée, et plus encore une fois que l'Agence européenne eut été créée. L'augmentation de la fréquence des rencontres des membres du Comité et des experts européens est évidemment déterminante²².

22 - Le Comité organisait trois ou quatre réunions par an dans les années 1980, il se réunit depuis 1995 au moins trois jours chaque mois ; à partir de la mise en place de

Mais c'est surtout la confrontation directe avec le travail et les manières d'évaluer des partenaires qui ont permis la formation de relations de confiance nécessaires aux décisions collectives mises en place en 1995. Cette confiance était appelée par la nécessité de s'assurer de la compétence des autres, car il est difficile de vérifier la qualité des savoir-faire mobilisés en examinant le résultat de ce travail (le rapport d'évaluation). La mise en commun et la confrontation des points de vue des experts des différentes autorités nationales à propos de tel ou tel médicament a été l'occasion de découvrir et de jauger mutuellement les modes de raisonnement, les connaissances et les pratiques des uns et des autres. Par ailleurs, l'objet de la confiance n'est pas seulement la compétence, il peut également être la probité. La lecture d'un rapport d'évaluation ne peut mettre au jour les intérêts privés ou nationaux qui ont pu biaiser, dans un sens favorable ou défavorable, l'évaluation d'un médicament. C'est l'échange d'arguments, le va-et-vient des consultations avec les industriels, entre les membres du Comité, entre ceux-ci et leurs autorités nationales, qui permettent à chacun d'estimer l'attitude des autres. Les délégués nationaux ont eu la possibilité de voir si leurs partenaires se comportaient avant tout comme des experts et/ou comme les représentants d'intérêts (de leur pays ou d'une firme). Le fait, par exemple, de constater qu'un membre était capable de soutenir des positions contraires aux intérêts de son pays ou opposées à l'avis de son administration ou de son agence nationale a donc été essentiel. Enfin, et plus simplement, les rencontres répétées ont favorisé la formation de liens personnels, d'amitié ou d'estime réciproque, facilitant ensuite l'élaboration de normes communes et le rapprochement des pratiques. L'enclenchement de cette dynamique de coopération à l'échelle européenne résulte bien sûr des conditions spécifiques caractérisant la période pendant laquelle les premiers groupes ont été instaurés²³ : le début et le milieu des années 1970 voient l'affirmation en Europe de la médecine « moderne », portée par une nouvelle génération de professionnels, qui ont investi les forums européens et s'y sont socialisés.

La compétition et les coopérations à l'échelle européenne ont eu des effets complémentaires. D'une part, le glissement de l'enjeu de la compétition de la défense de l'industrie nationale à l'excellence dans la compétence à évaluer a été déterminant pour la dynamique de l'interdépendance entre ces entités : le premier enjeu sépare, le second rapproche. D'autre part, la formation de normes communes et de relations de confiance au sein du Comité a resserré le cadre de la compétition : elle a canalisé le rapprochement des performances des équipes d'évaluation en leur donnant les mêmes outils et formats de référence ; ce faisant, ces apprentissages ont préparé le passage d'une compétition des États, sans coopération et coordination, à une compétition des agences nationales au sein d'un dispositif de consultations croisées exigeant coopération et coordination.

l'Agence, le nombre de réunions organisées en son sein a rapidement augmenté pour passer de cinquante en 1995 à plus de trois cents dès 2000.

23 - PAUL PIERSON, « Increasing returns, path dependence and the study of politics », *American Political Science Review*, 94, 2, 2000, pp. 251-267.

Notons enfin la multiplicité des changements solidaires. Parallèlement à la croissance de l'interdépendance entre entités nationales, l'identité des acteurs concernés change. D'abord, parce que le changement d'enjeu de la compétition et les apprentissages modifient le système de préférences des acteurs nationaux. Ce faisant, leur identité pratique, c'est-à-dire la représentation qu'ils se font des intérêts et des missions qui orientent leur action, évolue. Ensuite, le support institutionnel de ces acteurs suit et renforce ces transformations : des administrations sanitaires non spécialisées dans les années 1960, des administrations spécialisées à la fin des années 1970, des agences à partir de la fin des années 1980. Conséquence directe de la recherche d'efficacité dans un univers concurrentiel et d'un certain mimétisme²⁴, cet isomorphisme institutionnel manifeste clairement un premier niveau, horizontal, de transformation conjointe. Mais le support institutionnel communautaire change également : absence de différenciation organisationnelle au sein de la Commission européenne en 1961, création du Comité des spécialités pharmaceutiques, puis d'un secrétariat de ce comité, ensuite d'une unité pharmaceutique et enfin d'une agence européenne.

La représentation par l'expertise

Nous venons de voir que le passage d'une concurrence sans coopération à une compétition avec coopération avait été indissociable d'une transformation des enjeux. Le souci de défendre les industries pharmaceutiques nationales a cédé la place à celui de s'affirmer dans l'espace européen d'évaluation des médicaments. Ce déplacement est lui-même étroitement lié à l'émergence de l'évaluation des médicaments comme activité complexe, de plus en plus codifiée, exigeant de ceux qui l'exercent une compétence spécifique. Les spécialistes de cette nouvelle activité se sont formés aussi bien au niveau national qu'à Bruxelles. Ce sont ces experts qui ont été, de manière croissante, les agents de l'interdépendance entre autorités nationales et de leur coopération, notamment *via* le Comité des spécialités pharmaceutiques. Mais, au sein de ce comité, les spécialistes n'exercent pas seulement une fonction d'expertise, ils sont aussi des représentants de leur administration nationale. L'évolution des procédures a encouragé une articulation fine entre fonction d'expertise et fonction de représentation, la première tendant à englober la seconde sans la dissoudre complètement.

