



HAL
open science

La critique comme source d'opportunités stratégiques : La construction du champ du médicament orphelin aux Etats-Unis et en Europe

Karim Hamadache

► **To cite this version:**

Karim Hamadache. La critique comme source d'opportunités stratégiques : La construction du champ du médicament orphelin aux Etats-Unis et en Europe. Gestion et management. Université Paris-Est, 2013. Français. NNT : 2013PEST0077 . tel-01089813

HAL Id: tel-01089813

<https://theses.hal.science/tel-01089813>

Submitted on 2 Dec 2014

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

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

THÈSE

Pour l'obtention du titre de

DOCTEUR EN SCIENCES DE GESTION

(Arrêté du 7 août 2006)

Présentée et soutenue publiquement par

Karim HAMADACHE

La critique comme source d'opportunités stratégiques

**La construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis et en
Europe**

JURY

Directeur de thèse

Madame Julienne BRABET
Professeur à l'Université Paris-Est

Rapporteurs

Madame Stéphanie DAMERON
Professeur à l'Université Paris-Dauphine

Monsieur Gérald NARO
Professeur à l'Université Montpellier 1

Examineur

Monsieur Armand HATCHUEL
Professeur à l'École Nationale Supérieure des Mines (Paris)

Président du jury

Monsieur Gérard KËNIG
Professeur à l'Université Paris-Est

18 novembre 2013

L'Université Paris-Est n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans cette thèse ; ces opinions doivent être considérées comme propres à leur auteur.

REMERCIEMENTS

Mes remerciements vont tout d'abord à ma Directrice de thèse, le Professeur Julienne Brabet. Je la remercie tout particulièrement pour la confiance qu'elle m'a accordée depuis ce jour où, à la fin de son cours en Master, elle m'avait dit : « vous avez pensé à faire une thèse ? ». Je la remercie également pour son engagement dans le suivi de ce travail qui va au-delà de ce qu'un doctorant est en mesure d'attendre de son directeur de thèse. Ses encouragements furent et resteront importants pour la suite de ma carrière.

Je remercie également les Professeurs Stéphanie Dameron et Gérard Naro d'avoir accepté d'être les rapporteurs de cette thèse. Merci aussi aux Professeurs Armand Hatchuel et Gérard Kœnig qui ont accepté d'en être les examinateurs.

Un autre merci au Professeur Gérard Kœnig pour m'avoir admis au Master Recherche en Management et Stratégie et pour m'avoir ouvert la voie vers cette thèse.

Je n'oublierais pas de remercier l'ensemble des professeurs de ce Master ; Éléonore Mounoud, Thomas Durand, Frédérique Pigeyre, Florence Allard-Poesi, Abdelmadjid Amine et Armelle Glerant-Glikson.

Je remercie aussi Abdelmadjid Amine, Armelle Glerant-Glikson, Sandrine Hollet et Amina Djedidi pour leur aide dans la réalisation de l'analyse quantitative de cette thèse.

Je remercie aussi tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail, à commencer par Olivier Maurel et Jérôme Soletti. Un grand merci à Annie Wolf pour sa disponibilité et un grand bravo pour son engagement exemplaire en faveur des différentes causes qu'elle a défendues avec succès tout au long de sa vie. Je n'oublierai pas de remercier tous les interlocuteurs qui ont accepté de répondre à mes questions avec intérêt, respect et courtoisie.

RÉSUMÉ/ABSTRACT

La critique comme source d'opportunités stratégiques : La construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis et en Europe

Résumé

Ce travail de recherche vise à investiguer la relation entre la critique à l'encontre des entreprises et les stratégies individuelles et collectives qu'elles déploient afin d'y faire face et de l'exploiter. L'étude du cas du champ du médicament orphelin aux États-Unis et en Europe met en évidence la capacité des entreprises à récupérer la critique et à élaborer des réponses stratégiques leur permettant de saisir et/ou de créer de nouvelles opportunités et d'identifier et/ou faire face à de nouvelles menaces. Cette thèse contribue aussi à la compréhension du processus de construction d'un nouveau champ organisationnel et montre le rôle important des parties prenantes dans ce processus.

The Criticism as a Source of Strategic Opportunities: The Construction of the Orphan Drug Field in the United States and Europe

Abstract

This research intends to investigate the relationship between the criticism of firms and individual and collective strategies they use to address and exploit it. The case study of the orphan drug field in the United States and Europe highlights the ability of firms to exploit criticism and develop strategic responses allowing them to seize and/or create new opportunities and to identify and/or address new threats. This dissertation also contributes to the understanding of the construction process of a new organizational field and shows the important role of stakeholders in this process.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	i
RÉSUMÉ/ABSTRACT	ii
TABLE DES MATIÈRES	iii
LISTE DES TABLEAUX	viii
LISTE DES FIGURES	x
LISTE DES ACRONYMES	xi

INTRODUCTION GÉNÉRALE	13
------------------------------	-----------

PREMIÈRE PARTIE

STRATÉGIES DES ENTREPRISES FACE À LA CRITIQUE : L'ÉLABORATION D'UN CADRE D'ANALYSE

Chapitre 1 : Le capitalisme et ses critiques	32
1.1 La nécessité de la critique	34
1.1.1 Les institutions : au fondement de l'accord et à l'origine de la critique	34
1.1.2 Justification et critique : deux fonctions qui se définissent mutuellement	38
1.2 Justifications et critiques du capitalisme	45
1.2.1 L'esprit du capitalisme : des justifications nécessaires à l'engagement dans le capitalisme	45
1.2.2 Les formes historiques de la critique du capitalisme : critique artiste et critique sociale	53
1.3 Évolution du capitalisme et de ses critiques	57
1.3.1 Les réponses possibles face à la critique	57
1.3.2 Le rôle de la critique dans l'identification des opportunités et des menaces	62
Conclusion	70

Chapitre 2 : L'expression de la critique au sein du champ organisationnel	72
2.1 Le champ organisationnel comme unité d'analyse	74
2.1.1 De l'intérêt du cadre d'analyse néo-institutionnel	74
2.1.2 L'évolution de la notion de champ organisationnel au sein du néo-institutionnalisme	78
2.2 Domination et contestation au sein du champ organisationnel	83
2.2.1 L'approche néo-gramscienne : une nouvelle conception de la domination au sein du champ organisationnel	83
2.2.2 Le rôle de la société civile : entre manipulation et contestation	87
2.3 La réintroduction de l'agence au sein du néo-institutionnalisme	93
2.3.1 La notion d'entrepreneuriat institutionnel	94
2.3.2 Vers une nouvelle approche de l'entrepreneuriat institutionnel	99
2.3.3 De l'entrepreneuriat institutionnel au travail institutionnel	104
Conclusion	111
Chapitre 3 : Contestation, action publique et stratégie d'entreprise	113
3.1 Le rôle des mouvements sociaux dans la formation de la contestation	115
3.1.1 La création de structures de mobilisation et de répertoires d'action	115
3.1.2 Le cadrage de l'action collective	121
3.2 La relation entre mouvements sociaux et action publique	127
3.2.1 L'approche par la « structure des opportunités politiques »	127
3.2.2 L'approche par la « mise sur agenda des problèmes publics »	132
3.3 Stratégies des entreprises face à la critique	141
3.3.1 La quête permanente de la légitimité	141
3.3.2 Réponses stratégiques des entreprises aux pressions institutionnelles	149
3.3.3 Stratégies politiques et stratégies hors-marché des entreprises	155
Conclusion	167
CONCLUSION DE LA PREMIÈRE PARTIE : QUELLE ARMATURE THÉORIQUE ?	169

SECONDE PARTIE

DE LA CRITIQUE À LA CONSTRUCTION ET À L'EXPLOITATION D'UN NOUVEAU CHAMP ORGANISATIONNEL : LE CAS DU MÉDICAMENT ORPHELIN

Chapitre 4 : La construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis	175
4.1 Méthodologie	177
4.1.1 Collecte des données	177
4.1.2 Analyse des données	183
4.2 Aux origines d'un « abandon »	186
4.2.1 Le contexte d'émergence du problème des médicaments orphelins	186
4.2.2 Les enjeux des médicaments orphelins	191
4.3 Mouvements sociaux et action publique : la co-construction d'un problème et d'une politique de santé publics	201
4.3.1 De l'action individuelle à la mobilisation collective : structures de mobilisation et travail de cadrage	201
4.3.2 L'action publique et la publicisation du problème des médicaments orphelins	205
4.4 Hégémonie et contre-hégémonie dans le champ du médicament orphelin aux États-Unis	210
4.4.1 Stratégies hégémoniques et maintien du bloc historique	210
4.4.2 Stratégies contre-hégémoniques et reconfiguration du bloc historique	217
Conclusion	226
Chapitre 5 : L'industrie pharmaceutique à l'assaut de l'Europe	233
5.1 Méthodologie	235
5.1.1 Collecte des données	235
5.1.2 Analyse des données	242
5.2 L'action politique de l'industrie pharmaceutique dans le domaine du médicament orphelin en Europe (1985-1993)	245

5.2.1	Les premières tentatives _____	245
5.2.2	Les raisons de l'échec _____	249
5.3	La construction du champ du médicament orphelin en Europe (1994-2000) : un cas d'entrepreneuriat institutionnel collectif _____	255
5.3.1	Contexte _____	255
5.3.2	La construction de l'enjeu du champ du médicament orphelin _____	259
5.3.3	La conception des arrangements institutionnels du champ du médicament orphelin _____	283
	Conclusion _____	296
	Chapitre 6 : Le médicament orphelin comme opportunité stratégique pour l'industrie pharmaceutique _____	300
6.1	Méthodologie _____	302
6.1.1	Collecte des données _____	302
6.1.2	Analyse des données _____	307
6.2	De l'esprit des lois à leur mise en application : l'exploitation des mesures incitatives par les entreprises pharmaceutiques _____	310
6.2.1	Un engagement croissant mais ciblé de l'industrie pharmaceutique _____	310
6.2.2	Des médicaments orphelins majoritairement peu innovants _____	320
6.2.3	Une domination progressive des Big Pharma sur le marché des médicaments orphelins _____	327
6.2.4	Des "orphelins" très rentables _____	332
6.3	Du médicament orphelin au blockbuster : les pratiques des entreprises pharmaceutiques dans le champ du médicament orphelin _____	338
6.3.1	Pratiquer des niveaux de prix très élevés _____	338
6.3.2	Développer des médicaments pour les maladies rares à forte incidence _____	342
6.3.3	Multiplier le nombre d'indications par médicament _____	345
6.3.4	Recycler de vieilles molécules _____	349
6.3.5	Inciter à la prescription hors-indications autorisées (off-label) _____	351

6.4	Au-delà du champ du médicament orphelin : apport de la recherche sur les médicaments orphelins et les maladies rares à l'industrie pharmaceutique	355
6.4.1	Apport de la recherche sur les maladies rares à la R&D pharmaceutique	355
6.4.2	Apport de la recherche sur les médicaments orphelins à l'industrie biotechnologique	359
	Conclusion	363
	CONCLUSION DE LA SECONDE PARTIE : DE LA RÉSISTANCE FACE À LA CRITIQUE À L'EXPLOITATION DU CHAMP DU MÉDICAMENT ORPHELIN	367
	CONCLUSION GÉNÉRALE	371
	RÉFÉRENCES	377
	LISTE DES ANNEXES	432
	GLOSSAIRE/GLOSSARY	466
	À PROPOS DE L'AUTEUR	478

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 : La rentabilité des entreprises pharmaceutiques entre 1950 et 2005.....	15
Tableau 2 : Classement des 10 premiers médicaments en termes de chiffre d'affaires annuel mondial (2010 et prévisions 2016).....	23
Tableau 3 : Les principales formes de travail institutionnel.....	106
Tableau 4 : Stratégies de reconquête de la légitimité.....	148
Tableau 5 : Réponses stratégiques des organisations aux processus institutionnels.....	150
Tableau 6 : Typologie des stratégies politiques des entreprises	158
Tableau 7 : Synthèse de la littérature relative aux activités des mouvements sociaux	171
Tableau 8 : Synthèse de la littérature relative aux déterminants de l'action publique.....	172
Tableau 9 : Synthèse de la littérature relative aux stratégies des entreprises face à la critique	173
Tableau 10 : Synthèse des documents mobilisés pour l'étude de la construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis.....	182
Tableau 11 : Chronologie des événements majeurs ayant structuré le champ du médicament orphelin aux États-Unis	185
Tableau 12 : Résumé des enjeux des médicaments orphelins et de leur cadre discursif.....	200
Tableau 13 : Évaluation de l'ODA par les différentes parties prenantes	225
Tableau 14 : Résumé des réponses stratégiques des entreprises pharmaceutiques à la critique dans le champ du médicament orphelin aux États-Unis.....	228
Tableau 15 : Liste des personnes interviewées dans le cadre de l'étude de la construction du champ du médicament orphelin en Europe.....	236
Tableau 16 : Synthèse des documents mobilisés pour l'étude de la construction du champ du médicament orphelin en Europe.....	242
Tableau 17 : Chronologie des événements majeurs ayant structuré le champ du médicament orphelin en Europe	244
Tableau 18 : Enjeux des médicaments orphelins pour les parties prenantes en Europe	283
Tableau 19 : Répartition des personnes interviewées par entreprise et fonction d'appartenance	303
Tableau 20 : Synthèse des principales études consacrées à l'évaluation de l'impact des législations américaines et européennes dans le domaine des médicaments orphelins.....	304

Tableau 21 : Nombre de demandes de désignation orpheline soumises, de désignations accordées et d'indications approuvées par la FDA (1983-2010).....	311
Tableau 22 : Comparatif du nombre d'indications orphelines approuvées aux USA et en Europe (2001-2010).....	314
Tableau 23 : Taux de succès dans le développement des médicaments orphelins en Europe par prévalence de la maladie rare correspondante	318
Tableau 24 : Comparatif des niveaux d'ASMR des médicaments orphelins et non-orphelins	323
Tableau 25 : Médicaments orphelins en Europe (2000-2010) considérés comme réellement innovants.....	327
Tableau 26 : Répartition des entreprises exploitant des médicaments orphelins en Europe par pays d'origine.....	328
Tableau 27 : Nombre de procédures d'assistance à l'élaboration de protocoles obtenues par entreprise en Europe (2000-2010).....	332
Tableau 28 : Déterminants du succès commercial des médicaments orphelins en Europe....	335
Tableau 29 : Liste des médicaments les plus chers au monde en 2009.....	340
Tableau 30 : Nombre d'indications orphelines par médicament aux USA (1983-2009) et en Europe (2000-2010).....	348
Tableau 31 : Exemples d'utilisations <i>off-label</i> de certains médicaments orphelins	354
Tableau 32 : Part des médicaments orphelins dans les revenus et les ventes d'une sélection d'entreprises biotechnologiques en 2012.....	362

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Relation entre mouvements sociaux, puissance publique et entreprises	170
Figure 2 : Action publique, répertoires d'action et réponses stratégiques dans le champ du médicament orphelin aux États-Unis.....	230
Figure 3 : Nombre de demandes de désignation orpheline soumises, de désignations accordées et d'indications approuvées par l'EMA (2000-2010).....	312
Figure 4 : Répartition des indications orphelines en Europe par prévalence de la maladie rare correspondante	317
Figure 5 : Évolution du nombre de NME orphelines par rapport au nombre de NME totales aux États-Unis (1983-2010).....	321
Figure 6 : Répartition des médicaments orphelins en Europe par taille de l'entreprise exploitante.....	330
Figure 7 : Répartition des médicaments orphelins en Europe par chiffre d'affaires mondial en 2010	334
Figure 8 : Ventes annuelles du Gleevec® aux USA (2002-2010).....	346
Figure 9 : Évolution des ventes des médicaments orphelins et des revenus de Genentech (1985-2008).....	361

LISTE DES ACRONYMES

ADPIC	Accords sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce
AFM	Association Française de lutte contre les Myopathies
AF3M	Association Française des Malades du Myélome Multiple
AIDES	Association de lutte contre le VIH-SIDA et les hépatites
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (anciennement : Agence du Médicament puis Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé [AFSSAPS])
BLA	Biologic License Application
BPF	Bonnes Pratiques de Fabrication
CBER	Center for Biologics Evaluation and Research
CBO	Congressional Budget Office
CCP	Certificat Complémentaire de Protection
CDER	Center for Drug Evaluation and Research
CDRD	Commission on Drugs for Rare Diseases
CCE	Commission des Communautés européennes
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CPMP	Committee for Proprietary Medicinal Products
CRO	Contract Research Organisation
DAS	Direction des Affaires Sociales
DGS	Direction Générale de la Santé
EAGS	European Alliance of Genetic Support Groups
EEA	European Environment Agency
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EFSA	European Food Safety Agency
EMA	European Medicines Agency (previously: European Medicines Evaluation Agency [EMEA])
ENSBA	European Secretariat of National Biotechnology Association
EPA	Environmental Protection Agency
EPAR	European Public Assessment Report

Eurordis	European Organization for Rare Disorders
FDA	Food and Drug Administration
HAS	Haute Autorité de santé
ICDLV	Interagency Committee on Drug of Limited Value
IND	Investigational New Drug
Inserm	Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale
LEEM	Les Entreprises du Médicament (anciennement : Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique [SNIP])
LNC	Ligue Nationale contre le Cancer
MSF	Médecins sans Frontières
NAS	National Academy of Sciences
NCI	National Cancer Institute
NDA	New Drug Application
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NORD	National Organization for Rare Disorders
ODA	Orphan Drug Act
OGM	Organismes génétiquement Modifiés
OMC	Organisation Mondiale du Commerce
OMS	Organisation Mondiale de la Santé
ONG	Organisation Non Gouvernementale
OOPD	Office of Orphan Products Development
OTA	Office of Technology Assessment
PAC	Political Action Committee
PFSB	Pharmaceutical and Food Safety Bureau
PhRMA	Pharmaceutical Research and Manufacturers of America (previously: Pharmaceutical Manufacturers Association [PMA])
RCP	Résumé des Caractéristiques du Produit
SAGB	Senior Advisory Group for Biotechnology
TAC	Treatment Action Campaign
UE	Union européenne
USPTO	United States Patent and Trademark Office
USD	United States Dollar
VLM	Vaincre La Mucoviscidose

INTRODUCTION GÉNÉRALE

L'industrie pharmaceutique : des performances économiques exceptionnelles ...

Née au début du XXème de la synergie entre les forces créatives du capitalisme et celles de la chimie et des sciences médicales (Le Fanu, 1999), l'industrie pharmaceutique moderne a su réaliser et maintenir, au lendemain de la Seconde Guerre Mondiale jusqu'à aujourd'hui, des performances économiques exceptionnelles. Le taux de rentabilité de l'industrie pharmaceutique¹, comparé à celui des autres secteurs économiques, permet de saisir la durabilité singulière de ses performances en dépit des chocs et des crises économiques qui ont émaillé cette longue période.

À partir des données publiques des 29 entreprises pharmaceutiques américaines cotées en bourse, Conrad et Plotkin (1967) ont calculé une moyenne des taux annuels de retour sur investissement pour ces entreprises de 17,5% sur la période 1950-1966. D'après Muller (1969), la moyenne annuelle des taux de retour sur investissement pour l'ensemble des entreprises pharmaceutiques américaines était comprise entre 16,7% et 20,3% durant la décennie 1956-1966. Sachant que ces calculs incluaient les médicaments en vente libre, cette moyenne devrait être plus élevée pour les seuls médicaments de prescription² (Hirsch, 1975 : 331). En comparaison aux autres secteurs, l'industrie pharmaceutique a été l'une des industries les plus rentables au États-Unis durant la période 1950-1965 (Hirsch, 1975 : 330).

¹ Les différences méthodologiques entre les travaux disponibles rendent la comparaison des données sur la rentabilité de l'industrie pharmaceutique difficile. Ces différences peuvent concerner la variable utilisée (taux de rendement après impôts sur le capital investi, marge de bénéfice net sur ventes, etc.), les produits inclus (médicaments de prescription, en vente libre, génériques, etc.), les entreprises étudiées (grandes entreprises, entreprises de biotechnologie, ensemble de la chimie-pharmacie, etc.) et le périmètre géographique choisi (marché mondial, marché américain, etc.).

² Les médicaments de prescription sont des médicaments délivrés obligatoirement sur ordonnance médicale.

De 1960 à 1991, et sur la base du classement *Fortune 500* des plus grandes entreprises américaines, Sherer a pu constater la rentabilité « extraordinairement élevée » de l'industrie pharmaceutique par rapport à celle des autres secteurs (1993 : 98). Ainsi, sur l'ensemble des secteurs d'activités représentés dans ce classement (entre 21 et 28 secteurs selon les années), les entreprises pharmaceutiques ont occupé à 24 reprises la première ou la deuxième place en termes de taux de rendement après impôts sur le capital investi. En moyenne, sur cette période de 32 ans, le taux de rendement après impôts sur le capital investi pour les entreprises pharmaceutiques a été de 18,4% comparé à 11,9% pour l'ensemble des 500 entreprises. Les entreprises pharmaceutiques ont dépassé la moyenne des entreprises de ce classement de 62% en moyenne durant les années 1960, de 39% durant les années 1970 et de 53% durant les années 1980.

Sur un échantillon de 9 firmes pharmaceutiques classées parmi les 15 plus grandes entreprises mondiales, Lauzon et Hasbani (2002) ont estimé le taux de rendement après impôts sur le capital investi à 40,9% sur la période 1991-2000 et les marges de bénéfice brut et de bénéfice net sur ventes à 69% et 19% respectivement sur la même période. À titre de comparaison, le taux de rendement après impôts sur le capital investi réalisé en l'an 2000 par 48 secteurs d'activités, tels que compilés par *Fortune*, était de 15,6%. « Il y a donc un écart d'environ 30% entre les taux de rendement des compagnies pharmaceutiques (45,3%) et ceux de tous les autres secteurs d'activités (15,6%) » (Lauzon et Hasbani, 2002 : 10). Sur un nouvel échantillon de 10 entreprises classées parmi les 12 plus grandes entreprises pharmaceutiques mondiales, Lauzon et Hasbani (2006) ont estimé le taux de rendement après impôts sur le capital investi à 29% sur la période 1996-2005. Un taux largement supérieur à celui réalisé par l'ensemble des autres secteurs industriels qui avoisine les 12% selon les estimations de *Businessweek*, *Fortune* ou *The Economist*. Le *Congressional Budget Office* (CBO, 2006 : 43-44) rejoint ces conclusions, estimant que sur la période 1986-2005, « le taux de rendement

après impôts sur le capital investi de l'industrie pharmaceutique (malgré une récente baisse) est toujours resté deux à trois fois plus élevé que celui de la médiane des entreprises du *Fortune 500* ».

Tableau 1 : La rentabilité des entreprises pharmaceutiques entre 1950 et 2005

Référence	Période étudiée	Base du calcul	Critère(s) de rentabilité	Comparateur
Conrad et Plotkin (1967)	1950-1966	29 entreprises pharmaceutiques américaines	Taux de retour sur investissement : 17,5%	Pas de comparateur
Mueller (1969)	1956-1966	Ensemble des entreprises pharmaceutiques américaines	Taux de retour sur investissement : 16,7% à 20,3%	Pas de comparateur
Sherer (1993)	1960-1991	Entreprises pharmaceutiques américaines du <i>Fortune 500</i>	Taux de rendement après impôts sur le capital investi : 18,4%	Ensemble des entreprises du <i>Fortune 500</i> : 11,9%
Lauzon et Hasbani (2002)	1991-2000	9 des 15 plus grandes entreprises pharmaceutiques mondiales	Taux de rendement après impôts sur le capital investi : 40,9% Marge de bénéfice brut sur ventes : 69% Marge de bénéfice net sur ventes : 19%	Ensemble des entreprises du <i>Fortune 500</i> (Taux de rendement après impôts sur le capital investi, année 2000) : 15,6%
Lauzon et Hasbani (2006)	1996-2005	10 des 12 plus grandes entreprises pharmaceutiques mondiales	Taux de rendement après impôts sur le capital investi : 29%	Autres secteurs industriels (estimations <i>Fortune</i> , <i>Businessweek</i> et <i>The Economist</i>) : 12%

... et une critique permanente

Tout au long de cette période de performances exceptionnelles, l'industrie pharmaceutique a fait l'objet d'incessantes critiques émanant des différentes parties prenantes constitutives de son environnement institutionnel : patients (individuellement ou regroupés en associations), professionnels de santé, agences nationales de santé, instances élues (la liste pourrait s'allonger avec les associations de protection des animaux, les opposants aux manipulations génétiques sur les embryons humains, etc.). Certaines critiques récurrentes, illustrées par des

affaires emblématiques, permettent de donner un aperçu de l'ampleur de la contestation à laquelle l'industrie pharmaceutique ne cesse de faire face.

La responsabilité de l'industrie pharmaceutique dans les scandales sanitaires est certainement ce qui a le plus choqué l'opinion publique et mis au jour les faiblesses des législations censées garantir l'efficacité et la sécurité des médicaments. Les accusations, qui ont à plusieurs reprises abouti à des condamnations devant les tribunaux, portent sur l'occultation, délibérée ou par manquement aux règles d'investigation précliniques et cliniques, d'effets indésirables graves conduisant à la mise sur le marché de produits nocifs et potentiellement mortels. Parmi ces produits, l'on citera : la thalidomide (commercialisée par Chemie Grünenthal de 1957 à 1961) responsable de graves malformations congénitales touchant près de 15 000 enfants dans le monde dont seuls 8 000 survivront au-delà de la première année (Botting, 2002), le diéthylstilbestrol (commercialisé par UCB Pharma sous le nom de Distilbène[®] durant 33 ans de 1945 à 1978) provoquant des malformations congénitales et une stérilité chez les enfants nés de mères ayant pris ce médicaments pendant leur grossesse (Blanc et al., 2008), le rofécoxib (commercialisé par Merck sous le nom de Vioxx[®] de 1999 à 2004) à l'origine de quelques 88 000 à 139 000 accidents cardiovasculaires rien qu'aux États-Unis dont 30% à 40% d'accidents mortels (U.S. Congress, 2004: Testimony of David Graham) ou encore le benfluorex (commercialisé par Servier sous le nom de Mediator[®] de 1976 à 2009) responsable de 500 à 2 000 décès consécutifs à des valvulopathies cardiaques rien qu'en France (Hermange, 2011 ; Morelle et al. 2011).

La difficulté d'accès aux traitements essentiels dans les pays pauvres constitue un autre objet de critique. Soumises aux pressions des marchés financiers, les entreprises pharmaceutiques se sont gardées d'engager leurs ressources dans le développement de traitements contre les pathologies endémiques dans les pays pauvres, comme la malaria ou la trypanosomiase, faute de pouvoir en tirer des profits substantiels. Des millions de personnes meurent ainsi chaque

année à cause de ces maladies dites « négligées », alors que l'industrie pharmaceutique poursuit la consolidation de l'arsenal thérapeutique destiné à combattre les maladies communes dans les pays développés (McNeil, 2000a). Dans d'autres cas, des traitements existent mais demeurent inaccessibles pour les malades dans les pays pauvres à cause du refus des entreprises pharmaceutiques de baisser leurs prix ou de céder leurs brevets pour permettre la production de génériques moins chers (McNeil, 2000b). En 1998, 39 entreprises pharmaceutiques mondiales sont même allées jusqu'à poursuivre en justice le gouvernement sud-africain, l'accusant d'avoir violé leurs droits de propriété intellectuelle en promulguant une loi accordant au ministre de la Santé de larges prérogatives pour recourir à des importations parallèles, des licences obligatoires³ et une substitution par les génériques pour certains traitements du VIH/SIDA. La forte mobilisation internationale menée par des Organisations Non Gouvernementales (ONG) dont *Treatment Action Campaign* (TAC) et Médecins Sans Frontières (MSF), conjuguée à la demande de la Haute Cour de Justice de Pretoria aux entreprises plaignantes de justifier les coûts de leurs médicaments, ont conduit ces dernières à abandonner leur plainte en avril 2001 (MSF, 2011). Cette saga médiatico-judiciaire était devenue pour elles un véritable cauchemar en termes de relations publiques (McNeil, 2000b).

Citons enfin, comme dernier exemple de critiques à l'encontre de l'industrie pharmaceutique, son manque d'innovation accompagné par la mise sur le marché de médicaments n'apportant aucun progrès thérapeutique, voire plus dangereux, en tout cas toujours plus chers que les médicaments déjà disponibles. Cette critique sans cesse renouvelée est relativement ancienne.

³ On parle de licences obligatoires lorsque les pouvoirs publics autorisent un tiers à fabriquer un produit breveté ou à utiliser un procédé breveté sans le consentement du titulaire du brevet, mais uniquement à certaines conditions visant à sauvegarder les intérêts légitimes du détenteur du brevet. Par importations parallèles, on entend l'importation et la revente dans un pays, sans l'autorisation du titulaire du brevet, d'un produit breveté qui a été mis sur le marché du pays exportateur par le titulaire du brevet ou d'une autre manière légitime.

En 1961, après plusieurs mois d'enquête et d'auditions, la Commission Antitrust et Monopole du Sénat américain, présidée par le sénateur Estes Kefauver rendit un rapport sur les pratiques anticoncurrentielles des entreprises pharmaceutiques et sur l'efficacité et la sécurité de leurs produits (Kefauver, 1965 : 352-353 ; Gorman, 1971 : 304). Les conclusions du rapport étaient pour le moins accablantes :

Many industry products were ineffective (and some were unsafe) because the industry's regulatory institutions lacked the necessary independence. Kefauver noted that the industry charged high prices for new compounds that were often no more effective than established drugs already on the market. He criticized the industry's preoccupation with patentable, non-fundamental innovation and what we would now call 'me-too drugs', with minor molecular changes and performance similar to that of other patented drugs. Such drugs were routinely approved by weak regulatory institutions and an unhealthily close relation between the pharmaceutical firms and the government departments responsible for vetting new drugs. For example, he found that a number of key officials in the FDA [Food and Drug Administration], the body responsible for the approval of new medical drugs, were paid by drug companies for a variety of 'promotional' purposes (Froud et al., 2006: 162).

Plus récemment, en France, le rapport des professeurs Bernard Debré et Philippe Éven décrivait sans complaisance cette situation. Sous le titre, *Une majorité de médicaments inutiles*, on pouvait lire :

En termes d'efficacité et selon notre propre analyse des 4 500 médicaments sur le marché, hors génériques, et qui est voisine de celle de la Commission de la transparence, et peut-être à tort, moins sévère que celle de la revue *Prescrire*, il y a sur les 1 120 molécules originales (dites principes actifs), 100 (9%) molécules majeures (classe I de la Commission de la transparence), 210 (19%) molécules importantes (classe II), 250 (22%) molécules d'effet généralement modeste (classe III), 170 (15%) d'effet mineur (classe IV) et 390 (35%) d'effet nul (classe V), soit **560 molécules originales (50%) sans intérêt** (Debré et Éven, 2011 : 12-13).

Cette critique permanente, loin d'éroder la rentabilité de l'industrie pharmaceutique, semble non seulement avoir accompagné les performances économiques exceptionnelles de celle-ci sur le long terme mais aussi les avoir influencées positivement. Le cas de la critique à l'encontre des entreprises pharmaceutiques dans le domaine des médicaments orphelins offre une excellente illustration de la relation entre critique et ouverture des opportunités stratégiques pour les entreprises. Parce qu'il constitue un « cas paradigmatique » (Flyvbjerg, 2006) où cette relation est particulièrement saillante (Yin, 2009), nous avons choisi d'en faire l'objet de nos investigations empiriques.

Le cas des médicaments orphelins : de la critique à l'opportunité stratégique

« Un médicament orphelin peut se définir comme un produit dont l'efficacité est reconnue pour traiter une affection, mais qu'aucun industriel ne développe car il n'est pas rentable » (Philipon, 1995 : 18). Plusieurs cas de figure peuvent se présenter parmi lesquels celui des maladies rares qui touchent un nombre restreint de personnes par rapport à la population générale. Par conséquent, « le coût du développement et de la mise sur le marché d'un médicament destiné à les diagnostiquer, les prévenir ou les traiter ne serait pas amorti par les ventes escomptées du produit ; l'industrie pharmaceutique est peu encline à développer ce médicament dans les conditions normales du marché » (JO L18 du 22.1.2000 : 1).

À la fin des années 1970, et sur des milliers de maladies rares décrites dans la littérature médicale, seules quelques dizaines bénéficiaient de traitements plus ou moins efficaces, issus pour la plupart de la médecine traditionnelle et de la recherche publique. Entre 1965 et 1982, seuls 34 médicaments orphelins ont été développés par les entreprises pharmaceutiques aux États-Unis, dont 10 avaient bénéficié d'importantes subventions fédérales (Asbury, 1985, 1988, 1991 ; Waxman, 1986). Comprenant les enjeux spécifiques que pose le phénomène de rareté à l'ensemble des patients souffrant de ces maladies, Abbey Meyers, mère de trois

enfants atteints du Syndrome de Gilles de la Tourette (SGT)⁴, entreprit de fédérer, au niveau des États-Unis, l'ensemble des associations de patients atteints de maladies rares au sein d'une coalition nationale se donnant pour principale mission d'œuvrer pour la reconnaissance de ces maladies comme enjeu de santé publique. C'est la naissance du « mouvement social » (e.g. Zald et Ash, 1966 ; Tilly, 1978 ; Snow et al., 1986 ; McAdam, 1996) autour de la cause des maladies rares. De son côté, le Congrès s'était saisi du problème des médicaments orphelins en élaborant un projet de loi visant à inciter l'industrie pharmaceutique à développer ces médicaments.

Face à la mobilisation des patients et aux propositions du Congrès, la première « réponse stratégique » (Oliver, 1991) de l'industrie pharmaceutique américaine fut de nier l'existence du problème des médicaments orphelins et de s'opposer à toute législation dans ce domaine. En effet, les entreprises pharmaceutiques ne voulaient pas reconnaître leur manque d'engagement dans le développement et la commercialisation de certains produits non rentables au profit d'autres médicaments destinés aux maladies les plus fréquentes qui constituent pour elles la source d'importants bénéfices financiers. Les entreprises pharmaceutiques profitèrent en même temps du débat suscité par leurs opposants pour critiquer le système d'évaluation et d'autorisation des médicaments, responsable selon elles de l'augmentation des coûts et des délais de développement et de mise sur le marché des médicaments en général et des médicaments orphelins en particulier.