La formation d'une activité et d'une expertise spécifique

Même dans un pays comme la France où l'approbation préalable de l'État, avant la mise sur le marché d'un nouveau médicament, a été requise dès 1941, l'évaluation des médicaments était un exercice sans grande épaisseur. Un pharmacien ou

24 - PAUL DIMAGGIO et WALTER POWELL, « The Iron cage revisited: Institutional isomorphism and collective rationality in organizational fields », *American sociological Review*, 48, 1983, pp. 147-160.

un médecin, accrédité par une commission de professeurs de médecine réputés, garantissait pour la firme pharmaceutique la qualité du médicament à partir de sa composition. Aucune véritable mesure de l'efficacité ou des risques n'était alors disponible²⁵. En fait, l'autorisation de mise sur le marché moderne, telle qu'on peut l'observer en Amérique du Nord, en Europe et au Japon, apparaît au plus tôt dans les années 1960 et suppose que trois conditions soient réunies. La première est scientifique : la pharmacologie clinique et l'application de la statistique à la clinique. Longtemps, les médicaments ont relevé de la responsabilité des seuls pharmaciens, et non des médecins. Ils étaient étudiés « sur des paillasses » et non dans les services hospitaliers. La pharmacologie clinique, étude de l'action des médicaments sur l'organisme humain, a créé un pont entre médecine et pharmacie, offrant un support à l'évaluation médicale des remèdes. L'essai clinique randomisé en double aveugle, qui introduit le raisonnement statistique dans la mesure des effets d'une substance, s'impose parallèlement comme le *golden standard* de l'évaluation clinique des médicaments. La seconde condition est juridique : elle suppose que les États imposent aux firmes une approbation préalable systématique basée sur une évaluation scientifique. La thalidomide et la directive de 1965 ont assuré sa diffusion dans tous les pays européens. Enfin, la troisième condition est moins aisée à discerner, mais tout aussi déterminante : les États doivent mobiliser des compétences et organiser leur exercice afin d'évaluer les substances pour lesquelles les firmes demandent le statut de médicament. C'est ce qu'ils vont faire entre 1968 et 1978 en créant des administrations spécialisées qui, selon les pays, emploient à temps plein des médecins, des pharmaciens et des pharmacologues (experts internes) et/ou qui incorporent des dispositifs de consultation (commissions ou comités) de cliniciens employés dans les hôpitaux (expertises externes).

Induite par cette autorisation de mise sur le marché, l'activité d'évaluation ne se réduit ni à une technique ni à une sorte de mesure. Être médecin ou pharmacologue, maîtriser la technique du protocole expérimental sont des conditions nécessaires mais non suffisantes pour évaluer les médicaments. L'évaluation est un art plus qu'une technique parce qu'elle exige des comparaisons à plusieurs niveaux, la mobilisation et la mise en balance de plusieurs critères et, qui plus est, un travail souvent collégial. Aussi l'expertise en matière d'évaluation, qui n'est garantie par aucun diplôme, est-elle d'abord affaire d'expérience. Les experts dans ce domaine sont des médecins ou des pharmacologues qui, outre leur formation initiale et l'exercice de leur profession, ont eu l'occasion d'évaluer des molécules en vue d'une AMM, en ont acquis l'expérience et en sont peu à peu devenus des spécialistes. Autant dire que la formation et le maintien de l'expertise en matière d'évaluation sont étroitement circonscrits aux lieux mêmes de l'examen des demandes d'enregistrement. Or ces lieux se sont constitués et développés presque simultanément au sein des administrations nationales et à Bruxelles. Les

25 - Voir pour le cas français, SOPHIE CHAUVEAU, *L'invention de l'industrie pharmaceutique*, *op. cit.* Sur l'avènement en France de la biomédecine au sortir de la Seconde Guerre mondiale, voir JEAN-PAUL GAUDILLIÈRE, *Inventer la biomédecine. La France, l'Amérique et la production des savoirs du vivant (1945-1965)*, Paris, La Découverte, 2002.

Britanniques mettent en place leur dispositif en 1968, les Allemands en 1975, les Français créent la première vraie commission d'AMM en 1978; nous avons déjà mentionné la création du Comité des spécialités pharmaceutiques en 1975. Aussi les premiers experts nationaux sont-ils ceux qui vont composer le premier Comité des spécialités pharmaceutiques et ses groupes de travail. Dès la fin des années 1970, c'est à la fois à Bruxelles et dans chaque pays que se forge une élite de l'évaluation des médicaments. Ces nouveaux experts, beaucoup plus socialisés au niveau européen que leurs aînés au sein des élites médicales, parce qu'ils prennent leur fonction dans le contexte du Comité des spécialités pharmaceutiques naissant, deviennent progressivement les leaders des évaluations nationales. Lieu de rencontre des experts nationaux les plus en vue, le Comité fut aussi un lieu privilégié de formation et de diffusion des nouveaux savoirs de l'évaluation. Par exemple, pour les responsables français, les échanges au sein des groupes de travail du Comité des spécialités pharmaceutiques ont facilité le rattrapage du retard pris vis-à-vis de leurs collègues britanniques.

Les articulations entre fonction d'expertise et fonction de représentation

Le travail des délégués nationaux au sein des comités d'experts européens n'est pas exactement de même nature que celui qu'ils exercent au titre de fonctionnaires ou de membres de commission dans leur pays respectif. Au sein de leurs administrations nationales, leur fonction est tout entière celle de l'expertise : au niveau européen, s'y ajoute une fonction de représentation. En effet, s'ils mobilisent leur compétence médicale et pharmacologique pour participer aux évaluations et décisions européennes, les experts ont, dans le même temps, la charge de représenter leur pays. La fonction de représentation nationale est d'ailleurs explicitée, on l'a dit, dans le statut des membres du premier Comité des spécialités pharmaceutiques ; elle est maintenue dans le statut rénové en 1993, à la suite de l'intégration du Comité à l'intérieur de l'Agence européenne. Dans les faits, comment s'exerce cette fonction de représentation ? Dans la mesure où ils participent à une évaluation collective et européenne, leur fonction de représentation nationale consiste à orienter leur intervention au sein de cette évaluation collective en fonction de l'évaluation réalisée préalablement par leur administration ou leur agence. De manière plus ou moins directe et variable selon la période considérée, ils ont « représenté » les évaluations nationales en défendant les positions auxquelles leur administration était parvenue sur tel ou tel médicament. Or les positions de différentes administrations avaient – et ont toujours – des chances de ne pas se recouper exactement. Car l'émergence d'une nouvelle expertise, la rencontre et la co-formation des élites nationales de l'évaluation à Bruxelles n'ont nullement produit, par leur seule vertu, une convergence complète des évaluations nationales. Les habitudes de prescription, les marchés, les formes d'organisations et les manières d'évaluer ont des spécificités nationales qui se traduisent par des jugements différents sur des médicaments identiques²⁶.

Aussi, de 1975, avec la reconnaissance mutuelle, à 1995, avec les procédures centralisées et décentralisées, la possibilité d'une décision européenne a-t-elle été conditionnée par la manière dont sont agrégées et confrontées, au sein du Comité des spécialités pharmaceutiques, des évaluations préparées dans chacune des entités nationales.

Avec l'évolution des procédures et l'exigence accrue de décision collective, l'articulation vécue par les membres du Comité entre leur fonction d'expert et leur fonction de représentant a changé de nature. Pour en prendre la mesure, nous nous inspirons librement des réflexions de Hanna Pitkin sur le concept de représentation politique²⁷ pour distinguer trois modes de représentation pertinents pour notre propos. Le premier est la représentation mandataire : le représentant doit agir seulement sur l'instruction de ses constituants. Il n'a pas la possibilité d'agir selon sa propre conscience et/ou de prendre en compte un bien « supérieur », il est soumis à un mandat impératif. La deuxième modalité est la représentation *trustee*, qui correspond à la théorie de l'administrateur ou à la théorie de l'indépendance. Le rôle d'un représentant est alors d'agir dans l'« intérêt » de ses constituants sans être lié par un mandat précis. C'est à lui, face aux décisions à prendre, de faire valoir ce qu'il estime être l'intérêt de ceux qu'il représente. Une troisième modalité peut être appelée représentation de type « Burke », en référence au célèbre discours d'Edmund Burke aux électeurs de Bristol en 1774²⁸. Elle prête au représentant le devoir de se faire le porteur d'un intérêt supérieur sans lien direct avec les intérêts de ses mandataires. À partir de ces trois modalités de représentation, il est possible de qualifier l'évolution de l'articulation des fonctions d'expertise et de représentation exercées par les membres du Comité. Cette évolution est bien sûr liée à celle des caractéristiques professionnelles des membres désignés, mais elle a été d'abord appelée par les changements des procédures et de leurs usages.

Lors de la première décennie de fonctionnement du Comité, les contraintes internes et externes portant sur les décisions collectives de reconnaissance mutuelle étaient très faibles. Pour les contraintes internes, le désaccord équivalait au rejet de la reconnaissance mutuelle et était sans grand inconvénient. L'accord était toujours *a minima* et sans infléchissement important des positions nationales,

d'un pays à l'autre sur l'évaluation des médicaments, voir ARTHUR DAEMMRICH, *Pharmacopolitics. Drug regulation in the United States and Germany*, Chapel Hill, The University of North Carolina Press, 2004.

27 - HANNA PITKIN, *The concept of representation*, Berkeley, University of California Press, 1967.