La stratégie de l'industrie pharmaceutique amena les associations de patients, plus nombreuses et mieux organisées, à élaborer de nouveaux « répertoires d'action » (e.g. Tilly, 1986 ; McAdam et al., 1996 ; Grossman et Saurugger, 2012) impliquant notamment une

⁴ Maladie génétique rare caractérisée par des tics involontaires, soudains, brefs et intermittents, se traduisant par des mouvements (tics moteurs) ou des vocalisations (tics sonores). Elle est souvent associée à un ou plusieurs troubles du comportement : déficit de l'attention-hyperactivité, troubles obsessionnels compulsifs, crises de panique ou de rage, troubles du sommeil ou de l'apprentissage.

intense campagne médiatique dirigée contre les entreprises pharmaceutiques. Face à la détérioration de son image dans l'opinion publique et afin de « restaurer sa légitimité » (Suchman, 1995), l'industrie pharmaceutique décida de négocier avec les représentants des patients et du Congrès une solution législative accordant un ensemble de mesures incitatives aux entreprises qui s'engagent dans le développement et la commercialisation des médicaments orphelins (adoption de l'Orphan Drug Act en 1983). Par la suite, le succès commercial de certains médicaments orphelins développés par de petites entreprises de biotechnologie, ouvrit la voie aux grandes entreprises pharmaceutiques qui se saisirent de cette nouvelle opportunité pour générer de nouveaux profits dans un contexte marqué par le déclin des revenus des médicaments destinés aux pathologies communes. L'entrée des grandes entreprises sur ce marché augmenta considérablement le nombre de médicaments orphelins extrêmement rentables soulevant de nouvelles contestations visant à exclure ces médicaments des dispositifs incitatifs. Mais l'industrie pharmaceutique réussit à bloquer toutes les tentatives d'amendement maintenant ainsi ses avantages.

Le succès de la législation américaine poussa les entreprises pharmaceutiques à agir en vue de faire adopter un régime d'incitations équivalent au niveau européen. Mais en l'absence d'un mouvement social structuré capable d'imposer le problème des médicaments orphelins sur l'« agenda politique » (e.g. Cobb et Elder, 1971, 1972 ; Hilgartner et Bosk, 1988 ; Garraud, 1990) des instances européennes (Commission, Conseil et Parlement européens), l'industrie pharmaceutique se tourna vers la recherche publique française pour l'inciter à porter ce problème à l'attention des pouvoirs publics français et européens. Ce travail incombait à Annie Wolf, chercheur à l'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), qui réussit à convaincre Simone Veil, ministre des Affaires sociales, de la Santé, et de la Ville, de faire du problème des médicaments orphelins une priorité d'action de la Présidence française de l'Union européenne (janvier-juin 1994) et de créer une mission ministérielle, la « Mission

des Médicaments Orphelins », pour accompagner le projet d'une législation européenne dans ce domaine. À la tête de cette mission, Annie Wolf parvint à fédérer les associations de patients européennes et à les « enrôler » (Callon, 1986) dans le projet d'élaboration d'un règlement européen qui accorde plusieurs incitations aux promoteurs des médicaments orphelins. En se mettant en retrait, l'industrie pharmaceutique a su orienter le processus législatif européen pour obtenir en janvier 2000, un règlement (CE 141/2000) lui offrant d'importantes incitations et lui ouvrant l'énorme marché des médicaments orphelins en Europe.

Aujourd'hui, les médicaments orphelins constituent une importante source de profits pour les grandes entreprises pharmaceutiques qui tentent par tous les moyens de préserver les incitations qui leur sont accordées dans ce domaine, en dépit de la forte contestation suscitée par cette situation. Selon les prévisions d'EvaluatePharma (2011) pour l'année 2016, les trois premiers médicaments au monde en termes de chiffre d'affaires annuel seront des médicaments orphelins générant chacun plus de \$7,5 milliards. Selon cette même source, sur les 10 premiers médicaments au monde, 6 seront des médicaments orphelins générant chacun plus de \$6 milliards par an (Tableau 2).

Au-delà des performances économiques exceptionnelles de certains médicaments orphelins, le développement de ce champ a largement contribué aux transformations récentes de l'industrie pharmaceutique caractérisées par l'émergence d'un *nouveau paradigme scientifique, organisationnel et stratégique* qui participe grandement au maintien des performances de cette industrie et ouvre de nouvelles voies thérapeutiques prometteuses.

Tableau 2 : Classement des 10 premiers médicaments en termes de chiffre d'affaires annuel mondial (2010 et prévisions 2016)

Spécialités	DCI ⁵	Entreprises exploitantes	2010	2016
1 Humira®	Adalimumab	Abbott/Eisai	6.742	9.696
2 Avastin®	Bevacizumab	Roche	6.214	7.831
3 Rituxan®	Rituximab	Roche/Biogen Idec	6.113	7.684
4 Crestor®	Rosuvastatin calcium	AstraZeneca/Shionogi/Chiesi	6.106	7.518
5 Enbrel®	Etanercept	Amgen/Pfizer/Takeda	7.257	7.190
6 Seretide®/Advair®	Fluticasone propionate; Salmeterol xinafoate	GSK/Almirall/Faes	8.067	6.953
7 Januvia®/Janumet®	Sitagliptin	Merck/Ono/Almirall	3.503	6.800
8 Herceptin®	Trastuzumab	Roche	5.221	6.466
9 Remicade®	Infliximab	J&J/Merck/Mitsubishi Tanabe	6.520	6.107
10 Prevnar 13®	Pneumococcal vaccine	Pfizer	2.416	5.805

Source : EvaluatePharma, 2011b. Chiffres d’Affaires en USD millions. Médicaments orphelins en gras

Problématique et questions de recherche

Ce travail de recherche vise à investiguer la relation entre la critique à l’encontre des entreprises et les stratégies individuelles et collectives qu’elles déploient afin d’y faire face et de l’exploiter.

À la suite des travaux de Meyer et Rowan (1977), le courant néo-institutionnaliste a largement développé l’idée que les pratiques adoptées par les entreprises étaient fondées, non pas sur leur degré d’efficacité technico-économique, mais sur l’évaluation de leur légitimité par les différentes parties prenantes constitutives de leur environnement institutionnel (Suchman, 1995 ; Clemens et Cook, 1999 ; Lawrence, 1999). Ainsi, les premiers travaux néo-institutionnels ont mis l’accent sur le caractère allant-de-soi (*taken for granted*) des normes, valeurs et croyances qui définissent la réalité pour les entreprises et sur les processus institutionnels par lesquels elles se diffusent (DiMaggio et Powell, 1983). Par la suite,

⁵ Dénomination Commune Internationale.

d'autres travaux ont montré que, loin de subir passivement les pressions exercées sur elles par l'environnement institutionnel, les entreprises disposaient d'un éventail de « réponses stratégiques » leur permettant d'y faire face (Oliver, 1991). D'autre part, l'hétérogénéité des « logiques institutionnelles » (Alford et Friedland, 1985 ; Friedland et Alford, 1991) qui coexistent au sein d'un même champ rend les entreprises continuellement sujettes à la critique et les contraint en permanence à élaborer des stratégies visant à acquérir, maintenir et restaurer leur légitimité (Suchman, 1995).

Cependant, les travaux néo-institutionnels demeurent attachés à une conception de la critique comme danger permanent pour les entreprises, limitant par là les stratégies d'entreprise à un rôle défensif. L'approche adoptée dans ces travaux amène alors à considérer la critique comme préjudiciable aux entreprises parce qu'elle les contraint à engager des ressources afin d'y faire face, et cela même lorsqu'elles décident de l'ignorer. Nous soutenons, pour notre part, que la critique joue un rôle central dans la transformation des stratégies des entreprises en leur permettant, notamment, de créer et/ou saisir de nouvelles opportunités et d'identifier et/ou faire face à de nouvelles menaces.

Afin d'approfondir notre compréhension de la relation entre la critique et les stratégies des entreprises, nous avons choisi de mener une « étude de cas instrumentale » (Stake, 2003)⁶ en adoptant une approche différente mais complémentaire de celle développée dans les travaux néo-institutionnels. En effet, l'étude de la construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis et en Europe permet de montrer le rôle essentiel de la critique dans la création de nouvelles opportunités pour les entreprises pharmaceutiques et la capacité de ces dernières à

⁶ D'après Stake, dans l'étude de cas instrumentale :

(...) a particular case is examined mainly to provide insight into an issue or to redraw a generalization. The case is of secondary interest, it plays a supportive role, and it facilitates our understanding of something else. The case still is looked at in depth, its contexts scrutinized, its ordinary activities detailed, but all because this helps the researcher to pursue the external interest (Stake, 2006: 137).

recupérer cette critique et à en faire le moteur de transformations importantes dont les effets vont au-delà du champ du médicament orphelin. Notre question de départ peut être formulée ainsi :

Comment les stratégies des entreprises pharmaceutiques ont-elles évolué en réponse à la critique dans le domaine des médicaments orphelins ? Plus précisément :

- Quelles critiques ont été entendues/sélectionnées par l'industrie pharmaceutique ? Lesquelles ont été omises ?
- Quelles stratégies ont permis à l'industrie pharmaceutique de saisir et/ou créer de nouvelles opportunités et d'identifier et/ou faire face à de nouvelles menaces ?
- Quels sont les effets de l'évolution de ces stratégies et de la critique sur la structuration du champ du médicament orphelin ?
- Comment les entreprises pharmaceutiques ont-elles exploité les opportunités du champ nouvellement créé ?

Relations entre critique et stratégie d'entreprise : à la croisée de plusieurs courants théoriques

Pour construire progressivement une armature théorique nous permettant d'interroger notre terrain et d'interpréter les données recueillies, nous avons mobilisé plusieurs corpus théoriques parfois cloisonnés.

Afin de comprendre la séquence d'interaction entre la critique à l'encontre des entreprises et les stratégies qu'elles mettent en œuvre dans l'objectif d'y répondre, nous avons choisi d'adopter, dans un premier temps, une approche globale de cette relation à travers l'étude de l'évolution du capitalisme et de ses critiques. Les travaux d'Hirschman (1970) sur la défection et de la prise de parole en tant que mécanismes de redressement des entreprises ainsi que

l'analyse de Boltanski et Chiapello de la relation entre l'esprit du capitalisme, entendu comme « l'idéologie qui justifie l'engagement dans le capitalisme » (1999 : 42) et ses critiques, permettent de montrer la capacité du capitalisme à récupérer la critique et à en faire le moteur d'un renouvellement permanent qui assure sa pérennité. Cependant, si le rôle correctif de la critique a été souligné dans plusieurs travaux, sa capacité à créer de nouvelles opportunités stratégiques pour les entreprises est, quant à elle, rarement mise en avant. Nous avons essayé alors, à partir d'une synthèse de la littérature existante, de dégager les premiers éléments d'un modèle théorique permettant de comprendre ce rôle.

Nous avons choisi d'explorer ensuite la relation entre la critique et les stratégies des entreprises au niveau du « champ organisationnel » (e.g. DiMaggio et Powell, 1983 ; DiMaggio, 1991 ; Fligstein, 2001, Scott, 2001). Adoptant l'approche développée par Hoffman (1999) dans son étude de la restructuration de l'industrie chimique américaine autour des nouveaux enjeux écologiques, nous avons cherché à comprendre la manière dont un enjeu commun est construit à partir d'enjeux spécifiques à différents agents permettant ainsi de les enrôler dans le projet de « construction d'un nouveau champ organisationnel » (e.g. DiMaggio, 1991 ; Powell, 1999 ; Bartley, 2007). Au cœur de ce processus, les « entrepreneurs institutionnels » jouent un rôle central (e.g. DiMaggio, 1988 ; Fligstein, 1997 ; Greenwood et al., 2002 ; Maguire et al., 2004 ; Battilana, 2006). À travers l'examen critique de la littérature relative à l'entrepreneuriat institutionnel, nous avons tenté de développer une nouvelle approche de cette activité en prenant en compte la capacité de l'entrepreneur institutionnel à créer et à occuper successivement des positions favorables à la réalisation de son projet. Nous avons ainsi considéré la position de l'entrepreneur institutionnel dans le champ organisationnel comme une position construite résultant de l'ensemble des actions que celui-ci entreprend tout au long de son parcours professionnel et personnel (ou dans le cas des entreprises, de l'ensemble des actions stratégiques déjà menées, en particulier des

investissements visant à acquérir des ressources et des compétences distinctives permettant de créer un avantage concurrentiel durable). Chaque nouvelle position ouvrant ainsi de nouvelles possibilités d'action stratégique en fonction de l'évolution du champ organisationnel.

Nous avons aussi cherché à mettre à profit les complémentarités, de plus en plus saillantes dans la littérature, entre la théorie des mouvements sociaux, le néo-institutionnalisme sociologique et l'analyse de l'action publique pour comprendre la relation entre la critique et les stratégies des entreprises. Le rapprochement entre la théorie des mouvements sociaux et le néo-institutionnalisme sociologique a permis de mettre en avant le rôle de ces mouvements dans le changement institutionnel et la construction de nouvelles formes organisationnelles (e.g. Davis et McAdam, 2000 ; Rao et al., 2000 ; McAdam et Scott, 2005 ; Leca et al., 2006 ; Davis et al., 2008 ; Schneiberg et Lounsbury, 2008). La prise en compte de la capacité des mouvements sociaux à initier et/ou accompagner des changements institutionnels importants amène alors à questionner les stratégies mises en œuvre par les entreprises dans le but d'anticiper les revendications de ces mouvements, gérer l'impact négatif de leurs actions sur leur légitimité et coopter leurs membres ou les manipuler afin de servir leurs propres intérêts. Le second rapprochement observé dans la littérature concerne la théorie des mouvements sociaux et l'analyse de l'action publique. En effet, si ces deux courants se sont longtemps ignorés, des travaux plus récents en sociologie et en science politique, tentent d'élaborer des approches intégratives en faisant appel aux notions de « structure des opportunités politiques » (e.g. Eisinger, 1973 ; McAdam, 1982 ; Tarrow, 1994) et de « mise sur agenda des problèmes publics » (e.g. Cobb et Elder, 1971, 1972 ; Hilgartner et Bosk, 1988 ; Garraud, 1990 ; Cefai, 1996 ; Neveu, 1999).

Enfin, nous avons abordé les comportements stratégiques des entreprises face à la critique en nous appuyant sur un corpus de travaux complémentaires en management stratégique. D'abord, en analysant les activités mises en place par les entreprises afin d'acquérir, maintenir

et restaurer leur légitimité (Suchman, 1995). Ensuite, grâce à l'étude des « réponses stratégiques » qu'elles élaborent face aux pressions institutionnelles (Oliver, 1991). Enfin, par l'examen des « stratégies politiques » (e.g. Hillman et Hitt, 1999 ; Levy et Egan, 2003 ; Bonardi et Keim, 2005) et des « stratégies hors-marché » (e.g. Baron, 1995, 1997 ; Boddewyn, 2003 ; Mahon et al., 2004 ; Bonardi et al., 2006) qui permettent aux entreprises d'influencer les arrangements sociaux, politiques et légaux qui structurent leurs interactions avec les différentes parties prenantes de leur environnement institutionnel.

Méthodologie de la recherche empirique

La méthodologie adoptée afin de répondre à nos différentes questions de recherche est basée sur trois approches. La première est une vaste recherche documentaire qui a concerné les documents relatifs à la construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis (notamment les différents rapports officiels et auditions devant le Congrès à partir de 1974) et en Europe (en particulier les archives personnelles d'Annie Wolf au niveau de l'Inserm et du Ministère de la Santé à partir de 1994). Les textes réglementaires (projets de lois, directives, règlements, etc.), la littérature médicale, la presse économique et généraliste, les travaux de recherche en sciences de gestion, en science politique et en droit ainsi que les actes de colloques et de conférences relatifs à la construction de ce champ ont aussi été mis à contribution. La deuxième approche est la conduite d'entretiens individuels semi-directifs auprès d'agents reconnus comme ayant joué un rôle important dans le processus de construction du champ du médicament orphelin en Europe et choisis de manière à représenter l'ensemble des parties prenantes (puissance publique, associations de patients, professionnels de santé et industrie pharmaceutique). D'autres entretiens individuels semi-directifs ont été réalisés auprès de cadres de l'industrie pharmaceutique impliqués dans différentes étapes de développement et de mise sur le marché des médicaments orphelins. Les personnes interviewées ont été choisies de façon à diversifier les caractéristiques des entreprises

représentées et les fonctions impliquées dans le développement et la mise sur le marché de ces médicaments. Enfin, comme troisième approche, nous avons constitué une base de données scientifiques, réglementaires et économiques concernant l'ensemble des médicaments orphelins approuvés en Europe entre 2000 et 2010 et les entreprises qui les exploitent à partir de différentes sources publiques d'information (plus de vingt entrées pour les 58 médicaments approuvés et les 39 entreprises exploitantes). Une présentation détaillée des méthodologies spécifiques à chacun des trois chapitres empiriques sera donnée au début de ces chapitres.

La méthodologie de recherche adoptée a évolué au gré des découvertes réalisées. Ainsi, la découverte du rôle discret et néanmoins important de l'industrie pharmaceutique nous a conduit à solliciter de nouvelles sources de données (en particulier les archives personnelles d'Annie Wolf) afin d'examiner la nature des relations entretenues par les représentants de l'industrie pharmaceutique avec les autres parties prenantes, notamment avec les représentants des pouvoirs publics français. D'autres personnes, dont le rôle n'est pratiquement jamais souligné dans les travaux antérieurs, se sont alors avérées être des acteurs majeurs du processus de construction du champ du médicament orphelin en Europe (e.g. Nelly Baudrihaye, ancienne directrice du syndicat européen des entreprises pharmaceutiques, devenue la lobbyiste officielle des associations de patients auprès de la Commission et du Parlement européens). La découverte de ce rôle nous a amené à approfondir la recherche documentaire et les entretiens afin de tenir compte de l'intervention de ces acteurs dans le processus étudié.

Plan de la thèse

Ce travail de recherche est présenté en deux parties.

La première partie est consacrée à l'élaboration d'un cadre théorique pour l'analyse des stratégies des entreprises face à la critique. Dans le **Chapitre 1**, nous abordons la relation

entre le capitalisme et ses critiques et montrons la capacité du capitalisme à récupérer la critique et à en faire le moteur d'un renouvellement permanent qui assure sa pérennité. Dans le **Chapitre 2**, nous analysons la relation entre la critique et les stratégies des entreprises au niveau du champ organisationnel en nous appuyant sur les développements récents du néo-institutionnalisme sociologique qui permettent de réintroduire les notions de conflits et d'agence au sein de ce courant. Dans le **Chapitre 3**, nous mettons à profit les complémentarités entre la théorie des mouvements sociaux, le néo-institutionnalisme et l'analyse de l'action publique afin d'enrichir notre compréhension de la relation entre la critique et les stratégies des entreprises.

La seconde partie est consacrée à l'étude du processus de construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis et en Europe ainsi qu'à l'analyse des stratégies mises en œuvre par les entreprises pharmaceutiques pour son exploitation. Le **Chapitre 4** s'intéresse au rôle des mouvements sociaux et de la puissance publique dans la co-construction du problème des médicaments orphelins et d'une politique de santé publique dans ce domaine aux États-Unis ainsi qu'aux stratégies mises en œuvre par les entreprises pharmaceutiques face à cette contestation. Le **Chapitre 5** aborde le cas de l'Europe et montre le rôle d'un entrepreneur institutionnel collectif dans la construction du champ du médicament orphelin. Enfin, le **Chapitre 6** se centre sur l'analyse des stratégies déployées par les entreprises pharmaceutiques afin d'exploiter au mieux les incitations accordées par les réglementations américaines et européennes dans le domaine des médicaments orphelins.

PREMIÈRE PARTIE

STRATÉGIES DES ENTREPRISES FACE À LA CRITIQUE : L'ÉLABORATION D'UN CADRE

D'ANALYSE

Chapitre 1 : Le capitalisme et ses critiques

Ce premier chapitre vise à dégager les contours théoriques de la relation entre le capitalisme et ses critiques. Il nous semble en effet indispensable, afin de comprendre les stratégies des entreprises face à la critique, de nous placer dans un cadre sociologique général qui tient compte de l'influence du capitalisme en tant que forme d'organisation sociale dominante sur les pratiques des entreprises. Un tel cadre doit être capable de rendre compte du caractère permanent de la critique qui bien que s'exprimant de manière variable dans son intensité et sa virulence ne peut être appréhendée que dans sa dimension temporelle et dans sa relation avec les pratiques et les représentations qu'elle dénonce. Ce cadre sociologique général pour lequel nous avons opté est celui des *économies de la grandeur* (Boltanski et Thévenot, 1991 ; Boltanski, 2009) ainsi que les travaux sur la critique du capitalisme qui découlent essentiellement des textes fondateurs de ce courant (Boltanski et Chiapello, 1999).

À travers l'analyse critique de ce corpus théorique, nous allons essayer de retracer l'évolution historique du capitalisme et de ses critiques. Ainsi, verrons-nous que si le rôle correctif de la critique face aux menaces qui pèsent en permanence sur l'ordre capitaliste a été mis en évidence dans plusieurs travaux, sa capacité à créer de nouvelles opportunités stratégiques pour les entreprises est, quant à elle, rarement mise en avant. Nous essayerons alors, à partir d'une synthèse de la littérature existante, de dégager les premiers éléments d'un modèle théorique permettant d'analyser ce rôle.

Ce chapitre se présente en trois sections. Après avoir exposé les principes généraux du modèle théorique que nous avons mobilisé afin de rendre compte de la nécessité de la critique au sein de la société (1.1), nous examinerons la relation entre l'idéologie qui justifie l'engagement dans le capitalisme (l'esprit du capitalisme) et ses critiques (1.2). Enfin nous aborderons la

question du rôle de la critique dans l'identification des opportunités et des menaces pour les entreprises (1.3).

1.1 La nécessité de la critique

À l'opposé de la majorité des courants sociologiques qui considèrent la critique comme une source d'instabilité et une menace pour l'ordre social, le modèle des *économies de la grandeur* (e.g. Boltanski et Thévenot, 1991 ; Boltanski, 2009) offre l'intérêt de tenir ensemble, dans un même cadre théorique, les dispositifs de confirmation qui ont pour objectif d'écarter l'incertitude régnant dans le monde social et les dispositifs critiques qui, à l'inverse, s'appuient sur cette incertitude afin de contester la réalité admise. Au sein de ce modèle, les institutions jouent un rôle central en permettant de qualifier, en situation d'incertitude, des états de choses qui font l'objet d'usages et d'interprétations multiples. Cependant, comme elles ne peuvent agir que par l'intermédiaire de représentants et de porte-paroles, les institutions sont sujettes en permanence à la suspicion de n'être, derrière l'apparence de leur neutralité, que des instruments de domination aux mains des individus qui les composent ou qui en tirent profit. Nous verrons alors que la tension continue entre la nécessité de *croire* en les institutions et le soupçon envers les individus qui les composent est à l'origine d'un processus permanent amenant les individus qui veulent maintenir les institutions en place à créer les justifications nécessaires à l'adhésion du plus grand nombre de personnes et ceux qui veulent les subvertir à agir en vue de dévoiler les incohérences que ces justifications comportent.

1.1.1 Les institutions : au fondement de l'accord et à l'origine de la critique

Les questions de l'accord et du désaccord ont souvent fait l'objet de deux analyses distinctes au sein des sciences sociales. Les sociologies du consensus se sont approprié la notion de l'accord en la formulant dans des termes différents comme celui de stabilité, d'ordre, d'équilibre, de norme ou de culture (Habermas, 1987). De leur côté, les sociologies du conflit se sont intéressées aux moments de rupture de l'ordre, qui se manifestent par la crise, la

critique, la dispute, etc. Il serait pourtant utile, comme nous y invitent Boltanski et Thévenot, de traiter dans un même cadre théorique « les opérations critiques auxquelles se livrent les acteurs lorsqu'ils veulent manifester leur désaccord sans recourir à la violence, et les opérations au moyen desquelles ils parviennent à construire, à manifester et à sceller des accords plus ou moins durables » (1991 : 39).

Le changement incessant de l'état du monde et la nature imprévisible des comportements individuels font régner en permanence dans la société une incertitude radicale. Cette incertitude « concerne *ce qu'il en est de ce qui est* et, indissociablement, ce qui importe, ce qui a valeur, ce qu'il convient de respecter et d'y regarder à deux fois » (Boltanski, 2009 : 92). Elle conduit les individus à mettre en place deux types de dispositifs : des dispositifs de confirmation qui ont pour objectif d'écarter l'incertitude en établissant, de manière sélective, dans le flux infini de ce qui arrive, ce qui *est* (au sens est vraiment), et en le maintenant comme *étant* dans le temps, et des dispositifs critiques qui, à l'inverse, s'appuient sur l'incertitude existante pour contester la réalité de ce qui se donne pour *étant*, dans les expressions officielles et dans les manifestations du sens commun (Boltanski, 2009). Ainsi, dispositifs de confirmation et dispositifs critiques sont étroitement liés : la confirmation a pour orientation principale de prévenir la critique ou de lui répondre alors que la critique doit prendre prise sur ce qui est confirmé pour le dénoncer.

Dire ce qu'il en est de ce qui est ne doit pas se réduire à l'expression de simples points de vue, dont rien ne permet d'admettre qu'ils soient *a priori* identiques, puisque les individus qui les émettent sont différemment situés dans le temps et l'espace. Il faut en effet que cette tâche soit déléguée à un *être sans corps*, qui bien que s'exprimant par l'intermédiaire d'êtres corporels, des porte-paroles, n'exprime pas un point de vue, mais détient, par convention, le monopole de l'interprétation juste (Cayla, 1993). « Seul un être sans corps peut cesser de “considérer les objets en se plaçant parmi eux” pour les “voir *sub specie aeternitatis*” et les

“considérer de l’extérieur”, pour reprendre une formulation utilisée par Wittgenstein dans les *Carnets de 1914-1916* (1971) » (Boltanski, 2009 : 117). Cet être sans corps, évidemment, c’est l’institution.

Les institutions peuvent être définies comme l’ensemble des « règles, normes et croyances qui décrivent la réalité pour les organisations, expliquant ce qui est et ce qui n’est pas, ce qui peut être pris en considération et ce qui ne le peut pas » (Hoffman, 1999 : 351). Pour ce faire, elles créent des formes symboliques permettant de qualifier, en situation d’incertitude, des états de choses qui font l’objet d’usages et d’interprétations multiples. C’est le cas par exemple des définitions juridiques qui ne doivent prêter qu’à une seule interprétation possible (sans quoi l’on parlera de flou juridique ou de vide juridique en cas d’absence d’une telle qualification). Les institutions ont aussi pour rôle de tracer des frontières entre les territoires géographiques, mais surtout entre des catégories matérielles ou conceptuelles dont l’élaboration et la connaissance par tous sont nécessaires au fonctionnement harmonieux de la société (par exemple entre ce qui légal et illégal, entre la catégorie de ceux qui seront admis à un concours et ceux qui seront recalés, ou encore entre les différentes classes du plan comptable, les catégories de véhicules pour lesquelles un permis est valable, etc.). Pour accomplir ces rôles, les institutions se dotent de moyens qui sont d’une part les organisations, qui assurent des fonctions de coordination et d’autre part les administrations, qui assurent des fonctions de police (Boltanski, 2009).

Prenons, pour illustrer la nécessité et l’importance du travail de catégorisation qui incombe aux institutions, l’exemple de la problématique de détermination d’une date de péremption pour les produits pharmaceutiques. La date de péremption, qui doit obligatoirement apparaître sur l’emballage primaire et secondaire d’un médicament, est une date limite jusqu’à l’expiration de laquelle le médicament, conservé dans les conditions prescrites (température, humidité, etc.), garde l’activité biologique et thérapeutique correspondant à la déclaration de

sa teneur en principe actif. Le fabricant établit cette date à partir d'études de stabilité en temps réel ou par extrapolation des résultats d'études de dégradation accélérée. Le délai de péremption est généralement de 2 à 3 ans et la législation interdit l'utilisation d'un médicament au-delà de la date de péremption officielle. Mais des données issues du programme d'extension de la durée de vie du Département de la Défense américain et de la FDA ont montré que 84% des lots de 96 médicaments différents stockés dans des installations militaires pouvaient être considérés comme stable pendant une durée moyenne de 57 mois au-delà de leur date d'expiration originale (Taylor et al. 2002). La date de péremption ne correspond donc pas à un état de choses dans le monde de sorte que le médicament deviendrait inefficace ou toxique après cette date, c'est-à-dire « périmé » (que l'on pense par exemple à l'état du médicament un jour avant sa date de péremption et un jour après). Si les institutions (dans ce cas les agences réglementaires comme la FDA aux États-Unis et l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé [ANSM] en France) obligent le fabricant à fixer une date de péremption, c'est pour déterminer les responsabilités de chaque intervenant dans le circuit du médicament (fabricant, pharmacien, patient, etc.) et régler ainsi les désaccords qui pourraient résulter de l'usage du médicament au-delà de sa date de péremption.

Si les institutions permettent de diminuer l'incertitude qui règne dans le monde social et de réduire l'inquiétude qui en résulte, leur présence pose néanmoins d'autres problèmes, dont celui de leur incarnation. En effet, parce qu'elles ne peuvent s'exprimer et agir que par l'intermédiaire de porte-paroles et de représentants (juges, professeurs, prêtres, etc.), elles sont en permanence sujettes à la suspicion de n'être, derrière l'apparence de leur neutralité, que des instruments de domination aux mains des individus qui les composent ou qui en tirent profit. De là, naît une tension permanente entre, d'une part, la nécessité de « croire » en les institutions sans lesquelles aucun accord, même provisoire n'est possible dans le monde

social, et d'autre part, le soupçon permanent envers les individus qui les composent. Cette tension constitue une contradiction indépassable que Boltanski (2009) nomme « la contradiction herméneutique ».

Cette contradiction est au fondement de la possibilité de la critique. Car les individus n'adoptent pas de position absolue à l'égard des institutions, en sorte qu'ils n'adhèrent jamais entièrement aux représentations qu'elles élaborent sans pouvoir prendre de recul envers elles, ni, à l'inverse, ne sont constamment, et à propos de toutes leurs représentations, dans le scepticisme le plus radical. L'existence de la critique tient à la possibilité de tenir ensemble, dans un même cours d'action, deux positions.

À la différence de ces positions absolues et jamais (ou pratiquement jamais) attestées, l'existence de la critique prend précisément appui sur la possibilité de *donner son adhésion* et de *douter*, et aussi, souvent à propos des mêmes objets, de basculer entre ces deux positions – autant de mouvements qui trouvent leur principe dans l'incertitude qui vient de l'impossibilité d'en finir une fois pour toutes avec la contradiction herméneutique (Boltanski, 2009 : 150).

La critique vient ainsi dévoiler les écarts entre les formes symboliques produites par les institutions et un état de choses. De ce fait, elle ne peut s'exercer qu'à propos de ce qui est déjà qualifié par les institutions qui, sous diverses formes (rituels, cérémonies, etc.), confirment sans cesse ce qu'elles disent et ramènent les situations nouvelles aux situations déjà connues afin de prévenir la critique qui menace en permanence de dévoiler ces écarts.

1.1.2 Justification et critique : deux fonctions qui se définissent mutuellement

À quelque niveau que ce soit au sein d'une communauté humaine (famille, entreprise, État, etc.), la réalisation de tâches collectives ou le simple fait de vivre dans une certaine proximité physique, émotionnelle ou symbolique, font peser sur les individus la contrainte de rendre compréhensible leurs conduites afin d'assurer leur coexistence avec les autres. Pour ce faire,

ils ont besoin de se référer à des conventions très générales qui servent à la fois comme systèmes d'interprétation du monde et comme supports de justification. La justification est dans ce cas d'ordre social et non individuel, c'est-à-dire qu'elle est orientée vers l'établissement du caractère juste de l'action individuelle, de sa capacité à servir le bien commun (et non seulement à servir un intérêt individuel). Ces conventions générales sont modélisées par Boltanski et Thévenot (1991) sous le concept de « cités ».

Le modèle des cités est construit à partir d'œuvres classiques de la philosophie politique occidentale que Boltanski et Thévenot traitent « comme des entreprises grammaticales d'explicitation et de fixation des règles de l'accord, c'est-à-dire, indissociablement, comme des corps de règles prescriptives permettant de bâtir une cité harmonieuse, et comme des modèles de la compétence commune exigée des personnes pour que cet accord soit possible » (1991 : 86). Ce modèle ne vaut donc que pour les sociétés marquées par la philosophie politique moderne et exclut les sociétés qui fondent la domination sur l'usage de la violence ainsi que celles qui n'admettent pas l'égalité fondamentale des êtres humains (systèmes de castes, esclavagiste, apartheid, etc.). Boltanski et Thévenot (1991 : 96-102) établissent six principes permettant de définir le modèle commun de cité⁷. Le premier est celui de *commune humanité* des membres de la cité. Pris seul, ce principe détermine une figure d'Éden qui exclut toute différenciation entre les êtres humains et par conséquent tout désaccord ou critique. Le modèle suppose donc un principe de *dissemblance* qui établit des états possibles pour les membres de la cité. La possibilité d'accès à ces états doit être identique pour tous les

⁷ Ces six principes ont été déterminés à partir de l'examen de plusieurs textes, tirés d'œuvres classiques de philosophie politique, choisis selon cinq critères (Boltanski et Thévenot, 1991 : 92-96) : a) ils proposent une formulation générale, valant pour tous et dans toutes les situations, b) ils contiennent le principe supérieur commun dans une formulation de la grandeur montrant un équilibre entre une forme de sacrifice et une forme de bien commun possédant une validité universelle, c) ils se présentent comme explicitement politiques, c'est-à-dire qu'ils énoncent les principes de justice régissant la cité, d) ils doivent avoir une visée pratique, et e) avoir connu une grande diffusion.

membres qui sont dotés, selon le troisième principe, d'une *commune dignité*. Un quatrième principe d'*ordre* vient hiérarchiser les différents états en leur rattachant des biens ou des bonheurs exprimés sur une échelle de valeur. L'accès à un état supérieur exige un coût introduit par le principe de sacrifice ou *formule d'investissement*. Mais pour que les membres de la cité occupant les états inférieurs, ne soient pas enclins à remettre en cause ce coût plutôt qu'à le supporter, un sixième principe, jouant un rôle central dans le modèle de la cité, pose que le bonheur qui se rattache à l'état de grandeur supérieur profite à toute la cité, que c'est un *bien commun* qui s'oppose à « la jouissance égoïste qui doit être sacrifiée pour [y] accéder » (Boltanski et Thévenot, 1991 : 99).