28 - « Le Parlement n'est pas un congrès d'ambassadeurs d'intérêts différents et hostiles ; intérêts que chacun doit maintenir, en tant qu'agent et avocat, contre les autres agents et avocats ; au contraire, le Parlement est une assemblée délibérante d'une nation unique, avec un unique intérêt, celui de l'ensemble ; où aucun objectif local, aucun préjugé local ne devrait guider, mais seulement le bien commun, qui résulte de la raison générale de l'ensemble. Vous choisissez certes un membre, mais quand vous l'avez choisi, il n'est pas le membre de Bristol, il est un membre du Parlement. » (accessible à l'adresse <http://press-pubs.uchicago.edu/founders/documents/v1ch13s7.html>).

puisque chaque État introduisait des clauses propres à son territoire qui, de fait, entamaient fortement l'idée même de reconnaissance mutuelle. Pour les contraintes externes, l'avis du Comité ne s'imposait pas aux États. Dans ce contexte, la représentation mandataire l'emportait : les membres du Comité étaient les porte-parole d'une évaluation et d'une position établies dans chaque pays.

Les choses changent vers le milieu des années 1980. Les industriels demandent plus souvent une reconnaissance mutuelle de leurs médicaments et les membres du Comité deviennent soucieux d'aboutir à des décisions pertinentes plutôt qu'à de fausses reconnaissances mutuelles. En conséquence, la charge de travail et les exigences de coordination augmentent. S'ajoute au même moment l'impact non négligeable de deux modifications de procédures apparemment mineures. D'une part, les industriels sont désormais « auditionnés » pour défendre leurs produits devant le Comité : les experts nationaux du Comité sont donc, pour la première fois, confrontés ensemble aux arguments des industriels et au débat avec eux et, ce faisant, ont des informations que leurs administrations nationales n'ont pas eues avant eux. D'autre part, dans le cadre de la procédure de concertation mise en place en 1987 pour les produits issus des biotechnologies, les discussions du Comité sont antérieures aux décisions nationales : une contamination entre les discussions au sein des administrations nationales et celles du Comité devient donc possible. Il en résulte, pour ses membres, une modification de l'articulation entre fonction d'expertise et fonction de représentation, car c'est désormais une représentation du type *trustee* qui est à l'œuvre. Un mandat impératif pour la défense d'une position préétablie devient inopérant : les experts du Comité doivent se faire une idée de l'intérêt de leur administration au fur et à mesure que la discussion progresse au niveau européen.

De l'interaction stratégique à la délibération ?

L'installation de l'Agence européenne du médicament à Londres en 1995 et le démarrage de la procédure dite centralisée ouvrent une nouvelle période²⁹. Trois aspects de la nouvelle situation vont dans le sens de l'avènement d'une représentation de type Burke. En premier lieu, selon leur nouveau statut, les membres du Comité des spécialités pharmaceutiques représentent toujours leur pays, mais ils sont explicitement nommés pour leur compétence par leur État, siègent en leur nom propre et ne sont plus censés relayer des instructions nationales contraires à leurs tâches. En second lieu, la décision d'AMM est arrêtée collectivement par un vote et elle vaut pour tous les États³⁰. La capacité de convaincre les autres membres

29 - En ce qui concerne la procédure décentralisée, le mode de représentation demeure de type *trustee* : un État prend une décision qu'il doit défendre ensuite contre les remarques des autres États. Les représentants doivent donc choisir, parmi les composantes contentieuses de la position de leur agence nationale, celles qu'ils défendront avec intransigeance et celles qu'ils peuvent sacrifier.

30 - Pour chaque demande d'AMM, selon la procédure centralisée, un rapporteur et un co-rapporteur sont nommés parmi les membres du Comité ; ces rapporteurs font évaluer le médicament par leurs agences respectives ; les autres membres du Comité peuvent

du Comité de la valeur de ses arguments est donc une condition déterminante pour faire valoir son point de vue. Enfin, le cadre normatif des débats du Comité a évolué en faveur d'une vision strictement « européenne » des tenants et aboutissants de l'AMM. En effet, il y est de moins en moins légitime que les membres du Comité se fassent les avocats explicites de leurs intérêts nationaux, par exemple en invoquant une spécificité de leur pays ou en demandant la prise en considération d'un plan national de santé publique, tel un programme de vaccination.

On pourrait donc penser qu'à partir de 1995 les experts du Comité des spécialités pharmaceutiques exerceraient une représentation du type Burke : ils réfléchiraient, délibéreraient et voteraient en ayant en vue un intérêt supérieur, relatif à un contexte immédiatement européen. La formation de l'Europe du médicament nous donnerait à voir, au sein de ce comité, le passage de « l'interaction stratégique à la résolution de problème par délibération » que Christian Joerges et Jürgen Neyer ont décelé dans le secteur alimentaire³¹. En fait, nous pensons que l'articulation entre expertise et représentation a bien changé, et de manière décisive, mais pour aboutir à un mode de représentation mixte qui combine le modèle *trustee* et le modèle Burke. D'une part, l'exigence normative et les chances de l'emporter valorisent l'argumentation fondée sur des considérations relatives aux seuls problèmes de l'autorisation de mise sur le marché (faut-il l'accorder ou non, pour quelles indications, pour quelles raisons et sur quelle base démonstrative ?) et extérieures à des intérêts nationaux. Mais, d'autre part, chaque membre du Comité reste fortement tributaire du travail de l'agence de son pays, même s'il dirige le traitement du dossier et en est le libre interprète ; il reste également soucieux de défendre les éventuels intérêts sanitaires ou administratifs de son pays, même si c'est avec des arguments qui ne mettent pas en avant une spécificité nationale ; enfin, et surtout, il est porté à défendre la manière d'évaluer ou le « style » de son agence, manière qui est aussi la sienne. On observe donc à la fois un mode de représentation où le représentant défend ce qu'il estime être l'intérêt et la manière de ceux qui l'ont nommé et un mode de représentation faisant abstraction des spécificités nationales.