Les auteurs déterminent alors six grandeurs légitimes mises en œuvre dans les justifications contemporaines et qui correspondent à six cités⁸. Dans la « cité inspirée » (en référence à la *Cité de Dieu* d'Augustin), la grandeur s'exprime par des actes créatifs, inventifs, et d'avant-garde artistique ou politique et dont la finalité n'est pas la recherche de la gloire mais l'accession à un état de grâce. Dans la « cité domestique » (liée à la *Politique* de Bossuet), la grandeur des gens dépend de leur position hiérarchique dans une chaîne de dépendances personnelles à l'intérieur d'un univers hiérarchisé. Le lien entre les êtres est conçu comme une génération du lien familial : chacun est père pour ses subordonnés et entretient des relations filiales avec l'autorité. Dans la « cité du renom » (en rapport avec le *Léviathan* de Hobbes), la grandeur dépend de l'opinion des autres, c'est-à-dire de l'estime que le collectif accorde à la personne. Le grand de la « cité civique » (rattachée au *Contrat social* de Rousseau) est le représentant d'un collectif dont il exprime la volonté et sert l'intérêt général. Le collectif est formé d'individus libérés des liens de dépendance et des chaînes hiérarchiques qui entravent ou orientent la libre expression de leur choix politique. La grandeur dans la « cité

⁸ Une septième cité, la « cité par projets », que nous aborderons plus loin, sera identifiée par la suite par Boltanski et Chiapello (1999).

marchande » (en référence à la *Richesse des nations* de Smith) est celle des riches qui réussissent à proposer sur un marché concurrentiel les biens les plus recherchés à condition que cet enrichissement profite à tous et serve le bien commun. Enfin, dans la « cité industrielle » (rapportée au *Système industriel* de Saint-Simon), la grandeur est fondée sur l'efficacité, la performance et la fiabilité.

Les états de grandeur, ne pouvant être durablement attribués aux personnes à partir de caractéristiques intrinsèques, en raison de l'exigence de commune dignité, le modèle de cité suppose donc que les grandeurs des personnes soient périodiquement vérifiées et réattribuées afin que soit maintenue pour chacun la possibilité d'accéder aux états supérieurs. La preuve de grandeur doit être apportée lors d'« épreuves »⁹ s'appuyant sur des objets, matériels ou symboliques, extérieurs aux personnes et qui servent d'instruments de mesure de la grandeur dans des situations réelles plus ou moins instituées. Chaque cité dispose de son propre répertoire d'objets. Par exemple, dans la cité industrielle, où la grandeur se mesure par l'efficacité, des outils de mesures (standards, normes comptables, tests, etc.) permettent de révéler la compétence des personnes et la fiabilité des objets (procédés, machines, usines, etc.). Alors que le modèle des cités en reste au niveau des principes supérieurs auxquels se réfèrent les gens pour justifier leur conduite, la référence aux objets permet d'étendre le modèle et de le déployer dans des « mondes communs » susceptibles de rendre compte de la mise en pratique de ces principes dans des circonstances particulières.

Se pose alors la question centrale de la relation entre les différents mondes. Car l'un des principes du modèle des mondes communs est de refuser l'attachement d'une personne ou d'un groupe de personnes (les salariés par exemple) à un seul monde et par conséquent à une seule grandeur (dans ce cas, au monde industriel et à la grandeur de l'efficacité). Il faut donc

⁹ La notion d'épreuve est empruntée à Latour (1984) mais elle est « en partie détournée » (Boltanski, 2009 : 249) par Boltanski et Thévenot pour pouvoir s'appliquer aux questions de jugement et de légitimité.

« considérer que les êtres humains, à la différence des objets, peuvent se réaliser dans différents mondes » (Boltanski et Thévenot, 1991 : 265-266). Il s'ensuit que chaque personne doit affronter quotidiennement des situations relevant de mondes distincts et développer la compétence nécessaire pour identifier la nature de chaque situation et s'y adapter. Par exemple, les cérémoniels qui règlent les interactions entre collègues au bureau, dans l'usine ou sur le chantier (formules de politesse, pot de départ, etc.) ne sont pas régis par le principe d'efficacité omniprésent sur ces lieux, mais relèvent de coutumes et de traditions, qui bien que largement instrumentalisées dans le monde professionnel, sont des objets typiques du monde domestique. L'autre conséquence de la coexistence de plusieurs mondes est que les personnes peuvent importer, lors d'une épreuve de grandeur, des objets et se référer à des grandeurs qui ne relèvent pas du monde supposé régir cette épreuve. Aucune épreuve ne peut donc être pure au sens où elle exclurait tous les objets et toutes les grandeurs relevant des autres mondes.

De ces deux conséquences naît la possibilité du désaccord. En effet, parce que les personnes peuvent connaître plusieurs mondes, elles ont la possibilité soit de dénoncer les conditions de réalisation de l'épreuve sans remettre en cause ni sa pertinence ni le principe sur lequel elle repose (première forme de désaccord qui sera appelée « litige »), soit, dans une expression plus radicale de la critique, de contester le principe même de l'épreuve et d'exiger son remplacement par une épreuve plus pertinente provenant d'un autre monde (seconde forme de désaccord qui sera dite « différend »).

Le litige peut prendre deux expressions. Dans la première, la validité de l'épreuve est contestée parce que les objets nécessaires à sa bonne tenue sont défailants ou font défaut. C'est le cas, par exemple, lorsque des pannes récurrentes sur une machine diminuent la productivité d'un opérateur en référence à une norme établie dans des conditions standards, ou lorsque, par manque d'informations, un dirigeant prenant une décision qui affecte négativement les résultats de son entreprise, est jugé moins performant qu'un autre ayant

bénéficié d'informations stratégiques plus pertinentes. Dans la seconde expression du litige, la validité de l'épreuve est dénoncée à partir du dévoilement de la présence d'objets étrangers au monde dans lequel se déroule l'épreuve. L'importation de ces objets s'accompagne d'un « transport de grandeur » lorsque ceux-ci sont valorisés dans l'épreuve et d'un « transport de misère » lorsqu'ils font obstacle à la mise en valeur de la grandeur des personnes dans l'épreuve. La justice de l'épreuve est alors remise en cause parce que la distribution des grandeurs entre les personnes ne correspond plus à l'importance des investissements qu'elles ont engagés. Relèvent du transport de grandeur, par exemple, l'obtention d'un poste par une personne grâce à son appartenance à une famille de notables ou encore l'admission d'un candidat à une Grande École au regard des donations consenties par ses parents à cette école. Dans les deux cas, des objets symboliques ou réels (le patronyme de la personne ou l'argent du candidat) n'appartenant pas au monde industriel qui régit les deux épreuves de recrutement augmentent indument la grandeur des personnes par l'importation de grandeurs (la tradition et la richesse) issues d'autres mondes (monde domestique et marchand). Le transport de misère est assez patent lorsqu'un candidat au recrutement est recalé en raison de son origine sociale ou ethnique en dépit de ses compétences. Ainsi, un handicap dans le monde domestique accompagne la personne, malgré elle, dans le monde industriel.

Dans le différend, le désaccord porte sur le principe même qui doit régir la réalisation de l'épreuve et le monde dans lequel elle doit être agencée. Dans ce cas, la critique fera entendre que ce principe (celui de l'efficacité par exemple dans le monde industriel) ne permet pas de créer un bien commun et qu'il ne sert en fait qu'une minorité de personnes au détriment des autres. Dans les sociétés modernes, les différends peuvent se manifester à propos d'épreuves importantes comme celles qui permettent la désignation des représentants et des responsables politiques ou l'accès à des positions ou à des avantages recherchés (concours d'accès aux Grandes Écoles et à la fonction publique, procédures d'embauche et d'évolution

professionnelle, critères d'éligibilité à certaines prestations sociales, etc.). Au regard de son importance dans les sociétés actuelles, l'entreprise semble cristalliser la plupart de ces différends. Face à la pensée néo-libérale qui tente de régir le fonctionnement de l'entreprise de manière exclusive par les principes industrialo-marchand de l'efficacité et de la concurrence, les critiques font valoir les différents rôles que doit jouer l'entreprise dans la société. C'est ainsi que le courant de la Responsabilité Sociale de l'Entreprise (RSE), s'appuyant sur les principes des mondes domestiques et civiques, va contester autant le mode de gouvernance de l'entreprise que ses outputs. D'autres critiques vont s'attacher à dévoiler, à partir du monde de l'inspiration, l'aspect rigide et rationalisant du principe d'efficacité industrielle qui bride l'imagination et la créativité.

1.2 Justifications et critiques du capitalisme

Parce qu'il suppose l'implication positive des salariés dans de nombreux aspects du processus de création du profit, le capitalisme doit donner à un grand nombre de personnes des raisons de l'accepter et de s'y engager. Boltanski et Chiapello (1999) appellent « esprit du capitalisme », l'ensemble des raisons individuelles (en quoi une personne trouve des motifs à s'engager dans l'entreprise capitaliste) et politiques (en quoi l'engagement dans l'entreprise capitaliste sert le bien commun) qui justifient l'engagement dans le capitalisme. Mais si ces justifications constituent un puissant outil de mobilisation, elles forment en même temps l'objet central de la critique du capitalisme. S'appuyant sur des motifs d'indignation différents, cette critique a pris, historiquement, deux formes distinctes : celle d'une critique artiste qui dénonce au sein de l'ordre capitaliste l'inauthenticité, le désenchantement et l'oppression et celle d'une critique sociale dénonçant l'exploitation des salariés.

1.2.1 L'esprit du capitalisme : des justifications nécessaires à l'engagement dans le capitalisme

L'expansion du capitalisme à l'échelle mondiale et sa capacité à se régénérer sous des formes toujours renouvelées ont fait l'objet d'un nombre considérable de travaux de recherches au sein des différentes sciences sociales (Histoire, sociologie, économie, etc.). La multiplicité des approches théoriques adoptées et des arguments élaborés afin d'expliquer ces deux phénomènes extrêmement imbriqués témoigne de l'importance et de la persistance des débats sur les origines, la nature et l'évolution du capitalisme.

Pour les besoins de ce travail de recherche nous ne retiendrons pas de définition du capitalisme, ou plutôt des capitalismes (voir par exemple Albert, 1991 et Amble, 2003), mais nous faisons le choix délibéré et forcément partisan de relever ses caractéristiques les plus importantes. La première est l'exigence d'accumulation illimitée du capital efficient. « Le

capital efficient est celui qui permet de maintenir ou d'élever le flux des biens et des services finaux qui seront mis à la disposition des consommateurs, sans augmenter ou en diminuant l'effort de travail nécessaire pour les obtenir » (Perroux, 1969 : 12). Cette exigence d'accumulation illimitée se traduit par la remise en jeu perpétuelle du capital efficient dans le circuit économique afin d'en tirer un profit. Sous cet aspect, le capital ne doit pas être réduit à sa forme matérielle qui, bien que nécessaire, n'a de signification ni en elle-même ni dans un quelconque rapport à la Nature mais prend son sens dans des rapports socialement construits. Comme le note Heilbroner :

Le capital n'est pas un bien matériel mais un processus qui utilise les biens matériels comme des moments de son existence continuellement dynamique. C'est de plus, un processus social et non physique. Le capital peut, et en fait doit, revêtir une forme physique, mais sa signification ne peut être comprise que si nous percevons ces objets matériels comme étant l'expression et le symbole d'une totalité en expansion (Heilbroner, 1986 : 32).

La seconde caractéristique du capitalisme que nous retenons est la prédominance du salariat comme forme d'organisation du travail. Marx avait insisté sur cette caractéristique du système de production capitaliste en tant que seule forme d'organisation sociale dans laquelle les individus vendent, en échange d'une rémunération fixée par avance, non pas le résultat de leur travail, mais leur force de travail elle-même, c'est-à-dire l'ensemble des facultés physiques et morales qu'ils mettent en action lorsqu'ils produisent des biens et des services. Les salariés, privés de la possession des moyens de production dépendent donc des décisions de ceux qui les détiennent pour travailler et par conséquent pour obtenir les revenus nécessaires à leur subsistance physique et sociale. Mais le salarié est, du moins en théorie, libre de s'engager ou non dans la relation de travail qui fait l'objet d'un strict encadrement juridique spécifiant les conditions du travail ainsi que les droits et devoirs de chaque partie.

Ne pouvant durablement se maintenir par la contrainte du chômage ou la seule stimulation pécuniaire, le capitalisme doit offrir à un très grand nombre de personnes des raisons de l'accepter et de s'y engager. « C'est précisément parce que le capitalisme a partie liée avec la liberté, n'a pas une emprise totale sur les personnes (...) qu'il doit donner des raisons acceptables de s'engager. Ces raisons sont réunies dans l'esprit du capitalisme » (Boltanski et Chiapello, 1999 : 580).

Boltanski et Chiapello appellent esprit du capitalisme « *l'idéologie¹⁰ qui justifie l'engagement dans le capitalisme* » (1999 : 42). Si la référence à Weber (1964) est limpide, les auteurs n'en retiennent cependant que l'idée de la nécessité pour le capitalisme d'offrir aux individus une « motivation psychologique » (Weber, 1964 : 108) pour s'engager dans le processus de production capitaliste¹¹. Dans le prolongement des travaux d'Hirschman (1980) sur « les justifications politiques du capitalisme » (mots du titre), les auteurs tentent de tenir ensemble « les justifications individuelles (en quoi une personne trouve des motifs à s'engager dans l'entreprise capitaliste) et les justifications générales (en quoi l'engagement dans l'entreprise capitaliste sert le bien commun) » (Boltanski et Chiapello, 1999 : 45).

Quelles sont ces justifications qui soutiennent plus précisément l'engagement ? Boltanski et Chiapello distinguent deux niveaux. Le premier est celui des justifications à « caractère général et très stable dans le temps » et qui repose sur « trois piliers justificatifs centraux »

¹⁰ « ... à condition de donner au terme d'idéologie non le sens réducteur – auquel l'a souvent ramené la vulgate marxiste – d'un discours moralisateur visant à voiler des intérêts matériels et sans cesse démenti par les pratiques, mais celui – développé par exemple dans l'œuvre de Louis Dumont – d'un ensemble de croyances partagées, inscrites dans des institutions, engagées dans des actions et par là ancrées dans le réel » (Boltanski et Chiapello, 1999 : 35).

¹¹ « Nous laissons de côté l'importante controverse post-webérienne, touchant essentiellement à la question de l'influence effective du protestantisme sur le développement du capitalisme et, plus généralement, des croyances religieuses sur les pratiques économiques, pour retenir de la démarche webérienne l'idée que les personnes ont besoin de puissantes raisons morales pour se rallier au capitalisme » (Boltanski et Chiapello, 1999 : 44).

(1999 : 50). Le premier est l'argument selon lequel la poursuite de l'intérêt individuel sert l'intérêt général. Cette vulgate « tient pour allant de soi que le coût moral spécifique (s'adonner à la passion du gain), mais difficilement quantifiable, de la mise en place d'une société acquisitive (coût qui préoccupait encore Adam Smith), est amplement contrebalancé par les avantages quantifiables (biens matériels, santé...) de l'accumulation » (1999 : 49). Le deuxième pilier justificatif prône la supériorité de l'organisation capitaliste (la firme ou l'entreprise) sur les autres formes d'organisation en termes d'efficacité et d'efficience dans la satisfaction des besoins des consommateurs. En effet, la concurrence introduite par la liberté d'entreprendre et la propriété privée des moyens de production, sans même devoir être pure et parfaite, garantit aux clients la disponibilité des meilleurs produits aux moindres coûts. Enfin, la relation qu'établissent les tenants du capitalisme entre la liberté économique et la liberté politique est probablement le pilier justificatif le plus important. Pour Friedman, l'un des plus ardents défenseurs du capitalisme, « les arrangements économiques ont un double rôle dans la promotion d'une société libre. D'une part, la liberté dans les arrangements économiques eux-mêmes est une composante de la liberté au sens large, si bien que la liberté économique est une fin en soi ; d'autre part, la liberté économique est un moyen indispensable pour la réalisation de la liberté politique » (1962 : 8).

Ces justifications, qui sont essentiellement développées dans les cercles académiques et à destination des décideurs politiques, ne suffisent pas à mobiliser les salariés dans les circonstances concrètes de la vie au travail. Il faut donc un second niveau de justifications destinées en priorité aux salariés, et qui prenne en compte les pratiques liées aux différents changements historiques du capitalisme. C'est sur ce second niveau de justifications que Boltanski et Chiapello centrent leur analyse. Pour eux, l'esprit du capitalisme doit apporter les réponses permettant d'apaiser l'inquiétude suscitée par les trois questions suivantes :

- En quoi l'engagement dans les processus d'accumulation capitaliste est-il source d'enthousiasme, y compris pour ceux qui ne sont pas nécessairement les premiers bénéficiaires des profits réalisés ?
- Dans quelle mesure ceux qui s'impliquent dans le cosmos capitaliste peuvent-ils être assurés d'une sécurité minimale pour eux et pour leurs enfants ?
- Comment justifier, en termes de bien commun, la participation à l'entreprise capitaliste et défendre, face aux accusations d'injustice, la façon dont elle est animée et gérée ? (Boltanski et Chiapello, 1999 : 53-54)

L'esprit du capitalisme doit ainsi combiner trois dimensions : une dimension excitante qui rend les nouvelles formes d'accumulation séduisantes aux yeux des personnes engagées dans le processus d'accumulation capitaliste en leur procurant une certaine autonomie, une dimension sécuritaire qui leur offre des garanties contre les menaces que les dispositifs capitalistes font peser sur leur survie et leur identité sociale, et une dimension d'autojustification par la référence à un bien commun.

Boltanski et Chiapello (1999) identifient ainsi trois esprits qui ont accompagné le capitalisme dans son développement. Le premier, qui s'est constitué à partir de la fin du XIX^{ème} siècle autour de la figure du bourgeois entrepreneur, s'appuyait sur un compromis entre des justifications domestiques et des justifications marchandes. L'autonomie était offerte par le « développement des moyens de communication et par le développement du travail salarié, qui permettent aux jeunes de s'émanciper des communautés locales, de l'asservissement à la terre et de l'enracinement familial, de fuir le village, le ghetto, et les formes traditionnelles de dépendance personnelle » (Boltanski et Chiapello, 1999 : 54). La sécurité était assurée par le paternalisme qui caractérisait les patrons des firmes, en général de petite taille. La croyance en la science, la technique et le progrès, et en définitive aux bienfaits de l'industrie pour le bien commun, venait compléter le tableau des justifications.

Le deuxième esprit du capitalisme s'est développé à partir des années 1930 sur un compromis entre des justifications industrielles et civiques. Les chances de promotion, notamment pour les jeunes diplômés, selon des critères objectifs et l'accès à la consommation de masse permettaient plus d'autonomie à un plus grand nombre de personnes. La sécurité était assurée par le gigantisme des organisations qui offraient de nombreuses perspectives d'évolution de carrière et une prise en charge de la vie quotidienne (logement et voiture de fonction, garderies, loisirs, etc.). Les politiques publiques des États-providence, orientées vers des objectifs de justice sociale, ainsi que les compromis noués lors des négociations collectives assuraient le bien commun.

Le nouvel esprit du capitalisme (troisième esprit) puise ses justifications essentiellement dans une nouvelle cité identifiée par Boltanski et Chiapello (1999) comme la « cité par projets »¹². Dans cette cité, le contrôle hiérarchique est remplacé par l'autocontrôle qui découle des nouveaux modes de management par objectif, par projet, de la qualité, etc. et qui renforce l'autonomie et la créativité. L'entreprise devient un lieu de développement personnel et d'accomplissement de soi qui exalte la performance individuelle et la mobilité intra et inter-organisationnelle. Parce que l'employabilité des salariés, notamment des cadres, est sans cesse améliorée au sein de l'entreprise et en dehors d'elle (par la formation continue, en alternance, etc.) ces derniers sont assurés d'une évolution de carrière favorable dont l'internationalisation et l'accès aux postes de top management constituent l'accomplissement. Le développement économique des pays émergents et leur entrée dans la société de consommation grâce à l'implantation des firmes transnationales et aux Investissements Directs Étrangers (IDE) renforcent la croyance dans les vertus bienfaitrices du capitalisme.

¹² L'identification de cette cité ne s'est pas faite en référence à un texte de philosophie politique majeur mais grâce à l'examen d'un corpus de textes de management des années 1990.

Le choix opéré par Boltanski et Chiapello de s'intéresser uniquement aux justifications historiquement datées et variables dans le temps au détriment des justifications générales (les piliers justificatifs centraux du capitalisme) n'est pas sans conséquences sur leur analyse ultérieure de la relation entre le capitalisme et ses critiques. Or, si ce choix est justifié par la volonté d'intégrer dans un même cadre des expressions très diverses de l'esprit du capitalisme¹³, il présente néanmoins deux limites : d'une part, il tient les justifications générales pour stables et non nécessaires à l'engagement des personnes dans les circonstances de la vie quotidienne, d'autre part, il ne rend pas compte de l'articulation forte qui existe entre les deux niveaux de justification (Ramaux, 2001).

En effet, comme le montre Hirschman (1980), la pensée et les cadres théoriques développés par les grands auteurs en philosophie politique et en économie (de Montesquieu à Adam Smith en passant par James Steuart, John Millar et François Quesnay), loin de se réduire à un « capitalisme de la chaire, qui ressasse, de haut, le dogme libéral » (Boltanski et Chiapello, 1999 : 51), ont constitué de puissants arguments justificatifs dont le pouvoir symbolique a eu des conséquences sociales d'une grande ampleur. Aujourd'hui, on voit bien comment des thématiques économiques comme la compétitivité, la privatisation, la répartition de la valeur ajoutée, etc. s'invitent dans la vie quotidienne des salariés, surtout en périodes électorales, à travers la presse écrite, la télévision, Internet et sur les lieux de travail. C'est parce que ces salariés sont avant tout des citoyens qui expriment leur engagement dans le processus de

¹³ « Notre propos est l'étude des variations observées et non la description exhaustive de tous les constituants de l'esprit du capitalisme. Cela nous conduira à détacher la catégorie de l'esprit du capitalisme des contenus substantiels, en terme d'*ethos*, qui lui sont liés chez Weber, pour la traiter comme une forme pouvant faire l'objet d'un remplissage très différent à différents moments de l'évolution des modes d'organisation des entreprises et des processus d'extraction du profit capitaliste. Nous pourrions ainsi chercher à intégrer dans un même cadre des expressions historiques très diverses de l'esprit du capitalisme et poser la question de leur changement. Nous mettrons l'accent sur la façon dont une existence en harmonie avec les exigences de l'accumulation doit être tracée pour qu'un grand nombre d'acteurs jugent qu'elle vaut la peine d'être vécue » (Boltanski et Chiapello, 1999 : 47).

production capitaliste à travers les urnes, en votant par exemple pour ou contre les programmes de privatisation, qu'il est nécessaire d'élaborer un discours général sur le capitalisme qui leur soit destiné. D'autre part, la stabilité supposée des justifications générale est contestable. D'après Hirschman (1980), les premières justifications politiques de « l'esprit de commerce » chez Montesquieu, Steuart et Millar sont la limitation du pouvoir des monarques grâce aux dépendances créées par le commerce qui donnent à tout acte opportuniste des conséquences dramatiques ainsi qu'à l'émergence d'un puissant contre-pouvoir marchand permettant de s'opposer à toute entrave issue d'un régime arbitraire. Par la suite, Smith va rompre avec ces propositions en refusant de subordonner le politique, domaine des élites et des passions, aux intérêts économiques. Il va alors promouvoir la logique du « laisser-faire » qui en permettant aux individus de poursuivre leur propre intérêt en toutes circonstances contribue par essence à la prospérité de l'ensemble de la société. Par ailleurs, il n'est pas exclu que le capitalisme, sous l'effet de la critique, fasse appel, dans le futur, à d'autres justifications générales et abandonne les justifications actuelles.

D'autre part, il est nécessaire d'examiner l'articulation des justifications concrètes et des justifications générales élaborées à différents moments en fonction de l'état du capitalisme et des critiques auxquelles il doit faire face. Car, même lorsque la critique semble ne porter que sur des justifications concrètes et spécifiques à une forme de capitalisme circonscrite dans le temps et l'espace, elle a toujours un effet sur les justifications générales que celui-ci mobilise, même dans les pays où ces justifications font l'objet d'un large consensus au sein de la société ou durant les périodes historiques où le capitalisme triomphant sur ses adversaires semble ne plus devoir ressasser ses justifications générales. Durant ces périodes, les tenants du capitalisme semblent privilégier l'argument évolutionniste dans leurs procédés justificatifs : la victoire totale du capitalisme le consacre par l'Histoire comme seul ordre naturel. Ainsi, bénéficiant du contexte de crise idéologique globale liée à l'effondrement du communisme

soviétique, les idées néolibérales, en particulier celles nées du « consensus de Washington », se sont propagées sans entraves à l'échelle mondiale, notamment en Amérique latine et au sein des pays de l'ancien bloc soviétique.

1.2.2 Les formes historiques de la critique du capitalisme : critique artiste et critique sociale

Toute critique trouve son origine dans un sentiment d'indignation : expérience désagréable suscitant la plainte, qu'elle soit vécue personnellement ou ressentie dans le « spectacle de la souffrance d'autrui » (Boltanski, 1993 ; Chiapello, 1998). Mais l'indignation a besoin de s'appuyer sur un cadre théorique et de développer une rhétorique argumentative pour s'exprimer, c'est-à-dire rapporter cette expérience à autrui et l'amener à agir en lui faisant une « proposition d'engagement » (Boltanski, 1993 : 78). Cette proposition peut prendre des expressions variées. L'Appel en est une forme très forte (que l'on pense par exemple à l'Appel de l'Abbé Pierre à l'hiver 1954 sur les antennes de Radio-Luxembourg)¹⁴, mais d'autres formes peuvent avoir un impact aussi important : photographie de presse (e.g. « *Kim Phuc, l'enfant brûlée du Vietnam* », du photographe Nick Ut), reportage, éditorial, film, fiction télévisuelle, roman, autobiographie, chanson, etc. (Loute, 2006). Le spectateur peut alors répondre à cette proposition selon trois « topiques »¹⁵, dont celle de la dénonciation, dans laquelle il transforme son émotion en accusation, organisant à partir de preuves et d'un principe de justice universalisable le procès du *persécuteur* (Boltanski, 1993).

¹⁴ « Mes amis, au secours... Une femme vient de mourir gelée, cette nuit à trois heures, sur le trottoir du boulevard Sébastopol, serrant sur elle le papier par lequel, avant-hier, on l'avait expulsée... ».

¹⁵ Les deux autres topiques sont celle du sentiment, où le spectateur « sympathise avec les sentiments de *gratitude* que l'intervention d'un *bienfaiteur* inspire au malheureux » (Boltanski, 1993 : 117) et la topique esthétique, dans laquelle un spectateur émancipé des impératifs moraux et politiques sympathise avec le *peintre* qui lui présente la situation du malheureux dans toute son horreur. Seule la topique de la dénonciation est à l'origine de critique.

S'appuyant sur leurs travaux de 1993 et 1998, Boltanski et Chiapello (1999) construisent une typologie des sources d'indignation qui alimentent continuellement la critique du capitalisme. Ces sources seraient restées à peu près les mêmes depuis deux siècles et seraient essentiellement de quatre ordres. L'indignation face à l'*inauthenticité* des objets, des personnes, des sentiments et, plus généralement, du mode de vie associé au capitalisme et son corollaire le *désenchantement*. L'indignation face à l'*oppression* que le capitalisme exerce en s'opposant à la liberté, à l'autonomie et à la créativité des êtres humains soumis au dictat du marché, à la finance et à ses impératifs de rentabilité, à la bureaucratie des organisations verticalement intégrées (poids des règlements et des procédures, prédominance des critères financiers dans le choix des investissements sur l'innovation et le besoin du client). L'indignation suscitée par la *misère* des travailleurs et les *inégalités* en termes de distribution des richesses. Et enfin, l'indignation face à l'*opportunisme* et à l'*égoïsme* que fait régner le capitalisme dans la société (destruction des liens familiaux et sociaux, des valeurs solidaires particulièrement entre les riches et les pauvres, etc.).

La difficulté du travail critique consiste alors à traduire les différents motifs d'indignation dans un même cadre théorique et à élaborer un discours critique cohérent. Car les théories critiques mobilisent des références normatives difficilement conciliables entre elles, parfois même contradictoires. Par exemple, si la dénonciation de l'égoïsme fait référence aux valeurs de solidarité véhiculées par les structures sociales traditionnelles (famille, tribu, Église, etc.), la critique de l'oppression, quant à elle, s'appuie sur la volonté d'émancipation individuelle, notamment vis-à-vis de ces structures. La critique doit donc opérer un choix entre les différentes sources d'indignations. Historiquement, deux formes de critiques du capitalisme se sont développées : une « critique artiste » qui puise dans les deux premières sources d'indignation et une « critique sociale » qui puise plutôt dans les deux dernières (Boltanski et Chiapello, 1999).

La critique artiste dénonce au sein de l'ordre capitaliste l'inauthenticité et le désenchantement d'une part et l'oppression d'autre part. Elle met en avant la perte des valeurs esthétiques, conséquence de la standardisation des biens de consommation, de la marchandisation des œuvres d'art, considérées comme des valeurs refuges et spéculatives par excellence, du formatage des goûts artistiques grâce à la publicité de masse qui fait la promotion d'œuvres commerciales à destination d'un public mondial (blockbusters cinématographiques, best-sellers littéraires, musique pop, etc.) et enfin de la folklorisation de la culture à travers le tourisme de masse, les médias, etc.¹⁶ Elle insiste aussi sur la volonté du capitalisme de soumettre le travail aux seuls impératifs de profit au détriment de sa fonction de socialisation, d'épanouissement personnel (à travers la créativité, le développement personnel, etc.) et de reconnaissance de soi (à travers la reconnaissance de son propre travail par les autres). L'on retrouvera parmi les acteurs qui portent cette critique, en premier lieu les artistes (notamment ceux affiliés au mouvement Romantique) mais aussi des intellectuels (sociologues, philosophes, écrivains, etc.) et des hommes politiques de tous bords¹⁷.

Reposant sur un cadre théorique et une rhétorique inspirés du socialisme et du marxisme, la critique sociale s'est développée à partir des sentiments d'indignation provoqués par la misère et les inégalités dans la société capitaliste, mais aussi par l'opportunisme et l'égoïsme qui règnent dans la vie sociale. Historiquement, cette critique a été portée par la paysannerie, puis par les ouvriers, de mieux en mieux organisés, d'abord en corporations, puis en syndicats. Au cœur de cette critique, la notion d'exploitation fait le lien entre les différents motifs d'indignation. La misère des pauvres est dénoncée comme la conséquence de

¹⁶ Critiques récurrentes dans l'œuvre de Jean Baudrillard, notamment dans *La société de consommation* (1970) et *Pour une critique de l'économie politique du signe* (1972).

¹⁷ Boltanski et Chiapello (1999 : 280-285) notent par exemple qu'on réinvestissant les thèmes de la critique de l'étatisme et du taylorisme, de nombreuses élites socialistes acquises à la critique artiste étaient devenues les chantres de la flexibilité de l'emploi en France durant les années 1980.

l'enrichissement de la classe capitaliste, opportuniste et égoïste, qui s'accapare toutes les richesses et asservit la classe ouvrière. Chez Marx, la critique sociale prendra essentiellement la forme d'une critique de l'idéologie capitaliste qui, derrière l'idéal du marché, de l'échange juste et équivalent, masque l'exploitation des ouvriers. Il considère ainsi la force de travail comme une marchandise paradoxale dont l'usage, c'est-à-dire le travail lui-même, produit un surplus de valeur (la plus-value) par rapport à la valeur à laquelle elle est payée, et dont la propriété revient entièrement au capitaliste (Žižek, 1988).

Boltanski et Chiapello (1999) soutiennent que critique artiste et critique sociale se trouvent rarement associées sauf à risquer de produire un discours incohérent ou à entrer en tension¹⁸. Il est donc impossible de construire une critique totale du capitalisme s'appuyant sur l'ensemble des sources d'indignation. Ce qui conduit souvent la critique à accepter, voire à promouvoir, certains changements du mode de production capitaliste en réponse à un motif d'indignation particulier au détriment d'un autre (comme la flexibilité du travail qui répond à la critique d'oppression mais qui augmente la précarité des travailleurs et les inégalités au sein de la société).

¹⁸ Ils reconnaissent néanmoins, dans une note de fin (Boltanski et Chiapello, 1999 : 677-678), que chez Marx, comme chez la plupart des penseurs de la modernité, ces deux critiques se retrouvent sous la forme des concepts d'aliénation et d'exploitation.

1.3 Évolution du capitalisme et de ses critiques

La critique joue un rôle central dans la dynamique des épreuves. Elle peut, dans une visée corrective, dénoncer les conditions effectives de réalisation de l'épreuve et conduire à l'amélioration de son encadrement réglementaire ou juridique. Elle peut aussi remettre en cause le principe même sur lequel se fonde la légitimité de l'épreuve ; se présentant alors comme radicale, elle vise à supprimer les épreuves existantes pour les remplacer par des épreuves plus pertinentes au regard d'autres principes de justice. Les personnes dont les avantages sont remis en question par la critique développent alors plusieurs types de réponse visant soit à maintenir la légitimité de l'épreuve soit à contourner les épreuves les plus critiquées. Mais si le rôle correctif de la critique face aux menaces qui pèsent en permanence sur l'ordre capitaliste a été mis en évidence dans plusieurs travaux, nous verrons que la capacité de la critique à créer de nouvelles opportunités stratégiques pour les entreprises est, quant à elle, rarement mise en avant. Nous essayerons alors de dégager, à partir d'une synthèse de la littérature existante, de dégager les premiers éléments d'un modèle théorique permettant d'analyser ce rôle.