Ce mode mixte empêche-t-il de reprendre la formulation de C. Joerges et J. Neyer ? Y a-t-il eu transformation de l'interaction stratégique d'acteurs mûs par la seule défense d'intérêts nationaux en une délibération orientée par la résolution de problèmes envisagés d'emblée sous leur seule dimension européenne ? Cette formulation est en partie pertinente, car il y a bien un changement de nature du mode de décision collective : le changement de procédure et la transformation des exigences normatives associées font de la délibération le passage obligé d'une décision qui s'impose à tous. Deux réserves nous amènent à ne pas faire nôtre

faire étudier le dossier par leur agence nationale. Sur la base de l'évaluation présentée par les rapporteurs, les firmes sont éventuellement auditionnées et une délibération s'engage au sein du Comité, sanctionnée par un vote.

31 - CHRISTIAN JOERGES et JÜRGEN NEYER, « Transforming strategic interaction into deliberative problem-solving: European comitology in the foodstuffs sector », *Journal of European public policy*, 4, 4, 1997, pp. 609-625.

cette expression. La première est empirique : on a vu que persistait, bien qu'enchâssée dans une discussion orientée par le traitement du problème de l'AMM à un niveau technique et immédiatement européen, la défense de positions ou de manières issues des agences nationales. La deuxième réserve est conceptuelle. L'idée d'un passage de l'interaction stratégique à la délibération tient à une distinction, affirmée par Jürgen Habermas, entre agir stratégique et agir communicationnel. Or cette distinction n'est pas pertinente pour décrire et analyser les interactions humaines, même dans le contexte d'une discussion où domine l'exigence normative d'argumentation. La délibération, soit une situation de décision collective où l'argumentation peut jouer et les préférences changer, n'implique pas l'impartialité et l'absence de tactiques, de négociations ou de coalitions³². La délibération ne peut pas succéder à l'interaction stratégique, parce que celle-ci reste une composante de celle-là. Pour le cas qui nous intéresse, il est plus exact de dire que, au sein du Comité des spécialités pharmaceutiques, une confrontation de positions nationales fixes, menant à des compromis par addition des exigences, a laissé place à une délibération où la capacité de convaincre par des arguments est déterminante pour faire valoir son point de vue dans une décision collective qui s'impose à tous.

L'évolution des modes de représentation des expertises nationales a, bien entendu, augmenté le niveau de compétences requis pour qu'un membre du comité puisse correctement exercer son rôle. Plus la représentation s'éloigne du mode mandataire, plus la responsabilité et la marge de manœuvre du représentant s'accroissent, et plus il doit pouvoir peser par sa seule compétence et connaissance des dossiers. Cette exigence a été prise en compte, on l'a vu, lors de la redéfinition du statut des membres du Comité, mais, indépendamment de cet aspect formel, avant et surtout après 1995, la qualité des personnes nommées par les autorités nationales a évolué. Les directeurs des autorités nationales ou les individus ayant un profil trop administratif ont été remplacés par des acteurs ayant une expertise scientifique suffisante pour influencer les débats, généralement les responsables des services d'évaluation au sein des autorités sanitaires. Parallèlement, ils sont plus souvent accompagnés et entourés par des experts internes de leurs agences.

Par le mode de représentation exercé, comme par le profil professionnel de ses membres, le Comité est donc devenu un lieu où la fonction d'expertise l'emporte de plus en plus, sans la dissoudre complètement, sur la fonction de représentation nationale. Plus exactement, la fonction de représentation vient à se confondre avec la fonction d'expertise parce que la première ne peut plus s'exercer que par la seconde. Pour être bien comprise, cette emprise croissante de l'expertise doit être rapportée à l'autonomisation de l'activité consistant à instruire et octroyer des autorisations de mise sur le marché.

L'autonomisation de l'autorisation de mise sur le marché

Nous avons jusque-là parlé indifféremment de l'autorisation et de l'évaluation des médicaments, comme si elles étaient assimilables ; cela ne va pas de soi. La décision d'autorisation de mise sur le marché peut être, et fut un temps, distinguée de l'évaluation en termes de risque, de bénéfice et de qualité qui la précède. En fait l'emprise croissante des experts dans les décisions de mises sur le marché ne peut être assimilée à un simple remplacement des « représentants » par des experts car, dans le même mouvement, le spectre des activités et des dimensions associées à l'AMM a évolué. Le poids croissant des experts tient à un phénomène d'autonomisation de l'AMM, qui aboutit à l'absorption de la décision dans l'activité d'évaluation. Ce phénomène a été encouragé par la dynamique européenne. Sa prise en compte éclaire le statut fonctionnel de l'Agence européenne du médicament.

L'absorption de la décision dans l'évaluation

L'emprise croissante des experts dans les décisions d'AMM, observable tant au niveau national qu'euro péen, peut surprendre, voire choquer. Après tout, comme on l'a signalé au début de ce texte, la mise sur le marché d'un médicament fut considérée comme un acte mettant en cause la sécurité de la population et, partant, un acte relevant de la souveraineté nationale, supposant donc l'intervention du souverain, c'est-à-dire de ses représentants politiques. Or la prédominance acquise par l'expertise laisse comprendre que la formation d'une évaluation européenne va de pair avec l'effacement du personnel politique et de son opérateur (l'administration) dans la décision d'AMM. Aussi pourrait-on penser que la formation et le renforcement de la base technique et scientifique de la décision d'AMM ont amené les experts à se substituer au couple politique/administration. Cette conjecture, consonante avec le thème de la captation du pouvoir par les experts, est trompeuse.

En fait, aussi importante soit-elle, la formation d'une évaluation scientifique du médicament, *via* l'émergence des critères d'efficacité et de sécurité et *via* l'essai clinique, ne résume pas la transformation qu'a subie l'autorisation de mise sur le marché au fil des décennies. Il faut noter qu'au départ, et c'est toujours le cas, l'AMM est l'octroi par les pouvoirs publics d'une autorisation : celle-ci est accordée par une administration placée sous la responsabilité de dirigeants politiques. Cette autorisation suppose une évaluation de la substance pour laquelle la firme qui la possède demande le statut de médicament. Jusqu'au milieu des années 1970 et souvent au-delà, la base scientifique de cette évaluation était faible et peu standardisée ; elle est désormais forte et solidement encadrée par des *guidelines*. Pour autant, cela ne doit pas faire oublier une deuxième transformation. Il n'était pas arrêté que l'évaluation du médicament ne connaisse qu'une seule dimension : celle du rapport entre le bénéfice apporté par le remède et les risques qu'il induit. Au moins deux autres dimensions étaient susceptibles d'être prises en compte par les pouvoirs publics avant de donner une autorisation de mise sur le marché. La première est économique : un gouvernement pouvait repousser l'enregistrement d'un

médicament qui satisfaisait aux tests d'efficacité et de sécurité, mais dont le coût estimé pour les assurances sociales était jugé excessif. Le cas a pu encore se présenter au début des années 1990 en France : deux ministres de la Santé successifs ont bloqué pour ce motif pendant plus de deux années l'autorisation du sumatriptan, premier anti-migraineux très efficace. Une autre préoccupation pouvant intervenir dans l'évaluation est sanitaire, car les critères de qualité, d'efficacité et de sécurité n'épuisent pas l'appréciation médicale d'un médicament et encore moins l'appréciation de son intérêt pour la santé publique. La question a été posée par exemple avec un médicament réduisant de moitié la durée de la grippe : un tel médicament, satisfaisant les exigences actuelles de l'AMM, a-t-il un réel intérêt pour la santé publique ? Ne risque-t-il pas, par exemple, de nuire à la politique de vaccination ?

La prise en compte de ces aspects économiques ou sanitaires était intégrée à l'autorisation de mise sur le marché à l'époque où étaient clairement distinguées et jugées complémentaires, d'une part, l'évaluation des experts, d'autre part, la décision d'AMM. L'administration et son responsable politique (le ministre et son cabinet), à qui revenait réellement la décision, ajoutaient à l'avis des experts leur propre appréciation fondée sur des critères plus larges que ceux des experts. Cette distinction entre évaluation « scientifique » et décision politico-administrative était encore très nette et semblait légitime au milieu des années 1980 en France. Les multiples dimensions de l'appréciation des remèdes étaient à la fois distinguées et intégrées dans la décision d'autorisation. Mais très rapidement en Europe, puis dans tous les pays européens, c'est une autre conception de l'autorisation de mise sur le marché qui a finalement prévalu. Selon cette conception, les considérations économiques et les préoccupations de politique sanitaire ne doivent intervenir que dans les décisions relatives au remboursement des médicaments et, éventuellement, dans la fixation de leur prix. Elles sont donc exclues de l'AMM. En conséquence, si la seule évaluation pertinente pour l'autorisation est celle qui relève des experts, il n'est pas aberrant que, de fait, la décision leur revienne, puisqu'elle découle de leur seule appréciation.

L'emprise croissante des experts doit être ainsi rapportée à ce que l'on peut nommer l'autonomisation de l'AMM et qui correspond à deux mouvements solidaires : 1) la restriction de l'évaluation pertinente aux critères de qualité, d'efficacité et de sécurité ; 2) l'absorption de la décision dans cette évaluation resserrée.

Une dynamique européenne

Ce mouvement a été fortement appuyé par la formation d'une évaluation européenne. La directive-cadre sur les médicaments avait explicitement rejeté dès 1965 la prise en compte de tout critère supplémentaire s'ajoutant aux trois précités (efficacité, sécurité, qualité)³³. Les institutions communautaires ont depuis défendu avec succès ce choix, et les textes adoptés depuis le début des années 1990 l'ont

33 - ROBERT HANKIN, « Integrating scientific expertise into regulatory decision-making. The cases of food and pharmaceuticals », EUI Working Paper RSC, 1996/07 (<http://hdl.handle.net/1814/1422>).

tous clairement confirmé³⁴. En premier lieu, l'autonomisation fut la ligne de plus grande pente au niveau européen parce qu'elle facilitait l'adoption de procédures communes et leur bon fonctionnement. La restriction de l'évaluation aux trois critères précités est aussi une restriction des enjeux mobilisés dans les décisions collectives. Et la diminution des enjeux est préférable quand la convergence des positions est déjà difficile à obtenir. L'intégration à l'évaluation des médicaments du problème de leur coût pour les assurances sociales aurait introduit, au sein des discussions européennes, une grande hétérogénéité d'intérêts, tant les dispositifs de remboursement et les modes de fixation des prix diffèrent d'un pays à l'autre. De la même manière, une évaluation médicale et sanitaire plus large que l'analyse bénéfique/risque, de type « besoin thérapeutique » ou « intérêt de santé publique », a l'inconvénient de mobiliser des notions moins formalisables et d'introduire également la diversité des manières d'envisager la santé publique.