1.3.1 Les réponses possibles face à la critique

Le capitalisme doit formuler des arguments moraux, orientés notamment vers une exigence de justice, pour justifier l'engagement. Car l'accumulation illimitée du capital comme fin en soi, qui au mieux pouvait être « tolérée par la morale » (Weber, 1964 : 80), « avait été réprouvée et honnie durant des siècles, parce qu'on y voyait l'incarnation de la cupidité, de l'amour du gain et de l'avarice » (Hirschman, 1980 : 13). Ces arguments, le capitalisme va les chercher dans les croyances et idéologies qui forment l'esprit de son époque. L'esprit du capitalisme se trouve ainsi à chaque époque, « imprégné des productions culturelles qui lui sont contemporaines et qui ont été développées à de tout autres fins, la plupart du temps, que de

justifier le capitalisme » (Boltanski et Chiapello, 1999 : 59). Mais en incorporant des principes justificatifs externes, le capitalisme ouvre la possibilité de sa propre critique puisque ces principes sont susceptibles d'être critiqués, soit parce qu'ils sont transgressés dans leur mise en œuvre effective, soit à partir d'autres points d'appui normatifs (c'est-à-dire à partir de principes relevant d'autres cités).

L'esprit du capitalisme offre ainsi un point d'entrée particulièrement pertinent à l'analyse de la dynamique conjointe du capitalisme et de ses critiques. Pour articuler ces trois termes (capitalisme, esprit du capitalisme et critique), Boltanski et Chiapello font appel à la notion d'épreuve. Aussi, considèrent-ils que :

(...) l'impact de la critique sur le capitalisme s'opère par le biais des effets qu'elle exerce sur les épreuves centrales du capitalisme. C'est le cas, par exemple, des épreuves dont dépend le partage entre salaires et profits, dans un certain état du droit du travail et des droits des sociétés qu'elles sont censées respecter ; ou encore, par exemple, des épreuves de recrutement, qui donnent accès à des positions tenues pour plus ou moins favorables (Boltanski et Chiapello, 1999 : 76).

La critique joue ainsi un rôle central dans la dynamique des épreuves. Elle peut, comme nous l'avons vu à propos du litige, dénoncer les conditions effectives de réalisation de l'épreuve. Dans ce cas, elle possède une visée « corrective » dont l'objectif est d'améliorer la justice de l'épreuve et son encadrement réglementaire ou juridique. La critique peut aussi, dans le cas du différend, remettre en cause le principe même sur lequel se fonde la légitimité de l'épreuve. Se présentant alors comme « radicale », elle vise à supprimer les épreuves existantes pour les remplacer par des épreuves plus pertinentes au regard d'autres principes de justice.

Afin de maintenir la légitimité de l'épreuve, les personnes dont les avantages sont remis en question par la critique à visée corrective développent plusieurs réponses. Dans un premier temps, elles peuvent choisir d'ignorer la critique. Ce type de réponses est observable par

exemple lorsqu'une entreprise refuse de commenter des accusations dont elle fait l'objet ou de participer à une audition parlementaire en relation avec l'objet de ces accusations. La mise en œuvre de ce type de réponses est possible dans les contextes où la critique reste circonscrite, c'est-à-dire portée par un nombre restreint de personnes dont le pouvoir d'influence sur la perception générale de la légitimité de l'épreuve est faible. Par exemple, Hoffman (1999) montre que l'industrie chimique américaine avait choisi de ne pas répondre aux attaques des premiers militants écologistes dans les années 1950 et jusqu'en 1962 (date de parution de *Silent Spring*, un livre qui met en cause les pesticides dans la pollution des nappes phréatiques). Lorsque la critique perdure, se diffuse et acquière un pouvoir d'influence important (du fait par exemple d'être relayée par les grands médias ou de trouver un écho auprès de l'opinion publique ou d'acteurs influents : leaders d'opinion, hommes politiques, etc.) d'autres réponses deviennent nécessaires. Les bénéficiaires de l'épreuve doivent alors démontrer le caractère non fondé de la critique, c'est-à-dire l'inadéquation des qualifications qu'elle élabore avec l'état des choses dans le monde. Par exemple, face à la critique portant sur la responsabilité de l'industrie dans le phénomène du réchauffement climatique, les entreprises pétrolières et automobiles avaient financé plusieurs études scientifiques visant à démontrer l'inexistence de ce phénomène ou son caractère cyclique et indépendant de l'activité industrielle notamment des émissions de gaz à effet de serre (Levy et Egan, 2003). Mais la critique peut aussi amener à un changement effectif des conditions de réalisation de l'épreuve qui se traduit par la mise en place d'un contrôle plus strict de son déroulement. C'est le cas, par exemple, lorsque les exigences de sécurité et d'efficacité des médicaments furent renforcées de manière drastique en 1962 aux États-Unis suite à la multiplication des scandales sanitaires liés à la commercialisation de médicaments dont la toxicité avait été mal évaluée (voir Chapitre 4).

Une autre réponse possible pour les bénéficiaires d'une épreuve dont la critique dévoile les avantages immérités qu'ils en tirent consiste à « rechercher de nouveaux chemins de profits en opérant des *déplacements*, locaux, de faible amplitude, peu visibles, multiples » (Boltanski et Chiapello, 1999 : 78). Ces déplacements peuvent être géographiques ayant pour objectif d'améliorer les profits et d'échapper aux exigences de justice dans le partage de la valeur ajoutée entre salaires et profits (délocalisation vers les pays à faibles coûts de main-d'œuvre et aux normes sociales et environnementales peu contraignantes, domiciliation des sièges sociaux dans des paradis fiscaux, etc.). Ils peuvent aussi être d'ordre organisationnel conduisant à la modification des frontières de l'entreprise (externalisation de certaines activités afin de déplacer les risques, notamment ceux liés aux investissements dans l'outil de production, vers les sous-traitants) et à la redéfinition des processus de gestion des ressources humaines (généralisation des emplois précaires au détriment des emplois stables qui offrent plus d'avantages en termes de rémunération, de formation et de progression de carrière).

La recherche de nouveaux chemins de profits par le contournement des épreuves les plus critiquées contribue à désarmer, pour un temps, la critique. En effet, les déplacements opérés à cette occasion créent de nouvelles épreuves et transforment les épreuves existantes en dévalorisant certaines et en en valorisant d'autres. Or, « une des premières tâches de la critique est justement d'identifier les épreuves les plus importantes dans une société donnée, de clarifier ou de pousser les protagonistes à clarifier les principes sous-jacents à ces épreuves pour ensuite pouvoir procéder à une critique correctrice ou radicale » (Boltanski et Chiapello, 1999 : 79). Mais ces déplacements rendent aussi caduques les justifications élaborées dans le cadre d'un esprit du capitalisme caractéristique de modes d'accumulation dépassés. Cependant, le redéploiement des épreuves peut s'orienter dans le sens réclamé par une critique radicale dénonçant, au nom d'un principe de justice différent, les épreuves en place et appelant à leur remplacement. En répondant de manière effective à cette critique, l'esprit du

capitalisme « *incorpore, par la même opération, une partie des valeurs au nom desquelles il était critiqué* » (Boltanski et Chiapello, 1999 : 71) mais sans remettre en cause l'exigence de profit. La critique radicale joue alors pour le capitalisme un double rôle :

Sauf à opérer une sortie complète du régime du capital, c'est même là le seul destin possible (...) de la critique radicale, que d'être *utilisée comme source d'idées et de légitimité* pour sortir du cadre trop normé et, pour certains acteurs, trop coûteux, hérité d'un état antérieur du capitalisme (Boltanski et Chiapello, 1999 : 79).

La critique de la « société de consommation » illustre bien la capacité du capitalisme à puiser des idées nouvelles et à légitimer de nouveaux modes de création de profits en réponse à une critique radicale. Cette critique avait dénoncé dans les années 1970-1980 le mode de production et de consommation de masse comme mode inauthentique qui soumet les travailleurs à la rigidité des règles bureaucratiques et bride leur créativité en même temps qu'il restreint le choix des consommateurs à des produits standardisés et peu variés. À partir des années 1990, le capitalisme va reprendre à son compte ces critiques pour sortir du système industriel hérité du fordisme et du taylorisme, devenu moins productif, et élaborer des modes d'organisation plus flexibles, prônant la polyvalence, la créativité, le travail en équipe, etc. et satisfaisant aux demandes de différenciation, voire de personnalisation des produits, exprimées par les consommateurs. Ces nouveaux modes d'organisation se sont trouvés légitimés par la critique qui dénonçait la « société de consommation » et qui au final a permis de relancer, sous de nouvelles formes, la consommation¹⁹.

Les déplacements opérés par le capitalisme en réponse à la critique peuvent ainsi conduire à désarmer, d'un même mouvement, l'ensemble de la critique : la critique correctrice ne peut

¹⁹ Cette ironie du sort est soulignée par Frédéric Beigbeder, publicitaire qui avait passé une dizaine d'années chez Young et Rubicam, et critique de la publicité, notamment dans son roman *99 Francs*, en posant dans une affiche pour Les Galeries Lafayette avec le livre de Jean Baudrillard, *La société de consommation*, en main.

plus prendre appui sur les épreuves instituées et la critique radicale est en partie satisfaite. Mais le redéploiement du capitalisme crée nécessairement de nouvelles inégalités et de nouvelles injustices qui seront à leur tour dénoncées. La relance de la critique commence par l'identification des nouvelles épreuves capitales et de ce qui, dans leur mise en œuvre, s'écarte du principe de justice. « La reprise de la critique conduit à la formation de nouveaux points normatifs avec lesquels le capitalisme doit composer. Ce compromis s'affirme dans l'expression d'une nouvelle forme d'esprit du capitalisme qui enferme, comme ceux qui l'ont précédé, des exigences de justice » (Boltanski et Chiapello, 1999 : 80).

La critique n'est pas le seul opérateur de transformation du capitalisme dont les déplacements ne peuvent lui être entièrement attribués. La concurrence qui exerce une pression permanente sur les prix et les taux de rentabilités contraint sans cesse les entreprises à rechercher de nouveaux chemins de profit en mettant en place différents types d'innovations (technologique, organisationnelle, sociale, de modèle d'affaires). Mais la concurrence en soi, réelle ou potentielle, est une justification difficilement acceptable par ceux qui s'engagent dans le processus capitaliste car elle les oblige au sacrifice permanent. Comme il est possible de le voir actuellement, l'amélioration de la compétitivité des entreprises dans un contexte marqué par une crise économique structurelle ne semble pas être un argument convaincant, encore moins mobilisateur, pour les salariés confrontés aux délocalisations, aux licenciements économiques et à la précarisation des contrats de travail.

1.3.2 Le rôle de la critique dans l'identification des opportunités et des menaces

Dans sa logique d'accumulation illimitée du capital efficient, le capitalisme ne peut se développer qu'en détruisant le substrat social sur lequel il prospère (Boltanski et Chiapello, 1999). À propos de cette tendance destructrice du capitalisme, Polanyi écrivait déjà en 1944 :

Une telle institution [le marché autorégulateur] ne pouvait exister de façon suivie sans anéantir la substance humaine et naturelle de la société, sans détruire l'homme et sans transformer son milieu en désert (Polanyi, 1983 : 22).

Mais la capacité du capitalisme à entendre la critique et à y répondre de manière effective, au prix de se détourner des chemins de profits les plus directs et d'abandonner les modes de production les plus efficaces économiquement, assure sa pérennité. Ainsi, l'interdiction du travail des enfants par exemple, qui a privé l'industrie et l'agriculture d'une main d'œuvre abondante et peu chère, a permis l'élévation du taux de scolarisation et du niveau de qualification de la population générale ce qui en retour a contribué à l'augmentation de la productivité. Les limitations d'accès à certaines ressources naturelles (ressources halieutiques, hydriques, forestières, etc.), bien qu'elles impliquent de renoncer à une partie des profits immédiats susceptibles d'être réalisés, assurent néanmoins la continuité de l'exploitation sur le long terme.

La critique joue ainsi un rôle modérateur en limitant le processus d'accumulation, en soi insatiable et destructeur. Elle joue aussi un rôle correctif face au phénomène de « relâchement » qui caractérise les sociétés humaines en surplus de production (Hirschman, 1970). Le concept de relâchement a été introduit en théorie des organisations par Cyert et March (1963), à la suite des travaux de Simon (1955) sur les processus de décision, pour rendre compte de la tendance des organisations à maintenir des capacités excédentaires (ressources partiellement exploitées, employés sur-rémunérés par rapport au salaire nécessaire à leur maintien en poste, etc.). Pour sa part, la science économique avait commencé à remettre en question l'idée selon laquelle les entreprises, sur un marché concurrentiel, étaient guidées uniquement par un objectif de maximisation du profit. Ainsi, Becker (1962) avait montré que quelques-uns des théorèmes microéconomiques fondamentaux les plus solidement éprouvés étaient compatibles avec un large éventail de comportements irrationnels et inefficients de la

part des consommateurs et des producteurs, même si ces théorèmes avaient été initialement fondés sur l'hypothèse de la rationalité (économique) de ces agents. De son côté, Leibenstein (1966) soutenait que les organisations n'exploitaient pas de façon optimale leurs ressources. Partant du constat qu'à ressources équivalentes, les entreprises parvenaient à des résultats différents en termes de productivité, il conclût qu'elles ne valorisaient pas toutes de la même manière l'existence d'un *facteur X*, distinct des facteurs de production classiques (capital, travail, etc.), qui reflète la qualité globale de la gestion des ressources au sein de l'organisation.

S'appuyant sur l'ensemble de ces travaux, Hirschman (1970) tient alors une position plus radicale vis-à-vis du phénomène de relâchement. Pour lui, loin d'être marginal, le relâchement est inhérent à une sorte d'*entropie* des sociétés. Par conséquent, les organisations sont en perpétuel danger de connaître la défaillance et le déclin même si elles opèrent dans le cadre institutionnel le mieux conçu.

Firms and other organization are conceived to be permanently and randomly subject to decline and decay, that is, to a gradual loss of rationality, efficiency, and surplus-producing energy, no matter how well the institutional framework within which they function is designed (Hirschman, 1970: 14-15).

Mais le relâchement n'est pas une fatalité, car le processus de déclin va activer des « contre-forces endogènes » qui permettent aux organisations de faire face aux « défaillances temporaires et remédiables » (Hirschman, 1970 : 15).

Ces contre-forces sont celles de la critique sous ses deux formes : la défection (*exit*) et la prise de parole (*voice*). La défection se manifeste par le refus d'achat de la part des clients (qui peut se traduire par l'achat chez les concurrents, la substitution par d'autres produits, etc.) ainsi que par le refus de travailler de la part des salariés (qui peut prendre la forme de l'absentéisme, la grève, la démission, etc.). Quant à la prise de parole, c'est une tentative qui vise, plutôt qu'à

échapper à un état de fait jugé insatisfaisant, à le modifier « que ce soit en adressant des pétitions individuelles ou collectives à la direction en place, en faisant appel à une instance supérieure ayant autorité sur la direction ou en ayant recours à divers types d'actions et de protestations, notamment celles qui ont pour but de mobiliser l'opinion publique » (Hirschman, 1970 : 30). Hirschman va alors s'employer à démontrer que la prise de parole est le moyen le plus rapide et le plus efficace pour améliorer les performances des entreprises et des organisations.

Le cœur de son argumentation est que la défection, qui pousse les consommateurs à la recherche perpétuelle du meilleur produit, induit une porosité croissante entre les clientèles des différentes entreprises qui, néanmoins, maintiennent leur solde de clients perdus et gagnés à l'équilibre. Loin de conduire alors à une amélioration effective des produits disponibles, la défection va réduire la propension des consommateurs à militer pour l'obtention d'une telle amélioration. Reprenant un exemple cité par Friedman (1955, 1962) qui proposait d'attribuer aux parents d'élèves des chèques-éducation avec lesquels ils pourraient acheter les services éducatifs qui seraient offerts sur le marché par des établissements privés et qui exprimeraient ainsi directement leur opinion sur la qualité de ces établissements en retirant leurs enfants d'une école pour les inscrire dans une autre, Hirschman, soutient que le moyen le plus direct d'exprimer son opinion est la prise de parole²⁰ et qu'il est aussi le moyen le plus efficace. La protestation contre la détérioration de la qualité au sein de l'école publique qui, de par sa nature de service public est, du moins en théorie, plus sensible aux réclamations des parents, aurait un effet plus important sur l'amélioration de ses performances que la défection, notamment lorsque les parents ayant les niveaux intellectuels les plus élevés décident d'opter pour ce choix, privant ainsi l'école publique d'une critique constructive.

²⁰ Il note non sans ironie :

A person less well trained in economics might naïvely suggest that the direct way of expressing views is to express them! (Hirschman, 1970: 17).

Les entreprises commencent à saisir l'importance d'être à l'écoute des clients, notamment pour améliorer la qualité de leurs produits en fonction des critiques qui leur sont adressées. La mise en place de « services clients » ou de « services réclamations » découle de cette logique. Les enquêtes de satisfaction constituent un moyen proactif d'écoute de la critique puisqu'elles mesurent, de fait, l'insatisfaction des clients et devraient inciter à l'expression de la critique par les consommateurs. Au niveau de l'entreprise individuelle, d'un secteur d'activité ou de l'ensemble des entreprises opérant dans un pays (regroupées en syndicats patronaux) se mettent en place des dispositifs de veille : département de veille stratégique, instituts d'études, *think tank*, chaires universitaires, etc. dont le rôle consiste notamment à collecter puis traiter l'information sur l'état de la critique et à faire circuler les innovations organisationnelles à même d'y répondre le mieux.

Si l'idée que la critique permet aux organisations d'identifier les dangers qui pèsent sur elles est assez discutée dans la littérature, en revanche, la capacité de la critique à créer de nouvelles opportunités stratégiques pour les entreprises est rarement mise en avant. Le rôle de la critique dans ce cas nous semble être potentiellement de trois ordres.

En premier lieu, la critique peut contribuer à l'identification de besoins non satisfaits par les entreprises. En effet, celles-ci se concentrent généralement sur les besoins les plus importants des consommateurs et y répondent par des produits génériques. Dans le souci de réaliser des économies d'échelle et de champ, elles relèguent au second plan les besoins les moins importants aux yeux des consommateurs. Mais avec la présence sur le marché de produits de plus en plus standardisés, certains consommateurs expriment de nouveaux besoins tout en critiquant le phénomène de standardisation et le manque d'innovation des entreprises (critique artiste au sens de Boltanski et Chiapello, 1999). En même temps que se développe cette critique, certaines entreprises, voulant échapper à la concurrence sur des marchés saturés et hautement concurrentiels ou par manque de ressources et de compétences leur permettant de

contrôler les facteurs clefs de succès ou de franchir les barrières à l'entrée érigées par les acteurs dominants, cherchent alors à proposer des produits nouveaux orientés vers la satisfaction des besoins exprimés par la critique. Le cas de l'agriculture biologique offre une excellente illustration de ce phénomène. À la fin de la seconde guerre mondiale, le besoin de nourrir une population mondiale dont la croissance n'avait jamais connu une accélération aussi importante, a incité l'industrie agroalimentaire à développer des techniques de production privilégiant le rendement quantitatif et caractérisées par l'utilisation massive des pesticides et des engrais chimiques. Plus récemment, cette logique productiviste a poussé les entreprises à développer de nouveaux modes de production basés sur l'utilisation des Organismes Génétiquement Modifiés (OGM). Mais face aux risques sanitaires liés à l'agriculture chimique et aux OGM, de nombreux acteurs ont commencé à critiquer les stratégies des firmes agroalimentaires et à appeler à un retour à une agriculture plus respectueuse de l'Homme et de son environnement. Le mouvement de l'agriculture biologique est né ainsi d'initiatives isolées d'agriculteurs et de petites entreprises agroalimentaires souhaitant répondre à cette critique et proposer des produits répondant aux besoins de qualité sanitaire et de respect de l'environnement.

En deuxième lieu, la critique peut initier et/ou accompagner des changements réglementaires, normatifs, cognitifs/culturels (Scott, 2001) permettant de rendre solvable une demande qui ne l'était pas auparavant. En effet, dans les conditions normales de l'offre et de la demande, certains produits, bien que répondant à un réel besoin des consommateurs, ne peuvent pas être développés et commercialisés par les entreprises privées pour des raisons de rentabilité. L'État doit alors intervenir à travers la mise en place d'un système d'incitations et/ou de pénalités ciblées qui favorise le développement et la commercialisation de ces produits. La critique joue dans ce cas le rôle de déclencheur en attirant l'attention du législateur, des entreprises et de l'opinion publique sur la défaillance du marché. Les voitures électriques

offrent un bon exemple du rôle de la critique dans ce cas. Face à l'impact environnemental désastreux des carburants fossiles, l'utilisation des batteries électriques comme sources durables et propres d'énergie pour les voitures, bien que primordiale et urgente, butait sur le coût important de développement et de production de ces véhicules. Sous la pression des mouvements écologistes, plusieurs États ont mis en place des mesures incitatives (incitations fiscales, subventions de recherches, etc.) et des pénalités (taxe carbone, écotaxes, etc.) qui ont permis la création de conditions économiques favorables pour le développement de ces véhicules. Grâce aussi au travail de ces mouvements contestataires, une conscience écologique s'est développée au sein de l'opinion publique augmentant ainsi la demande sur ces véhicules et participant à l'expansion de ce marché.

Enfin, la critique peut créer de nouveaux modèles d'affaires qui constituent autant de nouvelles opportunités stratégiques pour les entreprises. Car la propension des entreprises à reproduire les mêmes *business models* est souvent accentuée par le succès de ceux-ci. L'incitation à imaginer de nouvelles manières de faire est alors faible. La critique joue un rôle important dans l'identification des dysfonctionnements inhérents aux modèles existant et dans l'élaboration de solutions alternatives. La finance solidaire et sociale ou encore le commerce équitable offrent de bons exemples dans ce cas. Les rendements exceptionnels de la finance traditionnelle et les marges considérables dégagées par les firmes transnationales (FMN) dans le commerce international incitent peu les dirigeants des institutions financières et des FMN à élaborer de nouveaux modèles d'affaires. Cependant, les pratiques de ces acteurs économiques majeurs de l'économie mondiale ont un impact très négatif sur l'économie réelle dans le cas de la finance traditionnelle (prédominance d'une vision à court terme pour les entreprises au détriment de l'investissement en R&D, formation, etc.) et sur les intervenants les plus vulnérables au sein de la chaîne de valeur globale dans le cas du commerce international (petits producteurs dans les pays pauvres, travailleurs non qualifiés, etc.). La

critique de ces dysfonctionnements, portée notamment par des ONG humanitaires, a conduit certaines entreprises à explorer la possibilité de réaliser des opérations de financement et de commerce international autrement. Les modèles de la finance solidaire et sociale et du commerce équitable élaborés en collaboration avec ces ONG ont démontré leur capacité à générer des profits pour les investisseurs et les entreprises et à créer de nouvelles opportunités stratégiques pour eux tout en ayant une forte utilité sociale et environnementale (Prahalad, 2006 ; Porter et Kramer, 2011).

Conclusion

Le cadre conceptuel mobilisé dans ce premier chapitre a permis de mettre en avant le caractère nécessaire et permanent de la justification et de la critique au sein de la société. Parce qu'il doit élaborer sans cesse les justifications individuelles et générales indispensables à l'engagement du plus grand nombre de personnes, le capitalisme fait donc en permanence l'objet de multiples critiques qui, loin de l'affaiblir, jouent un rôle essentiel dans son renouvellement continu. La pérennité du capitalisme est en grande partie liée à sa capacité à récupérer ces critiques pour surmonter les dangers constants que son développement insatiable et destructeur fait peser sur lui et pour créer de nouveaux chemins de profit.

Dans notre effort visant à dégager les éléments d'un modèle théorique permettant d'analyser le rôle de la critique dans l'identification/création de nouvelles opportunités pour les entreprises, nous avons mis l'accent sur la capacité de la critique à initier et/ou promouvoir des changements culturels importants (diffusion d'une conscience écologique, sensibilisation de l'opinion publique au respect des droits de l'Homme dans les pays en voie de développement, etc.) qui induisent à leur tour des changements socio-économiques d'ampleur (e.g. création de nouveaux marchés, évolution des modes de consommation, émergence de nouvelles catégories de produits ou de consommateurs). Si les sciences économiques et de gestion ont souvent insisté sur le rôle des innovations technologiques dans la création de nouveaux marchés ou dans le changement des règles concurrentielles, elles ont néanmoins négligé, la plupart du temps, le rôle des innovations culturelles dans ces phénomènes (Rao et al., 2000). Pourtant, certains changements culturels peuvent avoir un impact considérable sur des secteurs économique entiers. La critique joue un rôle important dans ces changements grâce à sa capacité à générer de nouvelles idées et à leur assurer une large diffusion au sein de

la société. Puisant dans des références normatives multiples et dans les expériences individuelles d'un grand nombre de personnes pour dénoncer ce qui au sein de la société est donné pour acquis, la critique constitue la source et l'opérateur de la remise en cause permanente des institutions sociales.

Les changements culturels initiés/promus par la critique ne sont pas indépendants des autres changements, notamment réglementaires, qui peuvent avoir un impact important sur les entreprises. Comprendre l'articulation dans le temps de ces différents changements est une tâche importante qui permettra de mieux saisir la relation entre la critique et les stratégies des entreprises. En effet, la critique prend place dans différentes arènes (médiatique, judiciaire, scientifique, etc.) ayant chacune leur propres logiques de fonctionnement ce qui oblige en retour les entreprises à élaborer des stratégies différentes en fonction de ces arènes. Cependant, ces arènes ne sont pas complètement cloisonnées, et la cohérence globale de la critique et de la stratégie des entreprises est déterminante pour le succès de l'une comme de l'autre.

En abordant la relation entre la critique et les stratégies des entreprises à un niveau d'analyse macrosocial, nous avons pu explorer les mécanismes de récupération de la critique par le capitalisme et de création de nouvelles opportunités. Cependant, la critique et le capitalisme n'ont pas une existence abstraite mais opèrent par l'intermédiaire d'individus et d'organisations qui interagissent au sein d'espaces relativement autonomes et ayant leurs propres logiques de fonctionnement : « les champs organisationnels » (e.g. DiMaggio et Powell, 1983 ; DiMaggio, 1991 ; Fligstein, 2001, Scott, 2001). Parce qu'il permet de prendre en compte l'ensemble des agents qui participent à un système commun de signification et qui interagissent plus fréquemment et plus décisivement entre eux qu'avec les autres agents (Scott, 2001 : 84), le champ organisationnel constitue une unité d'analyse pertinente de la relation entre la critique et les stratégies des entreprises.

Chapitre 2 : L'expression de la critique au sein du champ organisationnel

Le néo-institutionnalisme sociologique s'est imposé comme l'un des courants majeurs permettant l'étude des relations inter-organisationnelles. Il offre ainsi un cadre pertinent pour l'étude de l'évolution de la critique et des stratégies des entreprises grâce notamment aux récents développements qui ont conduit à l'introduction des notions de conflits et de domination au sein de ce courant. En effet, le recours à l'approche néo-gramscienne dans l'analyse des champs organisationnel (e.g. Levy et Egan, 1983 ; Levy, 2008) a permis de dépasser les conceptions classiques de la domination comme relation asymétrique et statique entre deux groupes pour rendre compte de la complexité des dispositifs matériels, organisationnels et discursifs qui permettent la stabilité relative et toujours contingente des relations entre les agents au sein d'un même champ organisationnel.

D'autres infléchissements théoriques ont conduit à la réintroduction de la notion d'agence au sein du néo-institutionnalisme permettant ainsi de mieux appréhender le rôle de certains agents (les entrepreneurs institutionnels) dans la création de nouvelles institutions ou la transformation des institutions existantes (DiMaggio, 1988). Cependant, ces travaux ont le plus souvent éludé la question de la création et de la structuration des positions des agents dans le champ organisationnel conduisant à une approche passive et déterministe du processus de changement. Afin de rompre avec cette approche, nous proposons d'aborder explicitement cette question et montrons le rôle actif de l'entrepreneur institutionnel dans la construction de sa position dans le champ à travers l'ensemble des actions qu'il entreprend tout au long de son parcours professionnel et personnel. Nous aborderons enfin la notion de travail institutionnel (Lawrence et Suddaby, 2006) qui permet d'enrichir les travaux sur l'entrepreneuriat institutionnel en rendant compte, au sein d'un même cadre théorique, des actions

intentionnelles des individus et des organisations visant à créer, maintenir et déstabiliser les institutions.

Ce deuxième chapitre se compose de trois sections. La première aborde la notion de champ organisationnel comme unité d'analyse au sein du néo-institutionnalisme sociologique (2.1). La deuxième section est consacrée à l'analyse des relations de domination et de contestation dans le champ organisationnel à travers l'approche néo-gramscienne (2.2). La troisième partie permettra, quant à elle, d'examiner les développements récents du néo-institutionnalisme qui ont permis de réintroduire la notion d'agence au sein de ce courant (2.3).

2.1 Le champ organisationnel comme unité d'analyse

Comprendre l'évolution de la critique et des stratégies des entreprises nécessite la mobilisation d'un cadre théorique capable de prendre en compte l'encastrement de l'économie dans le monde social. Car si l'on conçoit l'activité économique comme complètement détachée des règles et des normes sociales, culturelles et politiques qui forment l'environnement institutionnel des entreprises, la critique, qui s'appuie sur des valeurs socialement construites pour dénoncer ce qui au sein des activités des entreprises s'écarte de ces valeurs, ne peut alors nullement influencer l'élaboration et la mise en œuvre des stratégies des entreprises.

En se donnant pour ambition d'expliquer la manière dont les choix sociaux sont façonnés, modérés et canalisés par l'environnement institutionnel (Hoffman, 1999), le néo-institutionnalisme offre un cadre général pertinent pour l'analyse de l'évolution de la critique et des stratégies des entreprises. Au sein de ce courant, la notion de champ organisationnel joue un rôle central et permet de conceptualiser la relation entre les agents (individus ou organisations) et leur environnement institutionnel. Si les premiers travaux néo-institutionnels ont éludé la question du conflit au sein du champ organisationnel, les différents infléchissements de ce courant ont conduit à renouer avec la vision bourdieusienne des champs, conçus comme des systèmes structurés de positions sociales où des luttes ont lieu autour des ressources, des enjeux et des accès.

2.1.1 De l'intérêt du cadre d'analyse néo-institutionnel

Dans *Essai sur le don*, Mauss (1950) décrit l'échange au sein des sociétés archaïques (sous forme de dons et de contre-dons) comme un « phénomène social total » où les aspects économique, religieux, juridique, etc. sont complètement enchevêtrés. Par la suite, Polanyi (1983) développe l'idée qu'au sein des sociétés précapitalistes, les phénomènes économiques

(production et circulation des biens et services) sont encastrés (*embedded*) dans des règles sociales, culturelles et politiques²¹. La notion d'encastrement va alors s'imposer comme une notion centrale au sein de la Nouvelle Sociologie Économique (Steiner, 2002). Cette nouvelle approche s'oppose à la fois à la conception sous-socialisée (*undersocialized*) de l'Homme, qui représente l'agent économique « comme monade égoïste enfermée dans la poursuite étroite de son intérêt » et comme « acteur atomisé prenant des décisions en dehors de toute contrainte sociale » (Bourdieu, 2000 : 242), conception dominante dans l'économie classique et renouvelée par le néo-institutionnalisme économique (e.g. Williamson, 1975 ; 1985), ainsi qu'à la conception sur-socialisée (*oversocialized*) de l'Homme (Wrong, 1961) qui caractérise un certain courant sociologique né à la suite de Parsons (1937) et qui suppose que les agents sont si « sensibles à l'opinion des autres qu'ils se soumettent automatiquement aux normes et valeurs communément admises de comportement intériorisées par socialisation » (Granovetter, 1985 : 281). Pour Granovetter (1992 : 4), le programme de recherche de la Nouvelle Sociologie Économique doit reposer sur trois hypothèses sociologiques classiques :

(1) the pursuit of economic goals is normally accompanied by that of such non-economic ones as sociability, approval, status and power; (2) economic action (like all action) is socially situated, and cannot be explained by individual motives alone; it is embedded in ongoing networks of personal relations rather than carried out by atomized actors (for an earlier programmatic statement see Granovetter, 1985); (3) economic institutions (like all institutions) do not arise automatically in some form made inevitable by external circumstances, but are “socially constructed” (Berger and Luckmann, 1966).

²¹ Dans la préface de l'édition française de *La grande transformation*, Dumont souligne que dans les sociétés précapitalistes, « ce que nous appelons phénomènes économiques n'est pas distingué des autres phénomènes sociaux, n'est pas érigé en un monde distinct, en un système, mais se trouve dispersé et étroitement imbriqué (*embedded*) dans le tissu social » (1983 : VII).

Prenant racine dans le vieil institutionnalisme (e.g. Selznick, 1949, 1957) tout en divergeant fortement de cette tradition, le néo-institutionnalisme en théorie des organisations²² « comprend à la fois un rejet du modèle de l'acteur rationnel, un intérêt pour les institutions comme variables indépendantes, un déplacement vers des explications culturelles et cognitives et un attrait pour les propriétés d'unités d'analyse supra-individuelles qui ne peuvent être réduites à des agrégations ou aux conséquences directes d'attributs ou de mobiles individuels » (DiMaggio et Powell, 1991 : 8). De manière sommaire, le néo-institutionnalisme sociologique²³ pose la question de savoir « comment les choix sociaux sont façonnés, modérés et canalisés par l'environnement institutionnel » (Hoffman, 1999 : 351).