L'influence de l'échelon européen sur les États s'est par ailleurs exercée, sur ce point, au cours des années 1990, lors de la mise en place d'agences nationales. Ces structures semi-indépendantes ont évidemment modifié le lien qui existait entre les autorités d'évaluation des médicaments et leurs ministères de tutelle. L'ampleur du mouvement d'autonomisation induit par l'Europe fut particulièrement nette en France. La modernisation du dispositif d'évaluation et la recherche de sa reconnaissance internationale y ont imposé, non sans résistance, l'idée que l'autorisation de mise sur le marché devait être strictement « scientifique ». Fondée sur la seule médecine scientifique, elle devait être débarrassée de toute considération économique et protégée d'une possible intervention discrétionnaire des responsables politiques. La réforme de l'AMM associée à la formation de l'Agence du médicament a eu une forte composante de « constitutionnalisme économique », le pouvoir politique devant se lier les mains pour garantir la crédibilité de l'AMM française. Ce souci a été dramatisé et symbolisé par le transfert de la signature de l'autorisation de mise sur le marché du ministre de la Santé vers le directeur de l'Agence³⁵.

Deux affaires survenues à dix ans d'intervalle permettent de mesurer le chemin parcouru. En 1989, le ministre français de la Santé bloque l'autorisation française du sumatriptan, parce que la firme demande un prix très élevé, que le nombre de patients susceptibles de le consommer est à la fois vaste et indéterminé et que la firme tente un coup de force par médias interposés. Le blocage de l'AMM, maintenu pendant deux ans, est le moyen pour l'État français de négocier le prix et d'éviter un coût pour la Sécurité sociale estimé trop important. En 1998, le

34 - Le règlement de 1993 créant l'Agence européenne a par exemple indiqué qu'« il convient, dans l'intérêt de la santé publique, que les décisions d'autorisation prises dans le cadre de la procédure centralisée le soient sur la base des critères scientifiques objectifs de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité du médicament concerné, à l'exclusion de toute considération économique ou autre ».

35 - PHILIPPE URFALINO, « L'apport de la sociologie des décisions à l'analyse de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé », *Séminaire du programme Risques collectifs et situations de crises, Actes de la 17^e séance*, Paris, École supérieure des mines de Paris, 2001, pp. 1-34.

Viagra® obtient une autorisation de mise sur le marché européenne, par la procédure centralisée. Le ministre de la Santé, Bernard Kouchner, essaie en vain de susciter au niveau européen des discussions relatives à l'impact, éventuellement néfaste, de ce médicament sur la thérapie de l'impuissance, discussions qui auraient pu infléchir cette autorisation européenne. Le contraste entre ces deux affaires illustre parfaitement les transformations à l'œuvre et leur solidarité : perte de souveraineté d'un État national sur l'enregistrement des remèdes, dans le cadre de la procédure centralisée ; autonomisation de l'AMM (le Viagra® est efficace et sûr, cela suffit pour son autorisation, les autres problèmes doivent être traités à un autre niveau).

L'Agence européenne, tête du réseau des agences nationales

Le mouvement d'autonomisation de l'AMM est une clef de la compréhension du statut fonctionnel de l'Agence européenne. L'autonomisation et l'emprise des experts permettent de comprendre que l'Agence créée en 1993 et installée en 1995 à Londres, n'est ni une institution supranationale, ni une instance de coordination intergouvernementale, ni une agence virtuelle coordonnant simplement les agences nationales. Elle est la tête du réseau des agences nationales³⁶.

Par certains aspects, l'Agence européenne ressemble à une institution supranationale. Le Comité des spécialités pharmaceutiques incarne à partir de 1995 une expertise européenne indivise, il lui confère une identité visible et reconnue, notamment face à la Food and Drug Administration américaine ; enfin ses avis, dans le cadre de la procédure européenne, s'imposent de fait aux États européens. Mais, par d'autres aspects, elle paraît n'être qu'un lieu de coordination et de négociation intergouvernementale. Ainsi est-elle le site privilégié des multiples rencontres bilatérales qu'exige la procédure décentralisée ; par ailleurs, son conseil d'administration, composé des chefs d'agences nationales, montre que le dispositif est cogéré par les représentants des autorités nationales.