Décrit comme « des conceptions sociales largement partagées qui définissent les formes et les comportements organisationnels appropriés » (Tolbert, 1985 : 2), l'environnement institutionnel²⁴ exerce diverses pressions sur les organisations qui les poussent à se conformer aux règles et aux exigences sociales afin de bénéficier du soutien et de la légitimité nécessaires à leur maintien et à leur développement (Garud et al, 2007 : 958). Ces pressions sont liées aux trois aspects des institutions (nommés aussi piliers) définis par Scott (2001) : l'aspect réglementaire, normatif et cognitif. Dans leur aspect réglementaire, elles prennent la forme de lois et de règles explicites imposées par des mécanismes coercitifs et de sanction.

²² Pour une discussion des différentes formes prises par l'institutionnalisme au sein des sciences sociales et de la distinction entre "vieil" (*old*) et "néo" (*new*) institutionnalisme, voir par exemple DiMaggio et Powell (1991), Jessop (2000) et Greenwood et al. (2008).

²³ Nous utilisons le terme de « néo-institutionnalisme sociologique » pour traduire celui de « *new institutionalism in organization analysis* » tel qu'il a été proposé par Bensedrine et Demil (1997) et repris ensuite par plusieurs auteurs (e.g. Huault, 2004 ; Leca, 2006).

²⁴ Selon Greenwood et ses co-auteurs (2008 : 5), le concept d'environnement institutionnel recouvre deux idées différentes : l'environnement comme ensemble d'influences symboliques/culturelles (tel que défini par Tolbert dans le passage précité) et comme cadre réglementaire établi par l'État (e.g. Scott et Meyer, 1983). Mais pour eux, cette seconde approche demeure incomplète si elle n'intègre pas la manière avec laquelle le cadre réglementaire incarne, légifère ou diffuse les normes et les valeurs sociales qui façonnent les comportements organisationnels.

Les standards, normes, chartes, codes de bonne conduite, etc. développés par les organismes de normalisation, les associations professionnelles, les cabinets de conseil, etc. et qui formalisent les pratiques professionnelles générales ou spécifiques à un secteur représentent l'aspect normatif des pressions institutionnelles. Enfin, l'aspect cognitif englobe les croyances et modèles d'action partagés par les individus et les organisations au sein d'un même environnement institutionnel et qui permettent de donner du sens à la réalité.

Cependant, en focalisant l'attention sur les pressions qu'exerce l'environnement institutionnel sur les organisations, les premiers travaux néo-institutionnels ont développé une conception déterministe du rôle des institutions qui met l'accent sur les processus d'homogénéisation des structures et des comportements organisationnels sous l'effet des phénomènes de structuration (notamment à travers la notion d'« isomorphisme institutionnel » largement reprise à la suite de DiMaggio et Powell [1983]). Ce qui a conduit à la diffusion d'une idée déformée de la théorie néo-institutionnelle conçue comme une théorie de la stabilité et de l'inertie (Hoffman, 1999 : 351). Le changement institutionnel était alors compris comme un pur processus d'adaptation par lequel les agents se conforment aux forces impersonnelles de la société, des institutions et des champs organisationnels, sans que l'émergence, la diffusion et la dominance de ces forces, qui jouent le rôle de variables explicatives, soient elles-mêmes expliquées (Castel et Friedberg, 2010 : 311).

Les biais initiaux qui ont caractérisé les premiers travaux néo-institutionnels ont fait l'objet de plusieurs critiques conduisant à l'exploration de nouvelles voies au sein de ce courant. Ainsi, en soulignant le peu d'attention accordée dans ces travaux à la capacité des organisations à agir sur leur environnement, Oliver (1991) soutient que face aux pressions institutionnelles, celles-ci disposent, dans la pratique, d'un éventail de réponses stratégiques qui vont au-delà de la conformité passive pour permettre, dans certains cas, la manipulation proactive de l'environnement institutionnel. Mettant en avant la multiplicité des « logiques

institutionnelles » qui caractérisent l'environnement, Friedland et Alford (1991) soulignent, pour leur part, que les organisations exploitent les tensions et les contradictions qui existent entre ces différentes logiques pour créer des opportunités d'action stratégiques (par exemple en choisissant de minimiser certaines pressions environnementales ou en faisant jouer certaines contre d'autres). Mais c'est certainement les travaux sur l'« entrepreneuriat institutionnel » qui ont le plus contribué à l'introduction (ou à la réintroduction) du rôle de l'agence et de l'action stratégique des acteurs dans le changement institutionnel. Afin d'appréhender ces différents infléchissements théoriques (que nous examinerons en détail plus loin), nous aborderons d'abord la notion de « champ organisationnel », dont l'évolution conceptuelle est, en partie, à l'origine de ces infléchissements.

2.1.2 L'évolution de la notion de champ organisationnel au sein du néo-institutionnalisme

C'est à Lewin (1943) que nous devons l'introduction dans les sciences sociales de la notion de « champ » (voir Kauffmann [1968]). Mais c'est Bourdieu qui en popularisa l'usage en la mettant au centre de sa sociologie. Pour lui, l'espace social, c'est-à-dire l'espace des positions distinctes, extérieures les unes aux autres et définies les unes par rapport aux autres, est constitué d'un ensemble de champs (économique, culturel, artistique, religieux, etc.) relativement autonomes et ayant leurs propres lois de fonctionnement (Bourdieu, 1980a ; 1989 ; 1994). Le champ peut être défini comme un système de relations objectives, qui peuvent être d'alliance et/ou de conflit, de concurrence et/ou de coopération, entre des positions différenciées, socialement définies et instituées, et largement indépendantes de l'existence physique des agents qui les occupent (Accardo, 1997).

La structure du champ, c'est-à-dire le rapport des forces qui le caractérise, résulte de l'action des agents qui le constituent. Ces agents exercent des effets potentiels variables dans leur

intensité et leur direction en fonction du *volume* et de la *structure* du capital spécifique qu'ils détiennent sous ses différentes espèces : capital économique, capital culturel, capital social et capital symbolique (Bourdieu, 2000). Le capital économique est constitué par les biens matériels et financiers détenus par un agent ou accessibles par l'intermédiaire des institutions financières (banques, fonds d'investissement, sociétés de capital-risque, etc.). Le capital culturel est formé, dans le cas des individus par les dispositions intellectuelles acquises au contact des différentes structures sociales (famille, école, entreprise, etc.), et par l'ensemble des ressources scientifiques, techniques et organisationnelles susceptibles d'être mises en œuvre dans la conception, la production et la commercialisation des produits dans le cas des entreprises. « Le capital social²⁵ est l'ensemble des ressources actuelles ou potentielles qui sont liées à la possession d'un réseau durable de relations plus ou moins institutionnalisées d'interconnaissance et d'inter-reconnaissance » (Bourdieu, 1980b : 2). Son volume dépend de l'étendue du réseau des liaisons qu'un agent peut effectivement mobiliser et du volume du capital (économique, culturel ou symbolique) possédé en propre par chacun de ceux auxquels il est lié. Enfin, le capital symbolique désigne toute forme de capital (économique, culturel ou social) qui procure une valeur symbolique distinctive (comme l'image de marque, la fidélité à la marque, etc.).

La distribution inégale des différentes espèces de capital crée des rapports de domination entre les agents les mieux pourvus en capital et ceux qui en sont les moins bien pourvus. Le champ est alors un lieu de lutte permanente entre ceux qui veulent maintenir sa structure en

²⁵ La notion de capital social telle que définie par Bourdieu (1980b) se distingue des définitions qui ont été avancées par la suite dans la sociologie américaine (e.g. Coleman, 1988 ; Putnam, 1995) « en ce qu'elle prend en compte non seulement le réseau des relations, caractérisé dans son étendue et sa viabilité, mais aussi le volume du capital de différentes espèces qu'il permet de mobiliser par procuration (et, du même coup, les profits divers qu'il peut procurer : promotions professionnelles, participation à des projets, accès à des décisions importantes, occasions d'investissements financiers ou autres) » (Bourdieu, 2000 : 237). Pour une discussion des différentes conceptions du capital social, voir par exemple Baret et Maciel (2004).

sauvegardant ou en améliorant leur position et ceux qui veulent la subvertir en créant les conditions qui dévalorisent le capital des autres agents et qui valorisent le leur.

De nombreux auteurs se sont appuyé sur les travaux de Bourdieu pour conceptualiser la relation entre les agents (individus ou organisations) et leur environnement institutionnel (e.g. DiMaggio et Powell, 1991 ; Hirsch et Lounsbury, 1997 ; Oakes et al., 1998). La notion de champ organisationnel²⁶ s'est ainsi imposée comme l'unité d'analyse de la théorie néo-institutionnelle. Le champ organisationnel opère à un niveau intermédiaire entre les organisations et les institutions (Rao et al., 2000). Il est constitué par les agences réglementaires, les associations professionnelles, les organisations non-gouvernementales, les fournisseurs, les consommateurs et l'ensemble des organisations qui produisent des biens et des services similaires (DiMaggio et Powell, 1983 ; Rao et al., 2000). Ces agents prennent part à un système commun de signification et interagissent plus fréquemment et plus décisivement entre eux qu'avec les autres agents en dehors du champ (Scott, 2001 : 84). L'intérêt du champ organisationnel comme unité d'analyse est qu'il permet de dépasser l'approche en termes d'écologie des populations (Hannan et Freeman, 1977) qui ne s'intéresse qu'aux entreprises concurrentes dans un même secteur, pour rendre compte des interactions entre l'ensemble des parties prenantes, c'est-à-dire « tous les individus et éléments constitutifs qui contribuent de façon volontaire ou non à la capacité de la firme à créer de la valeur, qui en sont les principaux bénéficiaires et/ou en supportent les risques » (Post et al., 2002 : 8).

L'idée qui prévaut au sein du « néo-institutionnalisme courant » (*current new institutionalism*)²⁷ (Zucker, 1988 ; Hoffman et Ventresca, 2002) est qu'un champ

²⁶ Comme le signalent Lawrence et ses co-auteurs (1999 : 2), au moins trois termes sont utilisés dans la littérature de manière interchangeable : champ organisationnel (e.g. DiMaggio et Powell, 1983), champ inter-organisationnel (e.g. Leblebici et al., 1991) et champ institutionnel (Scott, 1995[2001]). C'est le terme de champ organisationnel qui s'est "institutionnalisé" au sein de la communauté académique.

²⁷ Traduction proposée par Leca (2006).

organisationnel se structure autour d'un marché et/ou d'une technologie spécifiques. Par exemple, dans leurs travaux, Leblebici, Salancik, Copay et King (1991) s'étaient intéressés au champ de l'industrie radiophonique américaine et Hybels, Ryan et Barley (1994) avaient choisi le champ des biotechnologies aux États-Unis comme terrain de recherche. Dans cette conception, le champ organisationnel, ainsi structuré autour d'une technologie et/ou d'un marché spécifiques, détermine les agents qui y prennent part et leurs rôles ; il est conçu comme un donné objectif et subi par les agents.

Dans une « approche néo-institutionnelle étendue » (*extended new institutionalism*)²⁸ (Zucker, 1988 ; Hoffman et Ventresca, 2002) visant à dépasser cette critique, Hoffman suggère qu'un champ organisationnel se forme autour d'enjeux spécifiques et communs à plusieurs organisations dont les objectifs ne sont pas forcément compatibles.

(...) I suggest that a field is formed around the issues that become important to the interests and objectives of a specific collective of organizations. Issues define what the field is, making links that may not have previously been present. Organizations can make claims about being or not being part of the field, but their membership is defined through social interaction patterns (Hoffman, 1999: 352).

L'évolution ou la création d'un champ organisationnel peut présenter, pour une organisation donnée, un ensemble d'enjeux. « Les champs organisationnels émergent lorsque plusieurs organisations prennent conscience qu'elles font face à des enjeux communs. Ils ne constituent pas des structures objectivées et prédéterminées mais plutôt des processus de construction sociale et de création du sens autour de la négociation d'un certain ordre social » (Hardy et Phillips, 1998 : 218). Cependant, l'émergence d'enjeux communs ne signifie pas l'existence d'une perception commune de ces enjeux. Par exemple, si la lutte contre le VIH/SIDA est un enjeu commun pour les entreprises pharmaceutiques, les associations de patients, les

²⁸ Greenwood et Hinings (1996 : 1023) utilisent le terme de "*neo-institutionalism*" pour qualifier cette nouvelle approche qui, à la suite de Scott (1994), tente de rapprocher le "*old*" et le "*new*" *institutionalism*.

professionnels de santé et les États, les représentations qu'élaborent ces agents de ce même enjeu sont complètement différentes comme le montrent Maguire, Hardy et Lawrence (2004) à propos de l'émergence du champ du VIH/SIDA au Canada.

En réintroduisant l'enjeu du champ au centre de l'analyse organisationnelle, l'approche néo-institutionnelle étendue renoue avec la théorie bourdieusienne des champs, compris comme « des systèmes structurés de positions sociales où des luttes ont lieu autour des ressources, des enjeux et des accès » (Bourdieu, 1980b cité par Maguire et al., 2004 : 658)²⁹. Cette nouvelle approche (ou approche renouvelée) conçoit alors le processus de structuration du champ organisationnel comme une « guerre institutionnelle » (White, 1992) dont l'objectif est la définition et la légitimation de l'enjeu du champ. Ainsi, lorsqu'un nouvel enjeu émerge, certains agents vont essayer de minimiser son importance alors que d'autres vont tenter de cristalliser la formation du champ autour de lui. Un exemple de cette lutte autour de l'enjeu du champ organisationnel est donné par Levy et Egan (2003) qui montrent le travail très actif des grandes entreprises automobiles et pétrolières aux États-Unis et en Europe visant à minimiser l'enjeu des gaz à effet de serre et leurs conséquences sur le réchauffement climatique, tout en focalisant l'attention sur les enjeux économiques et de sécurité énergétiques liés à l'exploitation des énergies fossiles, alors même que la majorité des climatologues, soutenus par les associations écologistes, mettaient en garde contre les périls du réchauffements climatique.

²⁹ À propos de l'importance des enjeux qui définissent le champ, Bourdieu écrit :

Un champ, s'agirait-il du champ scientifique, se définit entre autres choses en définissant des enjeux et des intérêts spécifiques, qui sont irréductibles aux enjeux et aux intérêts propres à d'autres champs (on ne pourra pas faire courir un philosophe avec des enjeux de géographes) et qui ne sont pas perçus de quelqu'un qui n'a pas été construit pour entrer dans ce champ (chaque catégorie d'intérêts implique l'indifférence à d'autres intérêts, d'autres investissements, ainsi voués à être perçus comme absurdes, insensés, ou sublimes, désintéressés). Pour qu'un champ marche, il faut qu'il y ait des enjeux et des gens prêts à jouer le jeu, dotés de l'habitus impliquant la connaissance et la reconnaissance des lois immanentes du jeu, des enjeux, etc. (Bourdieu, 1984 : 113-114).

2.2 Domination et contestation au sein du champ organisationnel

Analyser les rapports de pouvoir qui se mettent en place au sein du champ organisationnel nécessite le dépassement des conceptions classiques qui n'envisagent la domination que comme une relation asymétrique et statique entre un groupe dominant et un groupe subordonné. L'approche néo-gramscienne permet un tel dépassement en concevant le champ organisationnel comme un système dynamique et complexe de forces opérant à différents niveaux. Elle rend alors compte de la stabilité relative et toujours contingente du champ qui repose sur l'alignement spécifique de dispositifs matériels, organisationnels et discursifs. Dans ce modèle, la société civile joue un rôle central, à la fois comme instrument de domination et comme source de contestation.

2.2.1 L'approche néo-gramscienne : une nouvelle conception de la domination au sein du champ organisationnel

À partir du début des années 1990, plusieurs auteurs se sont appuyés sur les travaux d'Antonio Gramsci³⁰ afin d'appréhender les phénomènes politiques à l'œuvre dans le processus de structuration des champs organisationnels (e.g. Gill, 1995 ; Mumby, 1997 ; Clemens et Cook, 1999 ; Levy et Egan, 2003 ; Levy et Scully, 2007 ; Levy, 2008). L'intérêt de la communauté académique pour les écrits de Gramsci remonte à la fin des années 1960 en particulier au sein de la *Critical Theory* et des *Cultural Studies*. Au sein du courant néo-institutionnel, le retour aux écrits de Gramsci et le développement de sa pensée politique s'inscrit dans la perspective d'un dépassement de la conception dominante du pouvoir comme un exercice de la contrainte par une petite élite, au profit d'une approche plus complexe qui introduit la dimension idéologique et culturelle de la domination.

³⁰ Antonio Gramsci (1891-1937) est un journaliste, écrivain, théoricien politique et activiste italien. Membre fondateur du Parti Communiste Italien, il fut emprisonné sous le régime fasciste de 1926 à 1934.

Au centre de ce qu'il est devenu courant d'appeler l'approche néo-gramscienne, se trouve la notion d'hégémonie. Rejetant la vision déterministe qui caractérise les interprétations marxistes de la relation entre la structure économique et les idées qu'une société produit à un moment donné (institutions politiques, lois, religion, philosophie, morale, etc.)³¹, Gramsci conçoit la société comme un système dynamique et complexe de forces opérant à différents niveaux (Levy, 2008). Il considère alors que la stabilité relative et toujours contingente de ce système à une période historique particulière ne peut reposer uniquement sur le pouvoir coercitif de l'État ni sur le contrôle de l'activité économique par une petite élite, mais nécessite l'adhésion de la société civile qui assure sa légitimité. La notion de société civile telle que s'y réfère Gramsci dans le contexte historique des années 1930 renvoie principalement aux structures d'organisation de la classe ouvrières, c'est-à-dire aux différentes formes de syndicalisme ouvrier nées en Europe à la fin du XIX^{ème} siècle (Cox, 1995). Elle est généralement comprise aujourd'hui comme l'ensemble des groupes d'action indépendants de l'État et des entreprises comme les Organisations Non-Gouvernementales (ONG), les associations de patients, de défenses des consommateurs, etc.

Gramsci désigne sous le nom de « bloc historique » l'ensemble des institutions, relations sociales et idéologies qui produisent et reproduisent l'hégémonie du groupe dominant (Levy et Scully, 2007). Le maintien du système hégémonique implique le consentement des groupes subordonnés aux valeurs et aux intérêts du groupe dominant conçus comme étant ceux de

³¹ Dans la préface de la *Critique de l'économie politique*, Marx résume cette relation en ces termes :

Le résultat général auquel j'arrivai et qui, une fois acquis, servit de fil conducteur à mes études, peut brièvement se formuler ainsi : dans la production sociale de leur existence, les hommes entrent en des rapports déterminés, nécessaires, indépendants de leur volonté, rapports de production qui correspondent à un degré de développement déterminé de leurs forces productives matérielles. L'ensemble de ces rapports forment la structure économique de la société, la fondation réelle sur laquelle s'élève un édifice juridique et politique, et à quoi répondent des formes déterminées de la conscience sociale. Le mode de production de la vie matérielle domine en général le développement de la vie sociale, politique et intellectuelle (Marx, [1867] 1963 : 212).

l'ensemble de la société (c'est-à-dire comme un bien commun pour reprendre les termes de Boltanski et Thévenot (1991)). Gramsci écrit à ce propos :

(...) the development and expansion of the [dominant] group are conceived of, and presented, as being the motor force of a universal expansion. (...) In other words, the dominant group is coordinated concretely with the general interests of the subordinate groups, and the life of the State is conceived of as a continuous process of formation and superseding of unstable equilibria between the interests of the fundamental groups and those of the subordinate groups – equilibria in which the interests of the dominant group prevail, but only up to a certain point (Gramsci, 1971: 181-182 cited by Levy and Egan, 2003: 806-807).

Le bloc historique présente deux dimensions étroitement liées : la première a trait à la structure organisationnelle du système, c'est-à-dire aux alliances et aux relations hiérarchiques entre les différents acteurs, la seconde concerne l'alignement spécifique des dispositifs matériels, organisationnels et discursifs qui stabilisent et reproduisent les rapports de production, de création du sens et de pouvoir (Levy, 2008). Le rôle des dispositifs discursifs dans le maintien de l'hégémonie du groupe dominant a particulièrement été mis en avant dans les travaux néo-institutionnels (e.g. Laclau and Mouffe 1985 ; Mumby 1997). Ainsi, Levy et Scully considèrent que « l'hégémonie implique l'articulation du discours en une idéologie cohérente et en un ensemble d'institutions qui projettent le leadership moral et intellectuel des élites dominantes » (2007 : 7). L'idéologie n'est pas entendue ici au sens marxien d'une « fausse conscience » mais comme « un tout organique et relationnel, incarné dans des institutions et des appareils qui unissent ensemble un bloc historique autour d'un certain nombre de principes de base articulatoires » (Laclau and Mouffe, 1985 : 67).

Cependant, l'hégémonie du groupe dominant est constamment remise en cause puisqu'elle repose sur un consensus provisoire et contingent qui nécessite l'adhésion d'un grand nombre de groupes sociaux à une idéologie partielle et fragmentée (Gramsci, 1971 : 327 ; Mumby,

1997 : 344) dont les dispositifs matériels, organisationnels et discursifs, bien que s'efforçant continuellement de paraître cohérents, renferment toujours des contradictions internes. Par exemple, comme la crise financière de 2008 a pu le démontrer, même aux États-Unis, où un large consensus social existe autour des idées néo-libérales, les institutions les plus attachées à cette idéologie, comme la Réserve Fédérale Américaine (Fed) et les grandes banques d'affaires internationales, n'ont pas hésité à appeler l'État fédéral à intervenir pour sauver les banques privées en difficulté et cela en flagrante contradiction avec la doctrine dominante qui prône le désengagement total de l'État de la sphère économique.

Comme nous l'avons déjà souligné avec Boltanski (2009), l'adhésion aux institutions implique en même temps la possibilité de douter et de basculer constamment entre ces deux positions, ce qui fonde la possibilité de la critique. De ce fait, et à moins que l'idée hégélienne d'une « Fin de l'Histoire » qui engendrerait un consensus universel mettant fin à tous les conflits idéologiques s'avère fondée (voir par exemple Fukuyama, 1992³²), on ne peut, jusqu'à présent, que constater la persistance d'idéologies concurrentes au sein de toutes les sociétés et à différents moments de l'Histoire. La persistance de ces idéologies ouvre aux groupes subordonnés la possibilité d'agir en vue de transformer le rapport des forces et de résister à l'hégémonie du groupe dominant. Le rôle de la société civile est particulièrement important dans ce cas, puisque, comme l'écrit Cox :

Civil society, in Gramsci's thinking, is the realm in which the existing social order is grounded; and it can also be the realm in which a new social order can be founded. (...) [It] is both shaper and shaped, an agent of stabilization and reproduction, and a potential agent of transformation (Cox, 1999: 4-5).

La notion d'hégémonie chez Gramsci doit alors être appréhendée d'une manière dialectique qui met en évidence la relation complexe entre domination et contestation.

³² Malgré une autocritique récente.

2.2.2 Le rôle de la société civile : entre manipulation et contestation

L'approche néo-gramscienne s'avère particulièrement utile pour comprendre l'émergence d'un ordre mondial, qualifié indifféremment de « bloc historique néo-libéral » (Cahill, 2008) ou d'« hégémonie capitaliste transnationale » (Carroll et Carson, 2003 : 29), reposant sur la coordination de structures économiques (firmes transnationales, banques d'affaires, cabinets de conseil, etc.) et d'institutions politiques (OMC, OCDE, FMI, Banque mondiale, etc.) et académiques (écoles de commerce, instituts de recherche, etc.) qui produisent un discours permettant la diffusion d'une idéologie néo-libérale et consumériste au niveau de toutes les sphères sociales (économique, politique, culturelle, etc.). Ce discours « met l'accent sur l'efficacité, le bien-être et le libre échange ainsi que sur la réalisation de soi à travers le processus de la consommation » (Gill, 1995 : 401). Au centre de ce bloc historique se trouve une « classe managériale transnationale » (Levy, 2008 : 953) qui, en dépit de rivalités internes, œuvre activement pour maintenir son hégémonie.

Various institutions have performed the function of articulating strategies in this common concern: the Trilateral Commission, the OECD, the IMF, and the World Bank all serve as foci for generating the policy consensus for the maintenance and defense of the system. (...) Prestigious business schools and international management training programs socialize new entrants to the values, lifestyles, language (in the sense of shared concepts, usages, and symbols), and business practices of the class (Cox, 1987: 359).

Aux côtés des *business schools*, la presse économique et les cabinets de conseil en management jouent un rôle crucial dans la création d'une identité, d'une compréhension, d'intérêts et de pratiques communs à cette nouvelle classe (Morgan, 2001 : 125). Les décideurs politiques participent aussi à la promotion d'un discours qui exalte la compétitivité nationale et territoriale légitimant ainsi l'adoption de mesures attractives pour les entreprises comme celles qui visent à augmenter la flexibilité du travail et à réduire son coût. Ainsi que le

souligne Gill, la conjonction de la puissance structurelle du capital et de ce discours néo-libéral et consumériste a conduit à l'intensification du processus de marchandisation du travail, de la nature ainsi que d'autres aspects de la vie quotidienne :

Commercialisation has configured more aspects of family life, religious practice, leisure pursuits, and aspects of nature. Indeed, processes of commodification have progressively encompassed aspects of life that had been viewed as inalienable. Increasingly, patent rights over human genes and tissue, plants, seeds, and animal hybrids are obtained routinely by pharmaceutical and agricultural corporations, including the DNA of "endangered peoples" (that is, aboriginal or native peoples). These private "intellectual" property rights are being internationalised and extended into the legal regimes of the world through the new World Trade Organisation (Gill, 1995: 409).

En retour, l'essor de ce bloc néo-libéral a suscité un mouvement de résistance de la part de plusieurs acteurs de la société civile qui, loin de se réduire à des actions sporadiques et conjoncturelles, a au fur et à mesure adopté une véritable stratégie contre-hégémonique coordonnée à l'échelle internationale. Au cœur de ce mouvement se trouvent des Organisations Non-Gouvernementales Internationales (ONGI) comme Greenpeace, Transparency International, Human Rights Watch, ou encore Max Havelaar, qui ne se contentent plus de dénoncer les dérives du système capitaliste mondial mais proposent des modèles économiques et sociaux alternatifs plus respectueux de l'Homme et de l'environnement. Ces ONGI tentent d'influencer les décisions stratégiques des entreprises en agissant directement sur les consommateurs pour les inciter à boycotter les entreprises qui adoptent des pratiques socialement irresponsables (e.g. travail des enfants, non respect des droits des travailleurs) et les produits jugés dangereux pour la santé (comme les OGM), non respectueux de l'environnement (comme les emballages contenant du bisphénol A) ou issus de l'exploitation intensive de ressources naturelles rares, non renouvelables, menacées de disparition ou issues de zones de conflits (e.g. ivoire, fourrures d'animaux sauvages, ambre,

« diamants de sang »). L'on peut citer comme exemples de succès des ONGI dans ce domaine, l'adoption par plusieurs grandes marques de l'habillement (e.g. Nike, Gap, H&M, Adidas) d'un code de bonne conduite en réponse aux campagnes « anti-sweatshop » qui ont considérablement terni leur image, ou encore l'élaboration par plusieurs acteurs de la filière bois de règles de gestion strictes en matière d'exploitation forestière qui incluent des exigences sociales et environnementales élevées³³ afin de répondre aux critiques sur l'accélération de la déforestation, la dégradation de l'environnement et l'exclusion économique des populations autochtones consécutives à l'exploitation intensive des forêts.

Le lobbying envers les décideurs politiques afin de faire adopter des mesures réglementaires contraignantes qui sanctionnent certaines pratiques des entreprises et les incitent à en adopter d'autres constitue l'autre levier d'action des ONGI sur les stratégies des entreprises. La signature par 194 états du protocole de Kyoto visant à réduire les émissions de gaz à effet de serre, l'adoption du règlement européen REACH (*Registration, Evaluation, and Authorisation of Chemicals*) pour un contrôle plus strict des produits chimiques ou encore l'instauration de moratoires internationaux sur l'exploitation de l'acajou, la chasse aux phoques et la pêche à la baleine constituent autant d'exemples du succès des ONGI dans leurs actions visant à changer l'environnement réglementaire des entreprises afin de les inciter à adopter des stratégies et des pratiques socialement responsables.

Cette vision de l'action de la société civile sur le bloc historique, qualifiée d'ascendante (*bottom-up*) par Cox (1995), doit néanmoins être confrontée à la vision descendante (*top-down*), toujours selon l'expression de Cox, qui conçoit la société civile comme l'instrument le plus efficace pour le maintien et l'expansion de l'hégémonie du bloc historique. Plusieurs travaux empiriques, concernant notamment les ONGI opérant dans le domaine de l'aide

³³ Notamment à travers la création de labels comme le *Forest Stewardship Council (FSC)*.

humanitaire et du développement (e.g. Salm, 1999 ; Ulvila et Hossain, 2002), ont montré que les bailleurs de fonds publics et privés exercent une influence considérable sur les décisions de ces ONGI dont les actions servent en priorité l'agenda politique et économique des donateurs au détriment parfois des intérêts des populations locales, ce qui a conduit Tvedt à qualifier le système international d'aide au développement de « courroie de transmission du discours occidental dominant sur les notions de développement » (2004 : 140). D'autres ONGI jouent un rôle plus actif dans la reproduction de l'hégémonie néo-libérale en s'intégrant pleinement aux groupes d'influence politiques transnationaux (comme la Chambre de Commerce Internationale, la Commission Trilatérale ou encore le *World Business Council for Sustainable Development*), lorsqu'elles n'en constituent pas tout simplement des émanations sans liens apparents³⁴. Ainsi Carroll et Carson (2003) montrent que ces groupes d'influence ont réussi à coopter plusieurs membres influents au sein de grandes ONGI qui jouent aujourd'hui un rôle important dans la diffusion de l'idéologie néo-libérale sous-couvert de promotion des droits de l'Homme, d'aide au développement, etc.³⁵

La capacité des entreprises à récupérer la critique de la société civile et à développer des pratiques en concordance avec ses exigences tout en maintenant ses objectifs de rentabilité et de profits contribue à faire de ces mouvements critiques des partenaires stratégiques dans la diffusion de nouvelles valeurs au sein de la société (e.g. développement durable, commerce équitable), ce qui permet en retour de consolider l'idée qu'en poursuivant leurs intérêts

³⁴ Nous verrons au Chapitre 6, l'exemple de l'*International Center for a Scientific Ecology* (ICSC), une ONGI environnementale se présentant comme totalement indépendante, mais qui en fait a été créée à l'initiative de plusieurs entreprises, notamment du secteur de l'amiante et du tabac, pour diffuser des idées favorables aux industriels sur les risques sanitaires de certaines substances chimiques.

³⁵ Dans une interview accordée à TV5 Monde, Charles Pahlawan, directeur du développement de l'École de Guerre Économique (Paris) parle du rôle des ONG :

(...) nous vivons dans un monde dur, où la logique d'influence est centrale. Les gens découvrent, par exemple, avec étonnement, que des ONG sont en réalité des bras armés de grandes entreprises, mais c'est pourtant la réalité (Hérard, 2011).

économiques, les entreprises servent en définitif l'intérêt général. Cette idée centrale dans le fonctionnement du système hégémonique néo-libéral, est illustrée par Levy (2008) à travers le cas des multinationales de la filière café qui ont adopté de nouvelles pratiques afin de préserver leur hégémonie sur la chaîne de valeur globale, menacée par les critiques portant sur la paupérisation des cultivateurs des pays exportateurs, la déforestation ou encore les scandales de corruption. Il considère ainsi que :

The development of Fair Trade practices and industry codes of conduct, such as the Common Code for the Coffee Community (4C), can be interpreted as a political effort to protect the hegemonic stability of the GPN [Global Production Network] from threats to its legitimacy. Industry development and implementation of these practices has transformed some NGOs from challengers to partners, widening the hegemonic coalition. Couched within the discourse of CSR, which gained considerable discursive currency in the 1990s, the coffee industry's accommodation to pressure has enabled it to project moral and intellectual leadership and a sense of congruence between corporate goals and the general interest. This, of course, is the essence of hegemony (Levy, 2008: 954).

Un premier test empirique à l'échelle mondiale des deux modèles proposés par l'approche néo-gramscienne (*bottom-up* et *top-down*) a été réalisé par Katz (2006). Cette étude a utilisé la méthode de l'« analyse des réseaux » portant sur une matrice de liens entre 10 001 ONGI, constituant un échantillon théorique extrait à partir de la base de données de l'Union des Associations Internationales (UAI). Les résultats de cette analyse soutiennent partiellement les prédictions des deux modèles et permettent de penser que la société civile mondiale est actuellement en phase de transition et que l'infrastructure créée par le réseau des ONGI est propice au développement d'un bloc historique contre-hégémonique à condition que certaines étapes stratégiques soient franchies (Katz, 2006 : 333). Mais ces résultats permettent surtout de rappeler le caractère dialectique de la société civile dans laquelle hégémonie et contre-

hégémonie sont constamment à l'œuvre et s'influencent mutuellement. Comme le résume Katz :

Gramsci's view of civil society and hegemony is first and foremost a dialectical one. For Gramsci, civil society is *all at once* hegemonic and counter-hegemonic. (...) Hegemony and counter-hegemony are best seen as “simultaneous double movements” that reciprocally shape one another (Persaud, 2001: 49), and a change of hegemony is followed by the birth of new counter-hegemonic forces among the newly removed elites. Scholars of civil society often ignore this dialectical nature of civil society, and prefer to look only on “the bright side” (Katz, 2006: 345).

2.3 La réintroduction de l'agence au sein du néo-institutionnalisme

Si les premiers travaux néo-institutionnels se sont centrés sur l'étude de la reproduction, notamment celle des structures et des comportements organisationnels sous l'effet des pressions institutionnelles, des travaux plus récents ont essayé de prendre en compte la capacité des agents à agir sur leur environnement dans l'objectif de transformer les institutions existantes ou d'en créer de nouvelles. La notion d'entrepreneurs institutionnels (DiMaggio, 1988) a particulièrement été mobilisée au sein de ce courant permettant d'analyser le rôle de ces agents dans la diffusion de nouvelles croyances, normes et valeurs au sein des structures sociales (Rao et al., 2000). En outre, cette notion a permis de repenser le débat sur la relation agence-structure en examinant les conditions, qualifiées d'habilitantes (Battilana, 2006), sous lesquelles certains agents agissent en tant qu'entrepreneurs institutionnels. Deux catégories de conditions ont ainsi été étudiées : les conditions relatives au champ organisationnel lui-même et les conditions relatives à la position de l'entrepreneur institutionnel dans ce champ.

Mais s'il est vrai que les travaux sur l'entrepreneuriat institutionnel ont fait progresser notre compréhension des caractéristiques des positions des agents dans le champ, ils ont néanmoins, dans leur majorité, éludé la question de la création et de la structuration de ces positions. En abordant explicitement cette question, nous essayerons de montrer le rôle de l'entrepreneur institutionnel dans la construction de sa position dans le champ à travers l'ensemble des actions qu'il entreprend tout au long de son parcours professionnel et personnel. Nous aborderons ensuite la notion de travail institutionnel (Lawrence et Suddaby, 2006) qui permet de rendre compte, au sein d'un même cadre théorique, des actions intentionnelles des individus et des organisations visant à créer, maintenir et déstabiliser les institutions.

2.3.1 La notion d'entrepreneuriat institutionnel

En se focalisant sur l'étude de la reproduction, notamment celle des structures et des comportements organisationnels sous l'effet des pressions institutionnelles, les premiers travaux néo-institutionnels avaient éludé la question du rôle des agents (individus ou organisations) dans le processus de création et de transformation des institutions (Beckert, 1999 ; Battilana, 2006). En particulier, la question du changement présente pour la théorie néo-institutionnelle un grand défi. Car en se dotant des outils conceptuels et méthodologiques aptes à appréhender la conformité et l'isomorphisme, elle a en même temps élaboré une conception du changement qui laisse peu de place à l'action volontaire et stratégique des agents. Comme le souligne DiMaggio :

New institutionalism (...) provides a one-sided vision of institutional change that emphasizes taken-for-granted, nondirected, nonconflictual evolution at the expense of intentional (if boundedly rational), directive, and conflict-laden processes that define fields and set them upon trajectories that eventually appear as "natural" development to participant and observers alike (DiMaggio, 1991: 268).

À partir de la fin des années 1980, plusieurs auteurs ont fait appel à la notion d'entrepreneuriat institutionnel afin de rendre compte de la capacité des agents à agir de manière stratégique et volontaire sur leur environnement institutionnel en dépit des pressions que celui-ci exerce sur eux. S'appuyant sur les travaux d'Eisenstadt (1980), DiMaggio contribua grandement à la diffusion de cette notion en en donnant une première définition qui demeure probablement la plus citée à ce jour :

New institutions arise when organized actors with sufficient resources (*institutional entrepreneurs*) see in them an opportunity to realize interests that they value highly (DiMaggio, 1988: 14).

Les travaux sur l'entrepreneuriat institutionnel permettent ainsi d'appréhender les activités d'acteurs qui ont un fort intérêt pour des arrangements institutionnels particuliers et qui mènent l'effort d'identification des opportunités politiques, formulent les enjeux et les problèmes, et mobilisent les parties prenantes afin de créer de nouvelles institutions ou transformer les institutions existantes (DiMaggio, 1988 ; Rao et al. 2000).

L'entrepreneur institutionnel peut être une organisation (ou un groupe d'organisations) ou un individu (ou un groupe d'individus). Cependant, peu de travaux ont été consacrés au niveau individuel de l'entrepreneuriat institutionnel (Battilana, 2006 : 657)³⁶. La difficulté du néo-institutionnalisme, y compris dans sa version étendue, à appréhender le niveau individuel de l'activité entrepreneuriale semble tenir essentiellement à son enracinement sociologique qui l'amène à privilégier les effets de structure (institutions, champs organisationnels et organisations) au détriment de la capacité des individus à poursuivre intentionnellement leurs intérêts et à agir sur le monde social en changeant les règles du jeu ou la distribution des ressources (ou des cartes pour rester dans la métaphore du jeu). Car l'introduction de la notion d'entrepreneuriat institutionnel dans l'analyse organisationnelle confronte les chercheurs à un paradoxe, formulé par Holm (1995 : 389) sous le nom de "paradoxe de l'agent encastré" : « Comment les agents peuvent-ils changer les institutions si leurs actions, leurs intentions et leur rationalité sont toutes conditionnées précisément par ces institutions qu'ils veulent changer ? »³⁷. Cette question relance au sein du néo-institutionnalisme sociologique le débat classique qui traverse toutes les sciences sociales sur la relation « agence-structure ».

³⁶ D'après l'analyse de Battilana et ses co-auteurs (2009), portant sur 67 publications (articles et chapitres d'ouvrage) consacrées à l'entrepreneuriat institutionnel depuis le papier de DiMaggio (1988), 8 publications ont utilisé comme unité d'analyse le niveau individuel, 30 publications ont utilisé le niveau organisationnel et 9 autres ont combiné ces deux niveaux (ce critère étant non applicable dans 20 cas).

³⁷ Question déjà formulée en des termes proches par DiMaggio et Powell (1991 : 29) :

If institutions exert such a powerful influence over the ways in which people can formulate their desires and work to attain them, then how does institutional change occur?

Ce débat a connu récemment des développements importants grâce à une meilleure définition de ces deux notions et une conception plus dialectique et dynamique de leur relation. Ainsi, le travail d'Emirbayer et Mische a permis de « désagréger analytiquement l'agence en différents éléments constitutifs (bien qu'empiriquement liés) et de montrer la manière dont ces éléments interpénètrent avec les différentes formes de structure ». Les auteurs conçoivent ainsi l'agence humaine comme « un processus d'engagement social temporellement encadré, informé par le passé (dans son aspect "itératif" ou habituel) mais aussi orienté vers le futur (en tant que capacité "projective" à imaginer des possibilités alternatives) et vers le présent (en tant que capacité "pratique-évaluative" à contextualiser les habitudes passées et les projets futurs en fonction des contingences du moment) » (1998 : 962). La notion de structure a aussi bénéficié d'analyses plus fines après avoir été « sous-théorisée » dans l'ensemble des sciences sociales (Sewell, 1992 : 1). À partir de la critique et de la reformulation de la notion de « dualité de la structure » chez Giddens, qui considère les structures comme « à la fois le médium et le résultat des pratiques qui constituent le système social » (1981 : 27), et de celle d'« habitus » chez Bourdieu, lequel souligne qu'il s'agit d'un « système de dispositions ouvert, qui est sans cesse confronté à des expériences nouvelles et donc sans cesse affecté par elles » (1992 : 108), Sewell (1992) développe une conception de la relation entre l'agence et la structure qui, loin de s'opposer, présupposent en fait l'une l'autre et sont mutuellement constitutives. Pour lui, les structures :

(...) are constituted by mutually sustaining cultural schemas and sets of resources that empower and constrain social action and tend to be reproduced by that action. Agents are empowered by structures, both by the knowledge of cultural schemas that enables them to mobilize resources and by the access to resources that enables them to enact schemas (Sewell, 1992: 27).

Les travaux sur l'entrepreneuriat institutionnel commencent depuis peu à intégrer cette nouvelle conception de la relation agence-structure (e.g. Battilana, 2006 ; Castel et Friedberg ;

2010). L'un des moyen permettant d'exploiter ces nouveaux apports théoriques consiste à examiner les conditions, qualifiées d'« habilitantes » (Battilana, 2006 ; Battilana et al., 2009), sous lesquelles certains agents agissent en tant qu'entrepreneurs institutionnels. Ces conditions peuvent être regroupées en deux catégories : (1) les conditions relatives au champ organisationnel et (2) les conditions relatives à la position de l'entrepreneur institutionnel dans ce champ.

Plusieurs travaux ont mis en évidence l'influence des caractéristiques du champ organisationnel sur la capacité des acteurs à agir en vue de transformer les institutions existences ou d'en créer de nouvelles. Une première caractéristique soulignée dans ces travaux est la survenue de *chocs* ou de *crises* qui remettent en cause le consensus social et favorisent la recherche de solutions alternatives et l'introduction de nouvelles idées (e.g. Holm, 1995 ; Fligstein, 1997). Les chocs peuvent prendre la forme de bouleversements sociaux, de ruptures technologiques et de changements réglementaires ou de modèles concurrentiels (Greenwood et al., 2002 : 59-60). Les crises (politiques, économiques, sociales, etc.) qui augmentent l'incertitude régnant dans le monde social appellent les différents acteurs à élaborer de nouvelles représentations et de nouveaux modèles d'action afin de réduire cette incertitude. Une deuxième caractéristique identifiée par Fligstein et Mara-Drita (1996), Phillips et ses co-auteurs (2000) et Wade-Benzoni et ses co-auteurs (2002) est la survenue de *problèmes aigus et multidimensionnels* qui précipitent la crise. Ainsi, les problèmes complexes tels que les problèmes environnementaux offrent la possibilité à un grand nombre d'acteurs différents de participer à un processus de collaboration inter-organisationnelle qui favorise l'émergence d'entrepreneurs institutionnels (Phillips et al., 2000). L'existence d'*opportunités politiques* est une condition habilitante dont l'importante a été soulignée par plusieurs auteurs (e.g. Eisinger, 1973 ; McAdam, 1982 ; Rao et al., 2000). Les opportunités politiques permettent à l'entrepreneur institutionnel de minimiser, voire d'éviter, les sanctions

de l'État, d'accéder au système politique de décision et de disposer d'alliés au sein des élites (Tarrow, 1989)³⁸. Enfin, l'existence d'*arrangements institutionnels rivaux* offre la possibilité aux entrepreneurs institutionnels de s'appuyer sur certains arrangements pour appeler à reconsidérer l'aspect acquis et légitime des institutions existantes et à agir en vue de les transformer (Leblebici et al., 1991 ; Dorado, 2005). L'influence du *degré d'institutionnalisation* du champ organisationnel sur la capacité d'action des agents demeure, quant à elle, un objet de débat. Pour Greenwood et ses co-auteurs, l'existence de cadres fortement institutionnalisés (comme les associations professionnelles) « peut rendre le changement plus facile à réaliser (...). En d'autres termes, les structures collectives des communautés professionnelles, peuvent faciliter le changement parce qu'elles permettent la théorisation » (2002 : 74). À l'inverse, Fligstein (1997 : 401) affirme que « les possibilités pour l'action stratégique sont plus importantes » lorsque le champ organisationnel est peu structuré.

La position d'un agent au sein du champ organisationnel est une variable clef permettant de comprendre comment il parvient à agir en tant qu'entrepreneur institutionnel. Pour Dorado (2005), la position de l'agent dans la structure du « réseau social », qu'elle définit à la suite d'Aldrich (1999) comme l'ensemble des personnes auxquelles un agent est directement relié, conditionne sa perception du champ, et de ce fait, sa capacité à identifier les opportunités de changement. En particulier, elle considère que les « négociateurs », agents qui connectent les réseaux d'individus qui autrement seraient faiblement connectés ou ne le seraient pas du tout (Burt, 1992), ont accès à des informations et à des ressources plus importantes, ce qui leur permet d'occuper une position privilégiée pour identifier et réaliser de nouvelles combinaisons (Dorado, 2005 : 397). Maguire et ses co-auteurs (2004 : 669-670) suggèrent que l'entrepreneur institutionnel dans un champ émergent tend à être un agent auquel sa position

³⁸ Voir aussi Chapitre 3.

confère une légitimité aux yeux des différentes parties prenantes et une capacité à les relier entre elles ainsi qu'à accéder à des ressources dispersées. La position de l'agent est en ce sens conçue non seulement comme une position formelle et bureaucratique, mais comme toute identité socialement construite et légitimée dans un champ (Oakes et al., 1998). Enfin, Castel et Friedberg, montrent, à propos du groupe de réformateurs des Centres Français de Lutte Contre le Cancer, qu'ils sont ce que Jamous (1969) appelle des *marginiaux-sécants* : « acteurs à la fois centraux, parce qu'ils sont à l'intersection de plusieurs champs organisationnels ou sphères institutionnelles potentiellement interdépendants, et marginaux pour la plupart d'entre eux mais pas pour tous » (2010 : 312). La nature de leur position leur procure un savoir-faire et un capital social leur permettant de concevoir et de mener à bien le projet de changement.

2.3.2 Vers une nouvelle approche de l'entrepreneuriat institutionnel

S'il est vrai que les travaux sur l'entrepreneuriat institutionnel ont fait progresser notre compréhension des caractéristiques des positions des agents dans le champ, ils ont néanmoins, dans leur majorité, éludé la question de la création et de la structuration de ces positions, admettant implicitement qu'elles résultent d'un processus implacable et contraignant sur lequel ces agents n'ont guère d'influence. Nous considérons, pour notre part, qu'il est indispensable, afin de s'affranchir du cadre déterministe du néo-institutionnalisme courant, d'aborder explicitement la question de la création et de la structuration des positions des agents dans le champ organisationnel. Car si l'on ne peut, en général, imputer à l'entrepreneur institutionnel l'ensemble des caractéristiques du champ dans lequel se déploie son action, sa position doit quant à elle être considérée comme une position construite résultant de l'ensemble des activités qu'il entreprend tout au long de son parcours professionnel et personnel (ou dans le cas des entreprises, de l'ensemble des actions stratégiques déjà menées, en particulier des investissements visant à acquérir des ressources et des compétences

permettant de créer un avantage concurrentiel durable)³⁹. Ces activités s'inscrivent dans une stratégie, délibérée ou émergente, qui permet à l'entrepreneur institutionnel d'occuper successivement des positions favorables à la réalisation de ses objectifs ; chaque nouvelle position ouvrant ainsi de nouvelles possibilités d'action stratégique en fonction de l'évolution du champ organisationnel.

C'est précisément l'ensemble des activités de l'entrepreneur institutionnel que nous tentons de replacer dans une nouvelle approche en les considérant, non pas comme de pures réactions d'adaptation aux pressions du champ organisationnel, mais comme un travail permanent par lequel l'entrepreneur institutionnel tente de créer, dans la durée, les conditions favorables à son action. Cette approche permet ainsi de réinterpréter la structuration du champ organisationnel, notamment du point de vue de la définition des frontières et des agents qui y prennent part, comme un processus de construction incertain par lequel l'entrepreneur institutionnel cherche à créer et à occuper une position dominante dans le champ. Quatre activités sont au cœur de ce processus de construction : (1) la définition de l'enjeu du champ

³⁹ Bourdieu (2002) avait déjà mis l'accent sur le rôle des agents dans la création de la structure du champ ainsi qu'il l'a explicitement affirmé à propos du champ économique :

Les agents, c'est-à-dire, en ce cas, les entreprises, créent l'espace, c'est-à-dire le champ économique, qui n'existe que par les agents qui s'y trouvent et qui déforment l'espace à leur voisinage, lui conférant une certaine structure. Autrement dit, c'est dans la relation entre les différentes « sources de champ », c'est-à-dire entre les différentes entreprises de production, que s'engendrent le champ et les rapports de force qui le caractérisent. Plus concrètement, ce sont les agents, c'est-à-dire les entreprises, définies par le volume et la structure du capital spécifique qu'elles possèdent, qui déterminent la structure du champ qui les détermine, c'est-à-dire l'état des forces qui s'exercent sur l'ensemble des entreprises engagées dans la production de biens semblables. Les entreprises, qui exercent des effets potentiels variables dans leur intensité et leur direction, contrôlent une part du champ (part de marché) d'autant plus grande que leur capital est plus important. Quant aux consommateurs, leur comportement se réduirait entièrement à l'effet du champ s'ils n'avaient une certaine interaction avec lui (en fonction de leur inertie, tout à fait minime). Le poids (ou l'énergie) associé à un agent, qui subit le champ en même temps qu'il le structure, dépend de tous les autres points et des rapports entre tous les points, c'est-à-dire de tout l'espace (Bourdieu, 2002 : 235-236).

organisationnel, (2) la mobilisation des ressources, (3) l'utilisation de stratégies discursives et politiques et (4) la conception d'arrangements institutionnels.

À partir du travail d'Hoffman (1999), qui montre comment les changements survenus au niveau des constituants du champ organisationnel qui s'est structuré autour de l'enjeu de la responsabilité environnementale des entreprises ont conduit l'industrie chimique américaine à adopter de nouvelles institutions afin d'interpréter cet enjeu, nous suggérons que l'activité principale de l'entrepreneur institutionnel consiste justement à définir l'enjeu du champ organisationnel et à le légitimer aux yeux des différentes parties prenantes. Ce travail permet à l'entrepreneur institutionnel de délimiter ainsi un périmètre dans lequel il estime bénéficier des meilleures chances de succès pour son projet de changement au regard de la position qu'il occupera dans ce périmètre et de la valeur que ses ressources actuelles et potentielles sont susceptibles d'acquérir. Par conséquent, la définition de l'enjeu du champ organisationnel et sa légitimation revêtent pour l'entrepreneur institutionnel un caractère stratégique puisqu'elles déterminent la manière dont les problèmes seront posés, les solutions retenues et les agents inclus ou exclus du champ organisationnel. Par exemple, dans le cas de l'industrie chimique américaine, le travail de l'Agence de Protection de l'Environnement (*Environmental Protection Agency* [EPA]) et des ONG impliquées dans la protection de la Nature a permis de reformuler le problème liés à l'utilisation des produits chimiques, considéré au départ comme un simple problème technique que les entreprises sont en mesure de résoudre seules, pour le présenter en tant que problème économique, politique et social complexe dont la solution exige la prise en compte des intérêts difficilement conciliables des différentes parties prenantes (Hoffman, 1999). Grâce à ce travail de redéfinition de l'enjeu du champ organisationnel, l'EPA et les ONG environnementales sont devenues des acteurs majeurs de ce champ et ont pu participer à l'élaboration de nouvelles solutions en réponse à cet enjeu.

Comme nous l'avons déjà souligné avec Bourdieu (2002), la position d'un agent dans le champ est déterminée par le volume et la structure du capital spécifique qu'il détient. Le succès de l'entrepreneur institutionnel dépend alors, dans une large mesure, de sa capacité à mobiliser, transformer et conjuguer des ressources critiques, souvent réparties entre les différents agents du champ organisationnel, afin de créer et maintenir une position favorable à l'action. Ces ressources sont généralement classées en deux catégories : les ressources tangibles et intangibles (Battilana et al., 2009). Les ressources tangibles, comme les actifs financiers et immobiliers, permettent à l'entrepreneur institutionnel de construire des coalitions stables avec d'autres agents en rémunérant leurs contributions ou en supportant le manque à gagner pouvant résulter de certains projets de collaboration (Garud et al., 2002 ; Greenwood et Suddaby, 2006). Elles servent aussi à mener des opérations de lobbying politique (Demil et Bensédine, 2005) ou à sensibiliser l'opinion publique à travers les médias et les acteurs de la société civile. Les ressources intangibles comme le capital social et l'autorité formelle qui se rattachent à la position de l'entrepreneur institutionnel dans le champ organisationnel lui permettent de mobiliser d'autres agents autour de son projet de changement. L'entrepreneur institutionnel sert ainsi d'interface entre plusieurs agents et favorise la coordination des actions, notamment dans les champs émergents où les canaux de communication sont peu institutionnalisés (Maguire et al., 2004).

La valeur des ressources, qu'elles soient tangibles ou intangibles, varie d'un champ à l'autre et d'un moment à l'autre du processus de structuration. Bien qu'elles soient distinctes par nature, les différentes formes de ressources sont étroitement liées et peuvent, sous certaines conditions, se renforcer les unes les autres, voire se transformer les unes en les autres (Accardo, 1997). Par exemple, les ressources financières peuvent servir à mobiliser de nouveaux alliés et renforcer ainsi le capital social. Ce dernier permettra à son tour de mobiliser de nouvelles ressources financières ou d'accéder à une position hiérarchique plus

élevée. Il importe donc de bien gérer la transformation des différentes ressources en fonction de l'état du champ qui, à un moment donné, leur accorde une valeur plus ou moins élevée. Par conséquent, nous considérons les ressources pertinentes pour l'action, non seulement comme détenues, mais aussi comme acquises et construites par l'entrepreneur institutionnel tout au long de son parcours professionnel et personnel.

Par ailleurs, le processus d'entrepreneuriat institutionnel comprend une forte dimension politique (Rao et al., 2000 ; Maguire et al., 2004 ; Levy, 2008). En effet, l'entrepreneur institutionnel utilise des stratégies politiques, comme la négociation, le compromis et l'alliance, pour « développer des coalitions stables entre les différentes parties prenantes » (Maguire et al., 2004 : 671) et mobiliser les ressources nécessaires à son projet. L'utilisation de stratégies discursives, qui consistent à générer des discours et des textes visant à influencer le processus de construction des institutions, est une autre dimension essentielle du processus d'entrepreneuriat institutionnel (Rao et al., 2000 ; Greenwood et al., 2002 ; Maguire et al., 2004). Deux grandes « tâches » sont au cœur de ces stratégies discursives (Tolbert et Zucker, 1996 : 183). La première est la « spécification » des dysfonctionnements organisationnels existants, c'est-à-dire le diagnostic des échecs et la détermination des responsabilités dans ces échecs à travers la création d'un vocabulaire spécifique qui permet de mettre en exergue les contradictions dans les logiques qui sous-tendent les arrangements institutionnels existants (Suddaby et Greenwood, 2005). La seconde tâche est la « justification » du projet promu, qui amène l'entrepreneur institutionnel à délégitimer les arrangements existants et rivaux et à légitimer son propre projet aux yeux des différentes parties prenantes (Déjean et al., 2004 ; Demil et Bensédine, 2005). Il s'agit alors d'aller au-delà de la simple démonstration du succès du projet dans des contextes similaires pour en souligner « l'alignement moral » (Suchman ; 1995), ce qui suppose que, même lorsque le projet est destiné à transformer radicalement les institutions existantes, l'entrepreneur institutionnel doit éviter de le présenter

comme tel et insister sur sa compatibilité avec des valeurs sociales générales largement partagées (Lawrence et Phillips, 2004).

Enfin, une dernière dimension des activités de l'entrepreneur institutionnel visant à créer une position favorable dans le champ est représentée par le travail de conception des arrangements institutionnel formant le support réglementaire, normatif et cognitif des institutions (lois, règlements, normes, représentations partagées, etc.). En effet, en raison du haut degré d'incertitude qui caractérise les champs organisationnels durant les phases de changement et d'émergence, plusieurs agents peuvent intervenir dans le processus d'interprétation des institutions en affinant, soutenant ou rejetant des arrangements rivaux (Zilber, 2002). L'entrepreneur institutionnel œuvre alors pour que les arrangements les plus favorables à la réalisation de son projet soient sélectionnés parmi les différentes alternatives possibles, puis adoptés et largement diffusés. La nature de ce travail dépend en partie du degré de maturité du champ organisationnel. Ainsi, dans les champs matures, l'entrepreneur institutionnel s'appuie sur les arrangements institutionnels existants pour implémenter le changement (Greenwood et al., 2002) alors que dans les champs émergents, il conçoit de nouveaux arrangements afin de définir les frontières, créer des canaux de communication, construire une identité commune, assigner les rôles, et plus largement expliciter les nouvelles « règles du jeu ».

2.3.3 De l'entrepreneuriat institutionnel au travail institutionnel

Si la notion d'entrepreneuriat institutionnel a permis de mettre en avant le rôle de certains agents (les entrepreneurs institutionnels) dans le processus de transformation et de création des institutions, elle a néanmoins conduit à focaliser l'attention des chercheurs sur les activités de ces derniers au détriment du travail des autres agents du champ organisationnel. Or, si l'on conçoit le champ organisationnel comme le terrain d'une « guerre institutionnelle » (White, 1992) entre des agents aux intérêts multiples déployant diverses « stratégies

institutionnelles » visant à influencer les structures au sein desquelles a lieu la lutte pour le contrôle des ressources (Lawrence, 1999), il faut prendre en compte l'ensemble des activités de ces agents vis-à-vis de leur environnement institutionnel. La notion de « travail institutionnel » proposée par Lawrence et Suddaby (2006) à la suite de DiMaggio (1988) et Oliver (1991 ; 1992) semble constituer une voie prometteuse permettant de rendre compte, au sein d'un même cadre théorique, des « actions intentionnelles des individus et des organisations qui visent à créer, maintenir et déstabiliser les institutions » (Lawrence et Suddaby, 2006 : 215). Élaborées sur la base du parallèle avec le cycle de vie des institutions tel que décrit par Scott (2001) et Tolbert et Zucker (1996), ces trois catégories de travail institutionnel (création, maintien et déstabilisation des institutions) permettent de regrouper plusieurs formes d'activités menées par des acteurs différents dans le but d'influencer l'environnement institutionnel. Le Tableau 3 propose une synthèse de ces principales formes⁴⁰ que nous allons aborder ci-après.

⁴⁰ Basé sur l'examen de plusieurs travaux empiriques, le travail de Lawrence et Suddaby ne prétend pas à l'exhaustivité mais vise à « révéler et illustrer les sédiments du travail institutionnel dans la littérature existante et ainsi tracer les contours d'un objet de recherche émergent en théorie institutionnelle » (2006 : 220).

Tableau 3 : Les principales formes de travail institutionnel

Categories of institutional work	Forms of institutional work	Definition
Creating institutions	<p>Advocacy</p> <p>Defining</p> <p>Vesting</p> <p>Constructing identities</p> <p>Changing normative associations</p> <p>Constructing normative networks</p> <p>Mimicry</p> <p>Theorizing</p> <p>Educating</p>	<p>The mobilization of political and regulatory support through direct and deliberate techniques of social persuasion</p> <p>The construction of rule systems that confer status or identity, define boundaries of membership or create status hierarchies within a field</p> <p>The creation of rule structures that confer property rights</p> <p>Defining the relationship between an actor and the field in which that actor operates</p> <p>Re-making the connections between sets of practices and the moral and cultural foundations for those practices</p> <p>Constructing of interorganizational connections through which practices become normatively sanctioned and which form the relevant peer group with respect to compliance, monitoring and evaluation</p> <p>Associating new practices with existing sets of taken-for-granted practices, technologies and rules in order to ease adoption</p> <p>The development and specification of abstract categories and the elaboration of chains of cause and effect</p> <p>The educating of actors in skills and knowledge necessary to support the new institution</p>
Maintaining institutions	<p>Enabling work</p> <p>Policing</p> <p>Deterring</p> <p>Valourizing and demonizing</p> <p>Mythologizing</p> <p>Embedding and routinizing</p>	<p>The creation of rules that facilitate, supplement and support institutions, such as the creation of authorizing agents or diverting resources</p> <p>Ensuring compliance through enforcement, auditing and monitoring</p> <p>Establishing coercive barriers to institutional change</p> <p>Providing for public consumption positive and negative examples that illustrates the normative foundations of an institution</p> <p>Preserving the normative underpinnings of an institution by creating and sustaining myths regarding its history</p> <p>Actively infusing the normative foundations of an institution into the participants' day to day routines and organizational practices</p>
Disrupting institutions	<p>Disconnecting sanctions/rewards</p> <p>Disassociating moral foundations</p> <p>Undermining assumptions and beliefs</p>	<p>Working through state apparatus to disconnect rewards and sanctions from some set of practices, technologies or rules</p> <p>Disassociating the practice, rule or technology from its moral foundation as appropriate within a specific cultural context</p> <p>Decreasing the perceived risks of innovation and differentiation by undermining core assumptions and beliefs</p>

Source : Lawrence et Suddaby, 2006 : 221-235

La création de nouvelles institutions a fait l'objet d'un grand nombre de travaux empiriques permettant ainsi d'identifier neuf formes de travail institutionnel qu'il est possible de regrouper en trois grands groupes. Le premier groupe ("*Advocacy*", "*Defining*" and "*Vesting*") comprend les activités politiques destinées à redéfinir les règles, les droits de propriété et les barrières qui délimitent l'accès aux ressources critiques. Le deuxième groupe ("*Constructing identities*", "*Changing normative associations*" and "*Constructing normative networks*") rassemble les activités qui visent à reconfigurer le système de normes et de croyances admises. Enfin, le troisième groupe ("*Mimicry*", "*Theorizing*" and "*Educating*") inclut les activités destinées à modifier les catégories abstraites qui fondent les systèmes de représentations collectifs. Le succès de ces activités est fortement lié à la capacité des agents à établir des règles et à construire un système de récompenses et de sanctions associées à ces règles. Cette capacité dépend, dans une large mesure, de la position des agents dans le champ organisationnel. Ainsi, l'État, les agences réglementaires et les associations professionnelles jouent un rôle important dans la création de nouvelles institutions grâce à leur position centrale dans la plupart des champs sociaux. Cette capacité peut cependant être acquise *via* des processus politiques et économiques par lesquelles un agent construit et occupe une position dominante dans le champ comme nous l'avons montré à propos du travail de l'entrepreneur institutionnel.

La question du travail institutionnel mené par les agents dans l'objectif de maintenir les institutions en place a reçu une attention nettement moins importante que celle accordée à la création de nouvelles institutions (Scott, 2001 : 110). Néanmoins, cette question revêt une grande importance. Car en dépit de l'existence de mécanismes de contrôle social qui permettent une relative autoreproduction des institutions (Jepperson, 1991), ces mécanismes ne peuvent permettre, seuls, le maintien des institutions en l'absence d'un travail intentionnel et volontaire des agents dans cet objectif.

De manière synthétique, le travail de maintien des institutions comprend l'ensemble des activités qui permettent de soutenir, rétablir ou recréer les mécanismes sociaux qui assurent la conformité des institutions (Lawrence et Suddaby, 2006 : 230). Les travaux empiriques examinés par Lawrence et Suddaby (2006) ont mis en évidence six formes de travail institutionnel relevant de ces activités. Les trois premières formes ("*Enabling work*", "*Policing*" and "*Deterring*") abordent le maintien des institutions principalement à travers des activités visant à assurer l'adhésion des acteurs au système de règles. Les trois autres formes ("*Valourizing and demonizing*", "*Mythologizing*" and "*Embedding and routinizing*") mettent l'accent sur les activités qui permettent de reproduire les normes et les systèmes de croyances existants. Par ailleurs, ces travaux montrent que le maintien des institutions n'implique pas forcément la stabilité et l'absence de changement : le travail de maintien institutionnel se produit souvent comme une conséquence du changement dans l'organisation ou dans son environnement. Autrement dit, afin de maintenir les institutions, les acteurs doivent faire face à l'entrée de nouveaux membres dans l'organisation ou dans le champ organisationnel, à l'évolution du champ dans des directions nouvelles et inattendues et à des changements touchant des dimensions sociétales qui vont au-delà d'un champ organisationnel déterminé (changements culturels, démographiques, etc.). Par conséquent,

(...) actors need to develop specialized techniques by which new members are engaged and socialized, and new norms, demographic patterns and changes in the external environment incorporated into pre-existing routines and patterns. Understanding how institutions maintain themselves, thus, must focus on understanding how actors are able to effect processes of persistence and stability in the context of upheaval and change (Lawrence and Suddaby, 2006: 234).

La capacité des individus et des organisations à agir en vue de déstabiliser les institutions en place a été soulignée dans les premiers travaux institutionnels (Selznick, 1949 ; 1957) ainsi que dans des travaux plus récents sur le changement institutionnel (Holm, 1995 ; Greenwood

et Hinings, 1996 ; Greenwood et al., 2002 ; Maguire et al., 2004 ; Suddaby et Greenwood, 2005 ; Maguire et Hardy, 2009). « Le travail institutionnel visant à déstabiliser les institutions implique la critique ou l'affaiblissement des mécanismes qui amènent les agents à se conformer aux institutions » (Lawrence et Suddaby, 2006 : 235). Ce travail, qui caractérise le processus de « désinstitutionnalisation » (Oliver, 1992), conduit à l'abandon de pratiques auparavant institutionnalisées (Davis et al., 1994 ; Farjoun, 2002), non en raison de l'apparition de meilleures options, mais parce que leur légitimité et leur caractère allant-de-soi sont remis en question (Ahmadjian et Robinson, 2001).

Trois formes de travail visant à déstabiliser les institutions ont été identifiées par Lawrence et Suddaby (2006). La première (*Disconnecting sanctions/rewards*) comprend les activités des agents, qui à travers l'appareil de l'État (législatif, judiciaire, exécutif), tentent de déconnecter les récompenses ou les sanctions liées à certaines pratiques, technologies ou règles en place. La deuxième forme (*Disassociating moral foundations*) concerne les activités qui visent à dissocier ces pratiques, technologies ou règles de leurs fondements moraux. Enfin, la dernière forme de travail institutionnel (*Undermining assumptions and beliefs*) inclut les activités qui permettent d'affaiblir les hypothèses et les croyances fondamentales sur lesquelles reposent les institutions existantes.

En élargissant l'objet de l'analyse institutionnelle à l'ensemble des stratégies mises en œuvre par les différents agents afin d'influencer leur environnement, la notion de travail institutionnel ne néglige pas pour autant l'examen des relations de pouvoir et de domination au sein du champ organisationnel. En effet, toutes les formes de travail institutionnel nécessitent la mobilisation de certaines ressources dont la distribution inégale en termes de volume et de structure détermine des positions plus ou moins favorables à l'engagement dans le travail institutionnel et à sa réalisation. En outre, les contradictions inhérentes à tous les champs organisationnels et qui résultent de « l'assemblage complexe d'arrangements

institutionnels interdépendants mais souvent mutuellement incompatibles (...), génèrent continuellement des tensions et des conflits au sein et entre les systèmes sociaux » (Seo et Creed, 2002 : 225). Ces contradictions constituent un levier d'action pour les agents qui veulent opérer des changements institutionnels susceptibles de leur procurer des avantages plus importants dans le champ organisationnel. En revanche, les agents qui tirent le plus profit des arrangements institutionnels existants sont plus enclins à travailler pour maintenir ces arrangements même si, et particulièrement lorsqu'ils reconnaissent les contradictions qu'ils présentent (Lawrence et Suddaby, 2006 : 248). Cette dynamique entre travail de déstabilisation et de maintien des institutions commence à faire l'objet de quelques travaux empiriques (e.g. Maguire et Hardy, 2009 ; Hardy et Maguire, 2010) qui mettent en évidence la complexité des relations entre les agents (affrontement, négociation, compromis, alliance, etc.) et la variété des stratégies qu'ils mettent en œuvre. Il nous semble cependant important d'étendre cette analyse à la dynamique entre les trois formes de travail institutionnel (création, maintien et déstabilisation des institutions) qui se retrouvent constamment à l'œuvre au sein des champs organisationnels. L'élaboration d'un tel cadre d'analyse est un défi important pour la théorie néo-institutionnelle qui permettra de mieux comprendre l'évolution des institutions et des champs organisationnels et les multiples interactions entre les agents qui prennent part à ce processus.