La prise en compte de l'autonomisation de l'autorisation de mise sur le marché permet de dissiper ces apparences contradictoires. L'absorption de la décision par le travail d'évaluation diminue la pertinence de l'intervention des instances (comités de représentants des autorités nationales, Commission européenne, Conseil) qui ont la charge de transformer l'avis du Comité en décision européenne ou qui, de droit, peuvent tenir lieu d'instances d'appel. De fait, alors que les directives prévoient un contrôle complexe des avis du Comité, ceux-ci ont valeur de décision et sont considérés comme tels par les acteurs du secteur. L'autonomisation de l'AMM et l'emprise des experts permettent l'organisation en réseau du dispositif européen d'autorisation. Ce réseau est composé du Comité et des agences nationales dont l'ensemble est peu à peu transformé en pool d'équipes d'experts.

Cette organisation en réseau n'accrédite pas pour autant l'idée selon laquelle l'Agence européenne n'est qu'une agence virtuelle dont le réseau des agences nationales serait le pendant réel³⁷. Elle est une tête de réseau capable d'en orienter toute l'activité. En retour, le fonctionnement des agences nationales tend à se modifier et, pour partie, à converger.

Comment l'Agence européenne a-t-elle pu, à partir de 1995, orienter le réseau au lieu d'en être le simple support d'expression ? Par l'impact combiné du lieu et de son personnel propre. L'Agence est devenue le lieu de rencontre des experts du médicament en Europe. Les membres du Comité des spécialités pharmaceutiques, les membres des agences nationales qui les accompagnent ou qui viennent rencontrer leurs homologues pour la procédure décentralisée, se retrouvent dans ses locaux et se les approprient : l'Agence est désormais le lieu des initiatives, des relations et des interconnaissances de tous les experts européens. Par ailleurs, la mise en place d'un important secrétariat³⁸ a été déterminante. D'abord, ce personnel propre à l'agence permet de faire fonctionner le Comité comme une véritable instance délibérante. Le soutien logistique et intellectuel de ses travaux (rédaction du jour pour le lendemain des comptes rendus de débats et des projets d'avis par exemple) permet de passer de la discussion à la décision en une même session. Auparavant, les membres du Comité retournaient dans leur pays avant de se prononcer définitivement. L'Agence et le secrétariat permettent donc et, d'une certaine manière, imposent une unité de lieu et de temps à la décision collective européenne. Ils assurent une continuité et une mémoire des décisions importantes pour la crédibilité du dispositif. Par ailleurs, l'acquisition d'une masse critique de personnel qualifié donne à l'Agence la possibilité de se conduire en modérateur de la compétition entre autorités nationales, en compensant parfois les déficiences de certains pays. La montée d'une expertise propre à l'Agence européenne, hors du Comité, fut un temps clandestine ; elle est devenue plus évidente avec l'embauche de certains des meilleurs experts des agences nationales. En 2000, la législation sur les médicaments orphelins a même attribué pour la première fois des tâches scientifiques au secrétariat de l'Agence. L'affirmation du rôle du personnel de l'Agence, à côté et indépendamment du Comité, permet de pallier la faiblesse des structures d'évaluation de certains pays. Ainsi, lorsqu'une agence nationale n'a pas réussi à finir dans les temps une évaluation, l'expertise interne de l'Agence européenne comble discrètement le retard.

Par ailleurs, et enfin, le travail d'évaluation des agences nationales est, depuis 1995, presque tout entier orienté par articulation avec les procédures européennes, centralisées ou décentralisées. Ces agences sont désormais moins les acteurs de décisions nationales et davantage les producteurs d'évaluations nourrissant les décisions européennes. Il en résulte la convergence de certaines manières de travailler ou même de certaines formes organisationnelles. C'est notamment l'ampleur respective de l'expertise interne et de l'expertise externe, variable selon les pays, qui tend désormais à se rapprocher. Certains pays, comme la France, privilégiaient la

37 - J. ABRAHAM et G. LEWIS, *Regulating medicines in Europe*, op. cit.

38 - Le personnel propre de l'Agence atteint deux cents personnes en 2000.

mobilisation de la communauté scientifique par le biais d'une commission (expertise externe) ; d'autres, comme la RFA, s'appuyaient sur des experts employés à plein temps (expertise interne). L'accroissement du nombre des autorisations de mise sur le marché, la réduction des délais à respecter et les fréquentes rencontres au sein de l'Agence européenne à Londres exercent une pression en faveur de l'expertise interne, particulièrement manifeste dans l'évolution du dispositif français. Cette évolution vers plus de convergence touche aussi les styles nationaux de relation avec les industriels. Le style « anglais », marqué par de nombreux échanges entre régulateurs et régulés³⁹, semble s'être imposé, sans doute parce que le Royaume-Uni est, de tous les États, celui qui est le plus souvent demandé par les firmes. L'Allemagne qui avait un style très différent de relations avec les industriels, les limitant le plus possible et les restreignant aux échanges écrits, a dû infléchir ses habitudes. L'agence allemande a progressivement cessé de se considérer comme une « forteresse » pour accepter, comme ses homologues européens, le principe d'échanges directs avec les industriels.

L'Agence européenne n'a pas remplacé les agences nationales. Nouvelle institution, elle est non seulement la tête mais aussi l'intégrateur du réseau de ces agences. Elle impose une unité de lieu, de temps et progressivement de manière aux décisions d'autorisation de mise sur le marché instruites dans l'ensemble du réseau. Ce faisant, elle confère une identité et une réalité à l'évaluation européenne des médicaments.

Boris Hauray
Université Lille 2/CNRS

Philippe Urfalino
EHESS/CNRS