Conclusion

Les développements récents du néo-institutionnalisme sociologique ont permis de renouer avec la vision bourdieusienne des champs, conçus comme des systèmes structurés de positions sociales où des luttes ont lieu autour des ressources, des enjeux et des accès (Bourdieu, 1980b). Ainsi, la stabilité relative et toujours contingente du champ doit être considérée comme le résultat provisoire de l'alignement spécifique de dispositifs matériels, organisationnels et discursifs (Levy et Egan, 1983 ; Levy et Scully, 2007). En outre, la réintroduction de l'agence au sein du néo-institutionnalisme, en particulier grâce aux notions d'entrepreneuriat et de travail institutionnels, a permis de mieux comprendre le rôle des individus et des organisations dans les processus de création, de maintien et de déstabilisation des institutions (Lawrence et Suddaby, 2006).

En abordant explicitement la question de la création et de la structuration des positions des agents dans le champ organisationnel, nous avons pu analyser les activités de l'entrepreneur institutionnel qui visent à créer et à occuper une position favorable à la réalisation de son projet de changement institutionnel. Au cœur de ces activités, la construction de l'enjeu du champ organisationnel et sa légitimation aux yeux des différentes parties prenantes revêt un caractère stratégique puisqu'elle détermine la manière dont les problèmes seront posés, les solutions retenues et les agents inclus ou exclus du champ. À travers la construction et la légitimation de l'enjeu du champ, l'entrepreneur institutionnel délimite un périmètre dans lequel il estime bénéficier des meilleures chances de succès pour son projet au regard de la valeur que ses ressources actuelles et potentielles, en particulier son capital social et culturel, sont susceptibles d'acquérir à l'intérieur de ce périmètre par rapport aux autres périmètres d'action possibles.

Par ailleurs, les travaux sur l'entrepreneuriat institutionnel ont le plus souvent centré leur analyse sur un entrepreneur institutionnel unique (que ça soit un individu ou une organisation). Cependant, dans un grand nombre de cas, le changement institutionnel constitue un processus social complexe qui implique des intérêts et des représentations extrêmement divers (Wijen et Ansari, 2007). Ce type de changement institutionnel nécessite la collaboration étroite de plusieurs acteurs capables de créer un « leadership collaboratif » (Chrislip et Larson, 1994) et de mettre en place des structures et des processus de coordination dédiés (Huxham et Vangen, 2000). La notion d'« entrepreneur institutionnel collectif » (Möllering, 2007) permet de rendre compte de ce rôle. Cette notion fait l'objet d'un intérêt croissant dans les travaux empiriques (e.g. Wijen et Ansari, 2007 ; Buhr, 2012) et constitue une réponse à l'appel lancé par plusieurs auteurs pour un dépassement de la vision héroïque de l'entrepreneur institutionnel solitaire (e.g. Lounsbury et Crumley, 2007).

Chapitre 3 : Contestation, action publique et stratégie d'entreprise

La complémentarité entre le néo-institutionnalisme et la « théorie des mouvements sociaux » (e.g. Zald et Ash, 1966 ; McAdam, 1982, 1996 ; Snow et Benford, 1988 ; Tarrow, 1988, 1994 ; McAdam et al., 1996 ; Benford et Snow, 2000) fait l'objet depuis quelques années d'un intérêt croissant de la part de la communauté académique (e.g. Davis et McAdam, 2000 ; McAdam et Scott, 2005 ; Davis et al., 2008⁴¹ ; Schneiberg et Lounsbury, 2008). La fertilisation croisée entre ces deux courants a permis d'améliorer la compréhension du rôle des mouvements sociaux dans le changement institutionnel (Rao et al., 2000 ; Leca et al., 2006). Par ailleurs, la prise en compte de la capacité des mouvements sociaux à initier et/ou accompagner des changements institutionnels importants amène à questionner les stratégies mises en œuvre par les entreprises dans le but d'anticiper les revendications de ces mouvements, gérer l'impact négatif de leurs actions sur leur légitimité et coopter leurs membres ou les manipuler afin de servir leurs propres intérêts.

Pour comprendre l'ensemble de ces interactions, il convient d'abord d'examiner la manière dont les mouvements sociaux participent à la formation de la contestation à travers la création de « structures de mobilisation collective », l'élaboration de « répertoires d'action » et le « cadrage » de l'action collective.

Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons à la relation entre les mouvements sociaux et l'action publique. Si ces deux thèmes ont souvent été traités séparément en science politique et en sociologie, plusieurs travaux récents tentent de les intégrer en élaborant de nouvelles approches permettant de repenser cette relation (e.g. Jobert et Muller, 1987 ;

⁴¹ Voir aussi les autres articles de ce numéro spécial d'*Administrative Science Quarterly* (Social Movements in Organizations and Markets) coordonné par Davis, Morrill, Rao et Soule.

Mathieu, 2002 ; Goldstone, 2003 ; Musselin, 2005 ; Lascoumes et Le Galès, 2007 ; Dupuy et Halpern, 2009). L'analyse de la « structure des opportunités politiques » et la « mise sur agenda des problèmes publics » constituent les deux approches les plus prometteuses dans ce domaine.

Dans un troisième temps, nous aborderons les comportements stratégiques des entreprises face à la critique en nous appuyant sur un corpus de travaux complémentaires en management stratégique. D'abord, en analysant les activités mises en place par les entreprises afin d'acquiescer, maintenir et restaurer leur légitimité (Suchman, 1995). Ensuite, grâce à l'étude des « réponses stratégiques » qu'elles élaborent face aux pressions institutionnelles (Oliver, 1991). Enfin, par l'examen des « stratégies politiques » (e.g. Hillman et Hitt, 1999 ; Levy et Egan, 2003 ; Bonardi et Keim, 2005) et des « stratégies hors-marché » (e.g. Baron, 1995a, 1997 ; Boddewyn, 2003 ; Mahon et al., 2004 ; Bonardi et al., 2006) qui permettent aux entreprises d'influencer les arrangements sociaux, politiques et légaux qui structurent leurs interactions avec les différentes parties prenantes de leur environnement institutionnel.

Ce troisième chapitre se compose de trois sections. La première aborde le rôle des mouvements sociaux dans la formation de la contestation (3.1). La deuxième section est consacrée à l'analyse de la relation entre mouvements sociaux et action publique (3.2). La troisième section est dédiée, quant à elle, à l'étude des stratégies des entreprises face à la critique (3.3).

3.1 Le rôle des mouvements sociaux dans la formation de la contestation

À l'opposé des revendications individuelles, marquées par l'aspect personnel et subjectif des griefs, la contestation sociale revêt un caractère politique qui implique l'élaboration d'un cadre organisationnel et cognitif structurant l'action collective. Sur le plan organisationnel, ce travail implique la création d'Organisations de Mouvement Social (Zald et Ash, 1966) qui favorisent la mobilisation et l'engagement des individus et par l'utilisation de répertoires d'action qui permettent l'expression des revendications et la diffusion de la contestation. Sur le plan cognitif, la contestation sociale nécessite un travail de la signification (Snow et al., 1986), c'est-à-dire la production et la promotion d'idées mobilisatrices et contre-mobilisatrices favorisant l'engagement des militants, la démobilisation des adversaires et le soutien des autorités publiques. Nous allons voir, dans ce qui suit, les différents défis que posent alors, pour les mouvements sociaux, l'élaboration de ces cadres d'action.

3.1.1 La création de structures de mobilisation et de répertoires d'action

L'étude des comportements des groupes par rapport à ceux des individus qui les composent constitue l'un des thèmes majeurs des sciences sociales. Les travaux sur ce thème ont permis de rompre à la fois avec l'approche qui conçoit les comportements collectifs comme une simple généralisation des comportements individuels et celle qui déduit de l'existence d'intérêts communs à plusieurs personnes leur engagement automatique dans une action collective afin de défendre ces intérêts. Ainsi, dans un travail précurseur, Olson avait développé la thèse selon laquelle « des individus raisonnables et intéressés ne s'emploieront pas volontairement à défendre les intérêts du groupe à moins de mesures coercitives ou de quelque autre disposition particulière les incitant à agir dans leur intérêt commun » (1965 : 2). Cette thèse, qui a influencé de nombreuses recherches en sciences politiques, en sociologie et

en économie et qui a aussi suscité de nombreuses critiques⁴², a amené les chercheurs à s'intéresser d'avantage aux conditions de possibilité de l'action collective et au rôle de certains agents dans la mobilisation de participants potentiels.

La notion d'action collective renvoie à un large ensemble de comportements collectifs téléologiques dont les mouvements sociaux constituent la forme la plus organisée (Rao et al., 2000)⁴³. « Un mouvement social est une interaction prolongée entre des personnes détenant le pouvoir et d'autres personnes à qui ce pouvoir fait défaut. Il s'agit d'un continuel défi adressé aux détenteurs du pouvoir, au nom d'une population dont les porte-parole déclarent qu'elle subit injustement des préjudices ou qu'elle est menacée de les subir » (McAdam et al., 1996 : 22). Cette interaction met ainsi en jeu plusieurs acteurs : en plus des représentants de la puissance publique (élus et fonctionnaires), « on retrouve des individus en concurrence pour représenter les mêmes intérêts sociaux, des partisans des intérêts établis menacés par la contestation, des défenseurs d'intérêts connexes ou même sans rapports avec ceux que met en jeu le mouvement social, mais qui saisissent les opportunités que leur offre la situation pour s'allier avec les groupes protestataires et faire ainsi pression sur des autorités politiques affaiblies » (McAdam et al., 1996 : 24).

Le caractère organisé et durable des mouvements sociaux (par opposition aux mouvements de paniques, aux émeutes, aux phénomènes de modes, etc. qui représentent des formes de

⁴² Voir par exemple Hardin (1982).

⁴³ Pour Touraine, les diverses formes de l'action collective correspondent à différents niveaux de la vie sociale : Les groupes d'intérêt se situent au niveau de l'organisation sociale et cherchent à modifier la relation coûts-bénéfices en leur faveur ; les pressions institutionnelles, [en référence] surtout à la pensée sociale américaine mais qui existent partout, visent à intervenir sur le système de décision, que ce soit dans l'État, dans une entreprise ou dans une ville. Les mouvements sociaux mettent en cause, au-delà de l'organisation sociale et du système de décision, les relations de domination au niveau sociétal. Enfin, les mouvements révolutionnaires sont plus globaux encore, puisqu'ils identifient une domination sociale à un régime politique et souvent même à une croyance religieuse (Touraine, 1993 : 23).

comportement collectif évanescences et non structurées) se manifeste à travers la création d'« Organisations de Mouvement Social » (*Social Movement Organizations* [SMO])⁴⁴ (Zald et Ash, 1966) qui permettent la mobilisation et l'engagement des individus dans l'action collective. Ces structures peuvent prendre la forme d'organisations hiérarchiques et formelles (e.g. associations, syndicats de travailleurs, ONG), de réseaux sociaux, ou encore de structures de coordination permettant l'agrégation de plusieurs organisations faisant face à des enjeux communs même si elles peuvent avoir des références idéologiques et des intérêts différents. La création des SMO nécessite un travail volontaire et difficile mené par des « précurseurs » (McAdam et al., 1996 : 24) ou des leaders qui s'appuient en priorité sur leur capital social afin de mobiliser d'autres individus dans leur lutte. Ce capital social n'est pas constitué une fois pour toutes et pour toujours. Il est « le produit du travail d'instauration et d'entretien qui est nécessaire pour produire et reproduire des liaisons durables et utiles, propres à procurer des profits matériels ou symboliques. Autrement dit, le réseau de liaisons est le produit de stratégies d'investissement social consciemment ou inconsciemment orientées vers l'institution ou la reproduction de relations sociales directement utilisables, à court ou à long terme, c'est-à-dire vers la transformation de relations contingentes, comme les relations de voisinage, de travail ou même de parenté, en relations à la fois nécessaires et électives » (Bourdieu, 1980b : 2).

Les structures de mobilisation peuvent préexister et être réappropriées pour l'action comme elles peuvent être construites au cours de la contestation. En effet, certains agents peuvent s'approprier des structures existantes et les transformer en véhicule de mobilisation, palliant ainsi leur manque de ressources en exploitant la légitimité, le réseau social, le capital économique, etc. liés à ces structures (McAdam et al., 2001). Par ailleurs, les leaders des

⁴⁴ « Les organisations d'un mouvement social (SMO) désignent l'ensemble des composantes organisationnelles engagées dans un mouvement social » (Snow, 2001 : 1).

mouvements sociaux peuvent relier plusieurs terrains de contestation préalablement non connectés grâce à de nouvelles structures contribuant par là même à reconfigurer les frontières du champ contestataire en incluant de nouveaux acteurs et en excluant d'autres. Le cœur du travail de ces leaders consiste alors à définir des enjeux communs tout en essayant de neutraliser les enjeux que leurs rivaux cherchent à mettre en avant créant ainsi des coalitions plus larges leur permettant d'agrandir la base représentative de leur mouvement.

L'action des mouvements sociaux nécessite l'utilisation de répertoires d'action qui permettent l'expression des revendications et la diffusion de la contestation. Les répertoires d'action sont les moyens établis que certains groupes utilisent afin de promouvoir ou défendre leurs intérêts (Tilly, 1986). Ils ne sont pas le fait des seuls acteurs des mouvements sociaux, mais « le produit des interactions, telles qu'elles se sont constituées historiquement et telles qu'elles existent à l'époque contemporaine entre les protagonistes de ces mouvements et leurs opposants » (McAdam et al., 1996). Ainsi, les répertoires d'action des mouvements sociaux varient en fonction, d'une part, de ce qui est considéré par les autorités publiques comme licite ou répréhensible au regard de la loi, et d'autre part, de la capacité de ces mouvements à faire appel à des répertoires variés et à élaborer des actions novatrices capables de prendre de court ces autorités. Aussi, les autorités publiques tentent-elles, dans la plupart des cas, de contrôler les nouvelles stratégies de contestation en les intégrant au répertoire conventionnel de la mobilisation (McCarthy et al., 1991 ; della Porta, 1995).

Les répertoires d'action sont extrêmement variés et se sont constamment enrichis, notamment au cours du XXème siècle. Grossman et Saurugger (2012) en proposent une typologie comprenant cinq catégories auxquelles les mouvements sociaux⁴⁵ peuvent faire appel : (1) la

⁴⁵ Cette typologie a été élaborée pour décrire les répertoires d'action d'un « groupe d'intérêt » défini comme « une entité qui a comme objectif de représenter les intérêts d'une section spécifique de la société dans l'espace

négociation et la *consultation*, (2) le *recours à l'expertise*, (3) la *protestation*, (4) la *juridicisation* et enfin (5) la *politisation*.

La négociation et la consultation permettent aux représentants des mouvements sociaux de participer aux processus décisionnel à différents niveaux (Parlement, agences réglementaires, collectivités territoriales, entreprises, etc.). Si la négociation entre les partenaires sociaux est de plus en plus incontournable et encadrée, la consultation revêt quant à elle un caractère plus occasionnel et fait souvent suite à une crise ou un évènement majeur. Par exemple, l'affaire du Mediator[®] a donné lieu à des auditions parlementaires et aux « Assises du Médicaments » auxquelles des lanceurs d'alerte (notamment le Dr Irène Frachon), des associations de patients et de défense du consommateur ainsi que des personnalités étiquetées « anti-labos », comme le rédacteur en chef de la revue *Prescrire* Bruno Toussaint et l'auteur du *Guide des 4 000 médicaments utiles, inutiles ou dangereux* le professeur Philippe Even, ont été conviés, bénéficiant ainsi d'un accès direct aux responsables politiques et d'une large couverture médiatique qui a permis de mettre en avant leurs propositions dans l'optique de la refonte du système de délivrance des AMM et de surveillance des médicaments.

Le recours à l'expertise est un autre répertoire d'action qui prend une place importante aujourd'hui en raison de la complexité technique croissante des problématiques sociétales (sécurité nucléaire, bioéthique, Organismes Génétiquement Modifiés (OGM), etc.). La production de l'expertise devient une ressource indispensable à la prise de décision, offrant aux agents qui en ont la maîtrise une grande capacité d'influence sur les décideurs et l'opinion publique (Callon et al., 2001). Par exemple, l'expertise scientifique et médicale développée par les associations de lutte contre le SIDA (e.g. Act Up, AIDES) leur a permis de participer

public » (Grossman et Saurugger, 2012 : 10). Les auteurs considèrent ainsi les mouvements sociaux comme l'une des multiples formes des groupes d'intérêt.

activement à l'élaboration des protocoles de recherche, des stratégies thérapeutiques et des politiques de santé publique dans ce domaine (Gaudillère, 2002 ; Dalgalarondo, 2007).

La protestation est un répertoire d'action qui utilise les lieux publics pour faire connaître les revendications du mouvement social auprès des autorités et de l'opinion publiques. Il peut s'agir de l'occupation d'une place publique symbolique (e.g. occupation de la place Tahrir au Caire par les opposants au régime de Moubarak et de la Puerta del Sol à Madrid par le mouvement des Indignés), de manifestations et de défilés dans les rues, d'interventions dans les médias, en particulier ceux permettant une large diffusion et ayant un fort impact sur l'opinion publique (e.g. télévision, journaux nationaux, réseaux sociaux sur Internet), de recueil de signatures pour une pétition, etc. L'enjeu de ce type de répertoire est de démontrer que le mouvement social est représentatif d'un grand nombre d'acteurs légitimant ainsi les revendications qu'il porte.

La juridicisation renvoie, quant à elle, au recours aux instances juridictionnelles afin de défendre les intérêts d'une population qui estime subir un préjudice. Les recours collectifs contre les entreprises constituent une arme puissante aux mains des mouvements sociaux (notamment des associations de défense des consommateurs) permettant non seulement d'obtenir la réparation des préjudices subits mais jouant aussi un rôle dissuasif pour d'autres entreprises qui envisageraient de s'adonner à des pratiques similaires. Ces recours peuvent aboutir à des verdicts faisant jurisprudence et modifiant les règles du jeu comme le procès de l'Erika l'a si bien démontré en instaurant le principe du « pollueur-payeur ». Les actions en justice peuvent aussi être intentées contre les administrations de l'État afin de les amener à revoir leurs positions vis-à-vis de certaines entreprises ou d'un secteur entier. Par exemple, Hoffman (1999) montre que les associations écologistes américaines ont dirigé leurs actions en justice en premier lieu contre l'Agence de protection de l'environnement afin de l'amener à renforcer son contrôle et ses sanctions contre les entreprises de l'industrie chimique.

Enfin, la politisation constitue un répertoire d'action spécifique qui sonne la fin du mouvement social en tant que tel et permet sa transformation en parti politique. L'on peut citer à cet égard le cas des mouvements ouvriers et syndicalistes de la fin du XIX^{ème} siècle qui ont donné naissance aux partis communistes et socialistes européens et plus récemment la création des partis verts à partir des associations écologistes.

3.1.2 Le cadrage de l'action collective

Outre la création d'organisations de mouvement social et l'élaboration de répertoires d'action, le processus de mobilisation collective exige un « travail de la signification », c'est-à-dire la production et la promotion d'idées mobilisatrices et contre-mobilisatrices favorisant l'engagement des militants, la démobilisation des adversaires et le soutien des autorités publiques (Snow et Benford, 1988 ; Benford et Snow, 2000 ; Snow, 2001). Pour qualifier ce travail, Snow et ses co-auteurs utilisent le terme de « cadres » (*frames*), emprunté à Goffman (1974), qu'ils définissent comme « des schémas d'interprétation permettant aux individus de localiser, percevoir, identifier et labéliser des occurrences dans leur espace de vie et dans le monde en général » (1986 : 464). Ainsi, l'« analyse de cadres » (*frame perspective*) telle qu'elle s'est développée dans le domaine des mouvements sociaux (e.g. Snow et al., 1986 ; Snow et Benford, 1988 ; Gamson, 1992 ; Tarrow, 1994. Pour une synthèse critique, voir : Benford et Snow, 2000 et Snow, 2001) s'oppose à la conception traditionnelle de ces mouvements comme des porteurs de valeurs, croyances et significations préexistantes, généralement conçues en termes d'idéologies, pour les appréhender en tant qu'« agents signifiants » engagés dans des activités de production, de maintien et de reconduction du sens pour leurs partisans, leurs sympathisants et leurs opposants (Snow, 2001)⁴⁶.

⁴⁶ Pour Snow (2001 : 37) « les cadres de l'action collective sont enracinés, à des degrés divers, dans les idéologies disponibles, sans être déterminés par elles et sans leur être isomorphes. Du point de vue de l'analyse de cadres, les idéologies constituent un stock de ressources culturelles dans lequel les mouvements sociaux

Le travail de cadrage de l'action collective comprend trois activités principales (Snow et Benford, 1988 ; Benford et Snow, 2000) : (1) le *cadrage diagnostique* qui consiste à identifier certains aspects problématiques de la vie sociale, à en attribuer les causes et à en assigner les responsabilités, (2) le *cadrage pronostique* qui permet de proposer des solutions au problème identifié et des moyens permettant leur mise en œuvre, et (3) le *cadrage motivationnel* qui renvoie à la production des motifs nécessaires à l'engagement dans l'action collective. Si les deux premières activités contribuent à la formation d'un consensus autour de la cause défendue, la dernière activité, quant à elle, participe à la transformation de ce consensus en actions concrètes.

Les travaux empiriques abordant l'activité de cadrage diagnostique ont mis l'accent sur le rôle des mouvements sociaux dans l'identification des problèmes et l'attribution des causes. À la suite de Gamson (1992), plusieurs auteurs se sont appuyés sur la notion de « cadres d'injustice », entendus comme des modes d'interprétation créés et adoptés afin de dénoncer le caractère injuste des actions d'une entité, pour montrer le rôle des mouvements sociaux dans l'identification des victimes et l'amplification de leur victimisation (Hunt et al., 1994 ; Jasper et Poulsen, 1995 ; Jenness, 1995). L'autre fonction de l'activité de diagnostic consiste à déterminer les sources du problème dont sont victimes ces populations et la part de responsabilité de chaque agent. En effet, cette activité ne va pas de soi et il est souvent difficile d'élaborer une vision complète et partagée des relations de causalité et des responsabilités que ce soit au niveau du mouvement social lui-même, souvent constitué en ailes ou factions rivales, ou encore au niveau de la société dans son ensemble. Par exemple, le problème d'accès aux soins dans les pays en voie de développement oppose plusieurs conceptions soutenues par des acteurs différents. Ainsi, plusieurs facteurs peuvent être mis en

puisent en vue de construire les cadres de l'action collective. Elles facilitent et contraignent dans un même mouvement les processus de cadrage ».

cause : le système de protection intellectuelle favorable aux entreprises pharmaceutiques, le manque de volonté politique aussi bien des gouvernements des pays industrialisés que de ceux des pays concernés, la faiblesse des structures de soins et le manque d'encadrement médical dans ces pays, etc.

Par ailleurs, en raison de la complexité des problématiques sociétales, les nombreuses parties prenantes se retrouvent, le plus souvent, confrontées à des enjeux différents et difficilement conciliables. Comment un mouvement social parvient-il alors à mettre en avant les enjeux qui le concernent et à en faire l'objet de l'action publique ? Par exemple, comment les mouvements écologistes en France ont-ils réussi à amener le gouvernement à interdire l'exploitation des hydrocarbures non-conventionnels (huiles et gaz de schiste) en faisant valoir les enjeux environnementaux liés aux techniques d'extractions (fracturation hydraulique) alors qu'aux États-Unis, ce sont les enjeux économiques, notamment en termes de création d'emplois et de sécurité énergétique, qui ont prévalu dans la décision de l'administration Obama de poursuivre leur exploitation ?⁴⁷ Actuellement, l'état des travaux sur le cadrage de l'action collective ne permet pas de montrer le rôle des leaders des

⁴⁷ Dans un document publié par l'Association de l'École de Guerre Économique (AEGE, 2011), présenté comme un « exercice de simulation » dans lequel les étudiants seraient mandatés par Total « pour réaliser une analyse critique du débat sur le dossier du gaz de schiste », ces derniers élaborent « une campagne de contre information à mener contre les détracteurs de cette activité en France, à partir d'une analyse critique des enjeux et des éléments de langage des soutiens et des détracteurs de l'exploitation du gaz de schiste ». Le document propose d'orienter les actions de contre information vers quatre cibles : les politiques, les médias, les scientifiques et les populations. Par exemple, concernant les médias, il propose :

Objectif : inverser le discours majoritaire développé dans les médias pour diffuser une autre version des faits et un autre courant de pensée.

Argumentation et éléments de langage : (1) présenter des faits scientifiques et économiques rationnels et objectifs, (2) mettre en perspective les bénéfices de l'exploitation du gaz de schiste sur le plan de l'emploi, de la réduction du déficit commercial, de l'indépendance énergétique et de la baisse potentielle du coût de l'énergie, et (3) mettre en balance l'impact environnemental et économique de l'exploitation du gaz de schiste.

Plan d'action et outils : conférences de presse, dossiers de presse, films pédagogiques, etc.

mouvements sociaux dans la définition, voire la construction même de ces enjeux et dans la mobilisation de certains acteurs et l'exclusion d'autres. C'est sur ce point que nous allons insister dans notre analyse du travail des mouvements contestataires dans le domaine des médicaments orphelins aux États-Unis et en Europe pour comprendre comment cette problématique a émergée/été construite à partir d'enjeux transversaux qui concernent des acteurs différents (patients, médecins, puissance publique et industrie pharmaceutique).

L'activité de cadrage pronostique permet d'articuler le problème posé avec des solutions potentielles et de proposer des stratégies d'action, des tactiques et des cibles. Diagnostic et pronostic sont ainsi étroitement liés car la manière dont les problèmes sont posés, les enjeux identifiés et les causes et les responsabilités attribuées limite l'éventail des solutions possibles et des stratégies réalisables (Gerhards et Rucht, 1992 ; Nepstad, 1997). Dans l'exemple précédemment cité, considérer le système de protection intellectuelle comme la principale cause du manque d'accès aux soins dans les pays en voie de développement a amené certaines ONG comme TAC et MSF à agir en vue de réformer ce système par des actions en justice (e.g. Procès de Pretoria) ou des appels à la révision des Accords sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce (ADPIC) afin de permettre la réduction du coût des médicaments essentiels dans les pays pauvres (notamment grâce au système des licences obligatoires et des importations parallèles), alors que d'autres ONG comme la Fondation Bill et Melinda Gates ont choisi d'œuvrer pour l'amélioration du système de soin dans ces pays en finançant la construction de structures sanitaires et la formation de personnel médical. Par ailleurs, les solutions déjà disponibles (par exemple, celles expérimentée avec succès dans des contextes similaires ou apparentés) et les répertoires d'action possibles au regard des ressources stratégiques des mouvements sociaux, amènent ces derniers à orienter le diagnostic de manière à s'articuler avec le pronostic le plus favorable pour eux, c'est-à-dire

avec les solutions, stratégies et tactiques les mieux à même de leur permettre d'atteindre leurs objectifs.

Le cadrage motivationnel consiste à lancer un appel à l'action, ou comme nous l'avons déjà évoqué avec Boltanski (1993 : 78) à faire une « proposition d'engagement », en direction des participants potentiels au mouvement social. Il s'appuie sur l'utilisation d'un vocabulaire de motifs susceptibles de transformer le consensus élaboré grâce aux activités de diagnostic et de pronostic en actions concrètes (Benford et Snow, 2000). Il fait appel aussi à des « incitations sélectives » (Olson, 1965) capables de dissuader les comportements de « passagers clandestins » et d'offrir des bénéfices supplémentaires et/ou exclusifs aux individus et organisations qui s'engagent dans l'action collective (notamment en termes d'influence politique et d'image). Cependant, les travaux abordant l'activité de cadrage motivationnel demeurent insuffisamment attachés à l'analyse des conditions organisationnelles qui influencent la construction et l'adoption des différents vocabulaires (Benford et Snow, 2000). En outre, ces travaux n'offrent pas d'éclairages suffisants sur les stratégies politiques mises en œuvre par les différents agents (manipulation, négociation, compromis, etc.) afin d'influencer le processus d'élaboration et d'adoption des incitations sélectives.

La « sociologie de la traduction », encore dite « théorie de l'acteur-réseau » (*Actor-network theory*), qui s'est développée à peu près à la même période que l'analyse de cadres, a apporté une contribution importante à l'étude de l'action organisée (voir Akrich, Callon et Latour [2006] pour un recueil des textes fondateurs). Dans cette perspective, la société est conçue comme un système socio-technique où interagissent des entités humaines et non humaines, qualifiées d'« actants » en raison de leur capacité à agir, à avoir un poids, une intensité dans le déroulement de l'action (Callon, 1986). Mais loin de se dérouler de manière totalement libre, ces interactions sont à la fois contraintes et habilitées par des cadres. « Autrement dit, il n'y a pas d'interactions sans cadrage pour les contenir. Le mode de cadrage étudié par la sociologie

de l'acteur-réseau étend celui qui est analysé par Goffman en soulignant la part active jouée par les non humains » (Callon, 2006 : 273).

Sur le plan méthodologique, la sociologie de la traduction accorde une grande importance à l'analyse du processus de production et de circulation des discours sous différentes formes (rapports, articles, textes de loi, interview, allocutions, etc.), c'est-à-dire aux ensembles de textes étroitement liés (Parker, 1992) qui contribuent à « produire à la fois des significations et des effets dans le monde réel » (Carabine, 2001 : 286). La circulation de ces discours passe par des opérations de traduction successives (ou chaînes de traductions) par lesquelles les acteurs individuels ou collectifs s'approprient les textes tout en les transformant. Le processus de traduction implique ainsi la construction d'un questionnement initial présenté comme « un point de passage obligé » pour la résolution du problème (*la problématisation*), la création de dispositifs mettant en avant les gains potentiels que les acteurs pourraient obtenir de leur participation au processus de traduction (*l'intéressement*), la distribution des rôles afin de permettre l'implication des différents acteurs (*l'enrôlement*) et la coordination de l'action collective grâce à la désignation de porte-paroles représentant les groupes d'acteurs enrôlés (*la mobilisation*) (Callon, 1986). De par son analogie avec le processus de cadrage tel que nous venons de le voir et son adoption dans l'analyse organisationnelle pour l'étude des phénomènes d'institutionnalisation (e.g. Czarniawska et Sevón, 1996 ; Zilber, 2006) et de désinstitutionnalisation (e.g. Maguire et Hardy, 2009) ainsi que des activités d'entrepreneuriat institutionnel (e.g. Leca et al., 2006), la notion de traduction permet d'enrichir les courants des mouvements sociaux et du néo-institutionnalisme sociologique tout en révélant les nombreux points de convergence qui existent entre eux.

3.2 La relation entre mouvements sociaux et action publique

La relation entre les mouvements sociaux et le « champ politique », « lieu où s’engendrent, dans la concurrence entre les agents qui s’y trouvent engagés, des produits politiques, problèmes, programmes, analyses, commentaires, concepts, événements » (Bourdieu, 1981 : 3-4), et plus particulièrement avec l’« action publique »⁴⁸, constitue un important objet de recherche tant en science politique qu’en sociologie (Jobert et Muller, 1987 ; Mathieu, 2002 ; Goldstone, 2003 ; Musselin, 2005 ; Lascoumes et Le Galès, 2007 ; Dupuy et Halpern, 2009 ; Hassenteufel, 2012). Si les différences entre les approches théoriques et méthodologiques mobilisées par ces deux disciplines ont longtemps conduit à traiter de manière séparée mouvements sociaux et action publique, voire à subordonner un terme à l’autre, de nouveaux outils de compréhension ont été élaborés afin de repenser cette relation. L’approche par « la structure des opportunités politiques » et celle par « la mise sur agenda des problèmes publics » constituent les outils conceptuels les plus utilisés.

3.2.1 L’approche par la « structure des opportunités politiques »

La notion de « structure des opportunités politiques » fut introduite par Eisinger (1973) dans un travail empirique visant à analyser la relation entre les formes et l’ampleur du « mouvement des droits civiques » (*civil rights movement*) dans 43 villes américaines et l’environnement politique de ces villes. Eisinger affirme ainsi que la manière dont les individus et les groupes agissent au sein d’un système politique donné n’est pas simplement fonction des ressources qu’ils détiennent mais aussi des ouvertures, points faibles, obstacles et ressources du système lui-même.

⁴⁸ Du point de vue de la sociologie de l’action organisée et de la sociologie politique, la notion d’action publique ne se réduit pas à celle de politique publique, c’est-à-dire un programme d’action propre à une ou plusieurs autorités publiques (Mény et Thoenig, 1989), mais « couvre l’ensemble des faits et des pratiques, y compris des décisions, auxquelles participent des acteurs publics (et privés) » (Musselin, 2005 : 55).

That is to say, such factors as the nature of the chief executive, the mode of aldermanic election, the distribution of social skills and status, and the degree of social disintegration, taken individually or collectively, serve in various ways to obstruct or facilitate citizen activity in pursuit of political goals. Other environmental factors, such as the climate of governmental responsiveness and the level of community resources, help to establish the chances of success of citizen political activity (Eisinger, 1973: 11-12).

Par la suite, McAdam (1982) reprend cette notion afin d'étudier l'évolution conjointe du système politique et du mouvement des droits civiques aux États-Unis sur la période 1930-1970. Toutefois, contrairement à Eisinger (1973), il considère que les déterminants de l'ouverture de la structure des opportunités politiques ne peuvent être définis *a priori*. Ainsi, « tout événement ou processus social d'ampleur contribuant à fragiliser les évaluations et les hypothèses qui structurent le pouvoir politique occasionne un changement des opportunités politiques » (McAdam, 1982 : 41). Les exemples que McAdam propose relèvent par conséquent tous de processus de longue durée et de grande ampleur : guerres, crises économiques, évolutions démographiques, etc. Ce choix conceptuel et ses implications méthodologiques font alors peser sur ce modèle le risque de toujours retrouver *a posteriori* un changement social, politique ou économique d'ampleur auquel on attribuerait, sans examen approfondi, un rôle déterminant dans l'émergence du mouvement social considéré (Mathieu, 2002).

Afin d'éviter cet écueil, Tarrow (1994) propose de restreindre les déterminants de l'ouverture des opportunités politiques aux facteurs strictement politiques. Quatre éléments du système politique sont alors considérés comme des facteurs influençant la structure des opportunités politiques (Tarrow, 1994 : 85-89) :

- *Le degré d'ouverture du système politique.* Il existe une relation curvilinéaire entre la contestation et le degré d'ouverture du système politique. En effet, un accès important

des mouvements sociaux au système politique modère leur recours à la contestation au profit de l'utilisation des moyens conventionnels d'expression politique (vote, engagement partisan, etc.), alors qu'un faible accès augmente les risques réels ou perçus de répression. La contestation a alors plus de chances de se produire dans « des systèmes caractérisés par un mélange de facteurs d'ouverture et de fermeture » (Eisinger, 1973 : 15) ;

- *Le degré d'instabilité des alignements politiques.* Dans les systèmes démocratiques, l'alternance au pouvoir entre plusieurs partis ou coalitions politiques offre aux mouvements contestataires des possibilités d'action plus importantes. Réciproquement, cela incite les partis à rechercher le soutien d'acteurs en dehors du champ politique à l'instar des leaders des organisations de mouvement social ;
- *L'existence de conflits et de divisions entre les élites.* La division des élites encourage non seulement des acteurs aux ressources limitées à prendre le risque de s'engager dans la contestation mais aussi certaines élites exclues du pouvoir à se faire les porte-parole de la contestation ;
- *La présence d'alliés influents.* Les mouvements contestataires sont encouragés par la présence d'alliés influents au niveau du champ politique qui leur procurent des garanties contre la répression de l'État et qui peuvent jouer le rôle de négociateurs avec les autorités publiques.

Victime de son succès, la notion de structure des opportunités politiques a été utilisée par un grand nombre de chercheurs qui s'en sont saisi en l'interprétant différemment et en l'appliquant à des phénomènes empiriques multiples et à un large éventail de questions dans le domaine de l'analyse des mouvements sociaux et de l'action publique (McAdam, 1996 ;

Mathieu, 2002)⁴⁹. Il y a quelques années, Gamson et Meyer mettaient déjà en garde contre l'usage abusif de cette notion qu'ils estimaient « en danger de devenir une éponge potentiellement capable d'absorber tous les éléments de l'environnement d'un mouvement social – institutions politiques et culture, crises de diverses sortes, alliances politiques, changements de cap politique, etc. » (1996 : 275). Dans le même ouvrage collectif, McAdam (1996) appelait pour sa part à ne pas confondre les changements structurels et de pouvoir qui sont les plus aptes à être considérés comme des opportunités politiques avec le processus collectif accompagnant l'interprétation et le cadrage de ces changements (en désaccord sur ce point avec Gamson et Meyer (1996) qui insistaient sur la nécessité de prendre en compte les facteurs ou processus culturels qui permettent l'émergence des opportunités politiques).

En réalité, cette divergence témoigne de deux conceptions différentes de la notion de structure des opportunités politiques s'articulant autour des réponses que chaque courant apporte à deux questions étroitement liées qui concernent, d'une part, la pertinence de concevoir ces opportunités en termes de « structure » et d'autre part, leur perception par les protagonistes des mouvements sociaux en tant que telles (Mathieu, 2002). En effet, une conception en termes de structure, notion dont l'usage au cours des années 1980-1990 était encore largement imprégnée des idées du néo-institutionnalisme courant, laisse peu de place à l'agence, c'est-à-dire à la capacité des mouvements sociaux à percevoir, anticiper et saisir ces opportunités. Ainsi, pour Kriesi et ses co-auteurs (1995 : xv) la structure des opportunités politiques « *détermine* dans une large mesure les stratégies du mouvement, son niveau de mobilisation et les résultats du processus de mobilisation ». En outre, Kriesi (1995 : 168) considère que les acteurs « doivent prendre la structure des opportunités politiques comme un *donné* dans leurs calculs stratégiques à court terme ». À l'opposé, Tarrow (1988) souligne quant à lui la

⁴⁹ Voir Gamson et Meyer (1996) pour une analyse critique, certes un peu dépassée, des différents usages de cette notion.

nécessité de prendre en compte la capacité des acteurs à percevoir et à se saisir des opportunités offertes par les transformations de l'environnement politique :

(...) if collective action is strategic, doesn't a political opportunity have to be perceived in order to affect an actor's behavior? (...) [I]f opportunities must be perceived to be believed, then scholars will have to pay more attention to the perceptions of participants and to decision-making within movements (Tarrow, 1988: 230).

Cette vision subjective des opportunités politiques implique que celles-ci diffèrent d'un mouvement à un autre. Comme le note Koopmans :

The labor movement, the extreme right, and farmers' movements have their own unique opportunity structure, so that political situations that stimulate the mobilization of NSMs [New Social Movements] may be totally irrelevant, or even detrimental, to the mobilization of these other movements (Koopmans, 1993: 638).

Enfin, il est légitime de se demander si l'engagement des acteurs dans un mouvement contestataire ne dépend pas davantage de leur évaluation de l'accroissement de leurs ressources et compétences spécifiques, ou pour le dire dans le langage de l'« approche basée sur les ressources » (*resource based-view*) (e.g. Wernerfelt, 1984, 1995 ; Barney, 1986) de leur maîtrise des compétences clés nécessaires à la réussite du mouvement, que de leur perception de l'ouverture de la structure des opportunités politiques. C'est l'approche soutenue notamment par Kurzman qui affirme, dans une étude consacrée à la Révolution iranienne, que :

(...) most Iranians did not feel that the state had weakened or that structural opportunities had opened up. Indeed, I argue that the state was *not*, by several objective measures, particularly vulnerable in 1978 when widespread protest emerged. Instead, Iranians seem to have based their assessment of the opportunities for protest on the perceived strength of the opposition. In other words, Iranians believed the

balance of forces shifted, not because of a changing state structure, but because of a changing opposition movement (Kurzman, 1996: 155).

Cette approche se démarque cependant de la théorie de la mobilisation des ressources telle qu'elle s'est développée dans l'analyse des mouvements sociaux (e.g. Gamson, 1975 ; McCarthy et Zald, 1977 ; Tilly, 1978) puisqu'elle met l'accent sur les capacités et savoir-faire pragmatiques nécessaires à l'engagement des individus dans l'action collective. Ainsi considère-t-elle que « l'investissement dans un mouvement social et la réalisation des différentes activités par lesquelles celui-ci se concrétise (rédiger un tract, défiler en cortège, recruter des adhérents, négocier avec des partenaires potentiels, exposer des revendications aux médias...) supposent de disposer de compétences souvent d'autant plus insaisissables qu'elles relèvent d'un savoir pratique, largement préreflexif et, à ce titre, difficilement transmissible de manière formelle » (Mathieu, 2002 : 92).

3.2.2 L'approche par la « mise sur agenda des problèmes publics »

L'action publique, en particulier lorsqu'elle se manifeste sous la forme d'une politique publique, suppose l'existence d'un (ou de plusieurs) problèmes(s) à résoudre. Se pose alors la question de savoir pourquoi et comment un problème devient un objet d'attention de la part des autorités publiques. Loin d'être triviale, cette question est d'autant plus importante qu'aucun problème n'est intrinsèquement public, du fait par exemple qu'il concerne une certaine proportion de la population, et que tout problème est susceptible de devenir un problème public à partir du moment où des acteurs le définissent comme tel. La construction d'un problème public (ou *social problem*) repose alors sur un appel à l'intervention de l'autorité publique ; elle se fonde à la fois sur l'invocation d'une responsabilité collective et sur la capacité (ou du moins la croyance en la capacité) des autorités publiques à agir sur le problème (Hassenteufel, 2011). On comprend alors pourquoi certains problèmes, malgré leur ampleur, ne sont devenus publics que très tardivement. C'est le cas par exemple des

épidémies qui ont frappé l'Europe au Moyen Âge (lèpre, peste, etc.) et qui ont été considérées pendant longtemps comme une fatalité ou un châtement divin avant que le progrès scientifique et technique n'offre à l'Homme les outils permettant leur prévention, voire leur éradication, justifiant ainsi la nécessité de l'action publique.

La construction d'un problème public se réalise dans l'interaction de plusieurs acteurs (gouvernement, partis politiques, administrations, ONG, communautés religieuses, entreprises, syndicats, intellectuels, lanceurs d'alerte, etc.) ayant chacun ses propres enjeux et stratégies d'action. « Un problème public n'est rien d'autre que la transformation d'un fait social quelconque en enjeu de débat public et/ou d'intervention étatique » (Neveu, 1999 : 41). Ce processus a été conceptualisé par Neveu (1999) sur la base du modèle proposé par Felstiner et ses co-auteurs (1980/1981) destiné initialement à expliquer l'émergence et la transformation des litiges. Il propose ainsi de distinguer trois phases dans le processus de publicisation d'un problème. Dans la première phase (*naming*), un problème individuel est construit intellectuellement en tant que problème collectif. Par exemple, Ewald (1986) montre comment s'est opéré le passage d'une conception des accidents du travail comme une fatalité ou comme le résultats d'erreurs individuelles de la part des ouvriers vers une conception en termes de conséquences de l'industrialisation et des modes modernes d'organisation du travail. La deuxième phase (*blaming*) consiste à imputer les responsabilités du problème. Dans l'exemple précité, c'est la société toute entière qui porte la responsabilité des accidents du travail du fait de son choix de favoriser l'industrialisation. Enfin, dans la dernière phase (*claiming*), une demande est exprimée auprès des autorités afin qu'elles élaborent et mettent en œuvre des politiques publiques pour faire face au problème ainsi structuré. Dans le cas des accidents du travail, une demande de solidarité collective, sous la forme d'une assurance obligatoire financée par les employeurs, est formulée.

Si ce modèle permet d'analyser le processus par lequel un problème particulier accède au statut de problème public, il néglige cependant la dimension concurrentielle entre les différents problèmes qui prétendent à ce statut. Or, l'« attention publique » (Hilgartner et Bosk, 1988 ; Cefaï, 1996) est une ressource rare qui ne peut être accordée à tous les problèmes. Comment expliquer alors les distorsions dans l'accès au débat public et/ou à l'intervention étatique entre les multiples problèmes en compétition dans les arènes publiques ? La notion de « mise sur agenda » (*agenda-building* ou *agenda-setting*) constitue un outil conceptuel intéressant permettant d'apporter des éléments de réponse à cette question.

Dans son acception la plus large, la notion d'agenda peut être définie comme « l'ensemble des problèmes faisant l'objet d'un traitement, sous quelque forme que ce soit, de la part des autorités publiques et donc susceptible de faire l'objet d'une ou de plusieurs décisions » (Garraud, 1990 : 27). Plusieurs typologies d'agendas ont été proposées afin de réduire la généralité de cette notion et la rendre plus opératoire (e.g. Cobb et Elder, 1971, 1972 ; Hilgartner et Bosk, 1988 ; Garraud, 1990). Ainsi, Cobb et Elder (1971, 1972) distinguent-ils l'agenda systémique, qui comprend des problèmes généraux et abstraits (e.g. le coût du médicament, la sécurité routière) et l'agenda institutionnel dans lequel des problèmes plus spécifiques et concrets sont inscrits en vue de leur prise en charge par les autorités publiques (e.g. vote du budget, loi de financement de la Sécurité sociale). Par la suite, Garraud (1990) propose de privilégier l'utilisation de l'agenda institutionnel pour l'analyse empirique tout en le fragmentant en différents agendas spécifiques : l'agenda gouvernemental (i.e. sujets à l'ordre du jour du Conseil des ministres), législatif (i.e. textes à l'examen au niveau des instances législatives) et administratif (i.e. programmes d'action propres à chaque ministère). Bien que fortement interdépendants entre eux, mais aussi avec d'autres agendas publics (médiatique, judiciaire, électoral, etc.), ces agendas obéissent à « des processus, des

procédures, des routines, des logiques et des rythmes spécifiques et singuliers » (Garraud, 1990 : 28).

Hilgartner et Bosk (1988) proposent un modèle analytique en six éléments permettant de comprendre pourquoi et comment certains problèmes accèdent aux différents agendas, en particulier à l'agenda institutionnel, alors que d'autres échouent.

La compétition entre les problèmes publics. Le premier élément du modèle proposé par Hilgartner et Bosk (1988) concerne le processus de compétition à l'intérieur d'une large « population » de problèmes publics⁵⁰. Cette compétition se joue à la fois entre les différents cadres qui permettent la conceptualisation d'un problème particulier (e.g. cadre économique *versus* cadre sociétal) et au niveau de l'éventail des problèmes (allant de la sécurité énergétique au manque de personnel hospitalier) susceptibles de rentrer dans le processus complexe de sélection et de hiérarchisation conduisant à l'établissement des priorités de l'action publique.

Les logiques de fonctionnement des arènes publiques. « Une arène publique peut être pensée comme un lieu de débat, de polémique ou de controverse, de témoignage, d'expertise et de délibération où petit à petit émergent des problèmes publics » (Cefaï et Pasquier, 2003 : 10). On distingue généralement trois grandes catégories d'arènes publiques : les arènes médiatiques régies par la concurrence entre les différents médias en termes d'audience, les arènes d'expression collective (partis politiques, syndicats, ONG, etc.) régies par la lutte pour le recrutement d'adhérents et de sympathisants et les arènes institutionnelles (gouvernement,

⁵⁰ « Bien évidemment, cette compétition entre les problèmes implique la compétition entre les groupes sociaux qui portent des revendications autour de différents problèmes ou de différentes façons de voir les « mêmes » problèmes. En d'autres termes, la compétition autour de la définition des problèmes au niveau culturel (c'est-à-dire au niveau des significations) reflète et se reflète dans la compétition entre les groupes sur le terrain » (Hilgartner et Bosk, 1988 : 58).

instances législatives, administrations, etc.) dont le fonctionnement dépend des principes propres à chacune des structures qui les composent (Cefaï, 1996).

Les « capacités de charge » organisationnelles et individuelles. Chaque organisation dispose d'une capacité de charge qui limite le nombre de problèmes qu'elle peut traiter à un moment donné et la quantité de ressources qu'elle peut y consacrer (e.g. nombre de projets de loi à l'examen lors d'une session parlementaire, budget alloué par une ONG à une cause particulière). Cette capacité caractérise aussi les individus puisque les ressources qu'ils peuvent allouer à une cause donnée sont limitées, non seulement en termes de temps et d'argent, mais aussi de « surplus de compassion » qu'ils peuvent accorder à des causes qui dépassent leurs préoccupations personnelles immédiates.

Les « principes de sélection ». Ce sont les principes opérant au sein des arènes publiques et qui permettent à certains problèmes d'émerger au détriment d'autres. Hilgartner et Bosk (1988) distinguent quatre grands principes de sélection :

- La dramatisation du problème : elle dépend de la manière dont les acteurs mettent en scène un problème de façon exacerbée suscitant ainsi des prises de position multiples et une forte médiatisation. La dramatisation implique aussi de faire face aux « stratégies de dédramatisation » (Moyer et Clignet, 1980) mises en œuvre par les adversaires. Ces stratégies consistent notamment à nier l'existence des conditions et des situations supposées poser problème, suggérer que la situation dénoncée est normale ou inévitable, établir des causes autres que celles identifiées par les adversaires ou faire valoir leur manque d'information, relativiser le caractère urgent du problème et faire valoir l'inexistence de solutions connues, applicables ou acceptables ;

- La nouveauté du problème : elle découle le plus souvent d'une nouvelle manière de construire le problème, par exemple en faisant ressortir des enjeux négligés auparavant (e.g. enjeux environnementaux, sociétaux, culturels) ;
- L'adéquation du problème aux valeurs culturelles et politiques dominantes : les problèmes qui sont construits de manière à cadrer avec les valeurs culturelles et politiques dominantes au sein de la société ont plus de chances d'accéder aux différentes arènes publiques (e.g. succès de la lutte pour le droit à l'avortement dans les pays occidentaux à une période marquée par la diffusion de valeurs telles que la libération sexuelle et le recul des valeurs religieuses traditionnelles) ;
- Les caractéristiques organisationnelles et culturelles des arènes publiques : la manière dont un problème est construit et traité dépend des caractéristiques organisationnelles (routines, normes, procédures, etc.) et culturelles (cadres partagés, pratiques professionnels, etc.) propres à chaque arène publique (e.g. la manière dont les débats de société sont médiatiquement couverts dépend fortement des pressions budgétaires exercées sur les directeurs de presse, de la dépendance des journalistes vis-à-vis de leur principales sources d'information (Sigal, 1973 ; Nelkin, 1987), de la priorité accordée à l'actualité « brûlante » et des représentations professionnelles partagées de ce qu'est un « événement », de ce qui mérite d'être couvert [Gans, 1979]).

Les schémas d'interaction entre les arènes publiques. Les interactions entre les différentes arènes publiques à travers le réseau complexe d'acteurs, d'activités et de représentations contribuent à amplifier ou à atténuer l'attention accordée à un problème particulier. L'effet amplificateur de ces interactions se produit lorsqu'un problème public parvient à dominer plusieurs arènes. En revanche, la boucle de rétroaction négative produite par les capacités de charge finies des arènes publiques, la compétition entre les différents problèmes et le besoin

insatiable de dramatisation et de nouveauté contribue à atténuer l'attention publique accordée au problème.

Les communautés d'acteurs. L'analyse des réseaux d'acteurs intervenant au sein des arènes publiques montre qu'ils forment, le plus souvent, des communautés centrées autour d'un problème particulier (Walker, 1981). Il existe ainsi des communautés de spécialistes des problèmes environnementaux, de sécurité nationale, de lutte contre les discriminations, etc. D'autres communautés de spécialistes se forment autour d'une technique particulière propre à une arène politique (e.g. lobbying, financement de campagnes, publicité politique, etc.). Ces communautés jouent un rôle important dans la promotion et le contrôle des problèmes en compétition dans les arènes publiques grâce à leur influence sur l'interprétation des conditions et des situations qui tombent dans leurs domaines d'expertise⁵¹.

La mise sur agenda est souvent conçue comme une étape de l'action publique elle-même conçue comme un processus rationnel et séquentiel qui comprend la construction du problème, la mise sur agenda, la prise de décision, la mise en œuvre des solutions et leur évaluation. Or, ce processus n'est pas nécessairement linéaire encore moins rationnel :

D'une part, il existe des décisions qui conduisent à des politiques sans mise sur agenda gouvernemental préalable. D'autre part, il peut y avoir mise en œuvre de solutions, par ajustement routinier, contrainte budgétaire ou respect de normes administratives, sans problème constitué. Dans le cas de fermeture ou suppression de classes en milieu rural, la décision est antérieure et précède la constitution du problème. Il peut donc y avoir décision et mise en œuvre de solutions, voire de politiques, sans qu'un problème soit politiquement constitué et qu'il figure sur l'agenda gouvernemental (Garraud, 1990 : 27).

⁵¹ La notion de communautés d'acteur chez Hilgartner et Bosk (1988) se rapproche sensiblement de celle de « communautés de pratiques » qui s'est développées en management dans les années 2000.

En se basant sur le « modèle de la corbeille » (*garbage can model*) élaboré par Cohen, March et Olsen (1972), Kingdon (1984) propose un modèle original permettant de rendre compte de la complexité de la décision publique et de son caractère incertain et contingent ; c'est le modèle de la « fenêtre d'opportunité politique » (*policy window*).

Ce modèle est fondé sur la distinction entre trois flux autonomes possédant chacun une logique et un calendrier propres. Le premier est celui des problèmes (*problem stream*) qui accèdent aux arènes publiques selon des mécanismes de sélection se rapprochant sensiblement de ceux proposés par Hilgartner et Bosk (1988). Indépendamment de ce premier flux, se développe celui des politiques publiques à proprement parler (*policy stream*). Il correspond à un ensemble de solutions élaborées au sein de « communautés de politiques publiques » (*policy communities*)⁵² en fonction de différents critères tels que l'adéquation aux valeurs de la communauté, la faisabilité technique, l'acceptabilité du coût, l'anticipation des réactions de l'opinion publique et la réceptivité de la classe politique. Enfin, le troisième flux est celui de la politique (*political stream*) qui comprend l'opinion publique, les forces politiques (en particulier les partis politiques), le pouvoir exécutif et les groupes de pression (mouvements sociaux, lobbys industriels, etc.). Lorsque ces trois flux se retrouvent favorablement alignés, s'ouvre alors une fenêtre d'opportunité politique :

Problem is recognised, a solution is developed and available in the policy community, a political change makes the right time for policy change, and potential constraints are not severe (Kingdon, 1984: 174).

Une fois cette fenêtre ouverte, un travail volontaire de « couplage » des différents flux doit être réalisé par les « entrepreneurs politiques » ; individus engagés, hautement compétents et

⁵² Notion très proche, là aussi, de celle de communautés d'acteurs telle que définie par Hilgartner et Bosk (1988).

maîtrisant les réseaux d'information, qui vont saisir cette opportunité pour promouvoir leurs solutions, mobiliser des ressources et créer des alliances⁵³.

Ce modèle, dont le succès est grandement lié à son caractère synthétique, demeure cependant assez limité dans sa portée explicative (Ravinet, 2010) et prédictive. En outre, on peut y relever trois faiblesses conceptuelles (Mucciaroni, 1992) : d'abord, les éléments du modèle (flux, communautés, fenêtre d'opportunité, couplage et entrepreneurs politiques) sont spécifiés à un niveau de généralité trop élevé pour permettre la formulation d'hypothèses empiriquement testables sur le sens d'évolution de l'agenda politique, ensuite, les facteurs structurels ne sont pas suffisamment pris en compte dans l'explication du processus de mise sur agenda et enfin l'indépendance des problèmes, des solutions et des acteurs sur laquelle repose le modèle est loin d'être acquise. Les améliorations possibles pourraient donc découler de la spécification des éléments du modèle au niveau du champ organisationnel, de la prise en compte du rôle à la fois habilitant et contraignant des structures organisationnelles et des processus décisionnels sur ces éléments et de l'analyse des interdépendances entre problèmes, solutions et acteurs.

⁵³ Difficile de ne pas reconnaître dans cette notion d'entrepreneurs politiques celle d'entrepreneurs institutionnels.

3.3 Stratégies des entreprises face à la critique

Comprendre les comportements stratégiques des entreprises face à la critique appelle à analyser les interactions permanentes entre les activités mises en place par les entreprises afin d'acquérir, maintenir et restaurer leur légitimité (Suchman, 1995) et les activités critiques des autres acteurs de leur environnement institutionnel qui, à l'opposé, visent à affaiblir cette légitimité. Ainsi, nous verrons que, loin d'adopter un comportement passif face aux multiples pressions et demandes de l'environnement institutionnel, les entreprises élaborent plusieurs types de « réponses stratégiques » qui varient en termes de résistance, de proactivité et de pouvoir d'influence, allant de l'acquiescement passif à la manipulation proactive (Oliver, 1991). À travers ces réponses, qui se développent en dehors des arrangements privés et strictement économiques du marché, bien qu'en conjonction avec eux, les entreprises visent à influencer les arrangements sociaux, politiques et légaux qui structurent leurs interactions avec les différentes parties prenantes de leur environnement institutionnel et à améliorer ainsi leurs performances globales.

3.3.1 La quête permanente de la légitimité

La diffusion d'une forme organisationnelle particulière, c'est-à-dire d'une combinaison spécifique d'objectifs, stratégies, relations d'autorité et technologies de production (Scott, 2001), dépend de sa validation par les différents agents qui constituent le champ organisationnel en fonction de leur pouvoir d'influence sur ce dernier (Rao et al., 2000). Cette validation conditionne l'accès aux ressources indispensables au fonctionnement et à la pérennité de l'organisation.

Le processus de diffusion des formes organisationnelles a fait l'objet de plusieurs analyses mobilisant différents cadres théoriques. L'économie néo-classique par exemple, relie la diffusion d'une forme organisationnelle à sa capacité à atteindre un degré d'efficience

technico-économique supérieur par rapport à d'autres formes alternatives sur le marché, conçu comme une entité abstraite obéissant à des lois mathématiques pures (e.g. Friedman, 1953). Le néo-institutionnalisme économique, bien que se démarquant de l'idée d'un marché « sans frictions » (Granovetter, 1985), considère que l'organisation (hiérarchie) est une alternative au marché créée dans le but de minimiser les coûts de transaction. De ce point de vue, la taille optimale de la firme correspondant au point d'équilibre entre le coût interne de la transaction marginale et le coût externe du recours au marché (Coase, 1937 ; Williamson, 1975 ; 1985). Pour sa part, l'économie industrielle, en se basant sur l'analyse des forces concurrentielles qui opèrent au niveau d'un secteur industriel (Porter, 1980 ; 1985), a développé une vision déterministe du processus d'élaboration de la stratégie de l'organisation qu'elle conçoit comme un mécanisme d'alignement (*fit*) des ressources sur les opportunités de l'environnement. La stratégie va à son tour déterminer la structure adoptée par l'organisation selon la célèbre formulation de Chandler : « la structure suit la stratégie » (1962 : 314).

Prenant en compte des considérations exclusivement économiques, ces théories conventionnelles « offrent un portrait trompeur des façons complexes avec lesquelles les forces du marché opèrent dans des contextes politiques et sociaux, en même temps qu'elles les modifient » (Levy, 2008 : 946). Face à « l'incomplétude de la logique marchande pure » (Orléan, 1994 ; cité par Huault, 2002 : 16), d'autres approches ont été mobilisées afin de rendre compte des dimensions non-économiques de l'émergence et de la diffusion des formes organisationnelles. Au centre de ces approches se trouve la notion de légitimité. L'adoption d'une forme organisationnelle particulière n'est plus alors considérée comme résultant de l'évaluation de ses caractéristiques intrinsèques (e.g. efficacité technico-économique) mais de la perception de son caractère légitime par les différentes parties prenantes constitutives de son environnement institutionnel (Meyer et Rowan, 1977 ; DiMaggio, 1988 ; Hannan et

Carroll, 1992 ; Aldrich et Fiol, 1994 ; Baum et Powell, 1995 ; Rao et al., 2000 ; Lounsbury et Glynn, 2001 ; Zimmerman et Zeitz, 2002).

Dans l'une des premières tentatives de définition de la notion de légitimité, Dowling et Pfeffer (1975) ont mis l'accent sur la recherche de congruence entre le système de valeurs associées aux activités et aux objectifs d'une organisation et les normes de comportement acceptables dans le système général des valeurs de la société à laquelle l'organisation appartient. Dans la mesure où ces deux systèmes de valeurs sont congruents, la légitimité de l'organisation est maintenue. En revanche, si une disparité réelle ou potentielle apparaît entre les deux systèmes de valeurs, la légitimité de l'organisation sera menacée (Dowling et Pfeffer, 1975 : 131). Meyer et Scott (1983) ont également insisté sur la congruence entre les valeurs de l'organisation et celles de son environnement mais en abordant l'aspect cognitif de ce phénomène plutôt que l'aspect évaluatif (Suchman, 1995 : 573) : les organisations sont légitimes quand elles sont compréhensibles, c'est-à-dire quand elles justifient leur existence, plutôt que quand elles sont souhaitables.

Adoptant une perspective large qui tente d'intégrer les dimensions cognitive et évaluative ainsi que le rôle de la société dans la dynamique de légitimation, Suchman définit la légitimité comme :

(...) a generalized perception or assumption that the actions of an entity are desirable, proper, or appropriate within some socially constructed system of norms, values, beliefs, and definitions (Suchman, 1995: 574).

Cette définition met en exergue le fait que la légitimité est d'abord un jugement social (Zimmerman et Zeitz, 2002) et une validation externe (Stone et Brush, 1996) accordée à l'organisation par ses parties prenantes (Ashforth et Gibbs, 1990) qui n'est valable qu'à l'intérieur d'un système social donné historiquement et géographiquement situé.

Aldrich et Fiol (1994) distinguent deux types de légitimité : sociopolitique et cognitive (distinction reprise par et Rao, Morrill et Zald, 2000 et Zimmerman et Zeitz, 2002). La légitimité sociopolitique réfère au fait que les acteurs clés du champ organisationnel, l'opinion publique, les leaders d'opinion et les représentants de l'État conviennent que l'organisation est conforme aux normes et lois en vigueur. Ainsi, lorsqu'une industrie acquière une légitimité sociopolitique forte, elle peut bénéficier de subventions et de mesures incitatives importantes de la part de l'État (incitations fiscales, parafiscales, etc.). La légitimité cognitive, quant à elle, renvoie au degré de diffusion des informations concernant l'organisation, ses produits, ses procédés, etc. au sein du champ organisationnel. Par exemple, la généralisation d'une pratique commerciale, comme la réservation en ligne dans le transport aérien, augmente la légitimité cognitive des entreprises qui y ont recours du fait que les consommateurs deviennent familiers avec cette pratique.

Les travaux conduits au sein du courant de l'écologie des populations considèrent que l'augmentation du nombre d'organisations adoptant une forme organisationnelle donnée, c'est-à-dire l'augmentation de la densité d'une forme particulière, est source d'une légitimité cognitive plus importante de cette forme (Hannan et Freeman, 1989). L'augmentation initiale de la densité engendre des économies d'échelle en même temps que l'apprentissage organisationnel accroît le taux de création de nouvelles organisations et diminue leur taux d'attrition (Rao et al., 2000 : 241). D'autres travaux, suggèrent que la légitimité sociopolitique augmente avec l'intensification des liens inter-organisationnels établis, par exemple, entre les entreprises et les agences réglementaires (Baum et Oliver, 1983) ou entre les entreprises concurrentes dans le cadre d'alliances stratégiques (Hybels et al., 1994). Cependant, comme le font remarquer Rao, Morrill et Zald, les approches par la densité et les réseaux offrent une vision passive du processus de légitimation.

In the density-dependence model, action consists of the existence of instances of an organizational form. In the relational density approach, action resides in the endorsement of individual firms by other prominent actors. Both perspectives portray legitimacy as a positive spill-over that obtains when there are enough instances of the form, or enough endorsements of individual firms by powerful actors (Rao et al., 2000: 241).

Dans l'approche dite « stratégique » (Suchman, 1995), la légitimité est considérée comme une ressource opérationnelle qu'une organisation acquière dans son environnement, en compétition avec d'autres organisations, et emploie dans la réalisation de ses objectifs (Dowling et Pfeffer, 1975 ; Ashforth et Gibbs, 1990). Cette approche admet un important degré de contrôle de la part de l'organisation sur le processus de légitimation : la malléabilité presque illimitée des symboles et des rituels permet de faire face à la difficile maîtrise des résultats tangibles et réels de l'organisation (comme le taux de profit). Mais les pratiques visant à maintenir la légitimité de l'organisation vis-à-vis des parties prenantes entrent souvent en conflit avec la logique d'efficacité économique. « Les organisations sont souvent confrontées au dilemme lié au fait que les activités célébrant les règles institutionnalisées, bien qu'elles comptent comme des dépenses cérémonielles vertueuses, sont des coûts purs du point de vue de l'efficacité » (Meyer et Rowan, 1977 : 355).

La légitimation est donc considérée comme un processus stratégique et permanent qui accompagne les différentes étapes de la vie d'une organisation. En effet, la création d'une nouvelle organisation suppose au préalable un minimum de légitimité instaurée par la validation de son statut juridique, ses objectifs, ses techniques de production et sa structure d'autorité. L'organisation doit ensuite établir sa légitimité en satisfaisant « aux normes socialement construites de qualité et de désirabilité tout en agissant en conformité avec les normes professionnelles admises » (Hearit, 1995 : 2). Une fois établie, la légitimité doit être maintenue, voire étendue. Les activités de maintien de la légitimité incluent des performances

continues et des assurances symboliques sur le bon fonctionnement de l'organisation d'une part, et d'autre part, des tentatives visant à anticiper et prévenir les potentielles remises en question de la légitimité (Ashford et Gibbs, 1990 : 183). Lorsque l'organisation échoue au niveau des activités de maintien de la légitimité, elle se retrouve confrontée à la menace de perdre celle-ci. La perte de légitimité advient lorsqu'un écart important, réel ou perçu, s'établit entre les activités et les objectifs d'une organisation d'une part et les attentes de la société vis-à-vis d'elle d'autre part. Elle peut toucher une organisation, un ensemble d'organisations au sein d'un secteur industriel (e.g. les *Big Pharma* et les *Majors* de l'industrie pétrolière) ou une industrie toute entière (e.g. l'industrie du tabac et celle de l'amiante). Dans ce cas, les organisations ne parviennent plus à mobiliser les ressources nécessaires à leur fonctionnement, tel que les capitaux, les ressources humaines, les consommateurs, etc.

Les organisations élaborent alors plusieurs réponses afin de restaurer (*repair*) leur légitimité (Suchman, 1995). Dowling et Pfeffer (1975 : 127) en distinguent trois grands types : l'adaptation des objectifs, pratiques et produits de l'organisation afin de se conformer à la définition dominante de la légitimité, l'utilisation de stratégies discursives visant à modifier la définition sociale de la légitimité de manière à ce que celle-ci devienne conforme aux valeurs, pratiques et produits de l'organisation et enfin l'utilisation de stratégies discursives permettant d'associer l'organisation à des symboles, valeurs ou institutions ayant une forte légitimité.

Dans une analyse plus détaillée, Suchman (1995) propose une typologie processuelle des réponses stratégiques des organisations face à la perte de légitimité (Tableau 4). La première stratégie que les organisations peuvent mettre en œuvre dans ce cas, et qui est dite « stratégie de normalisation », consiste à « formuler des justifications normalisées qui séparent l'évènement ou la pratique à l'origine de la perte de légitimité de l'évaluation globale de l'organisation » (Suchman, 1995 : 598). Quatre tactiques peuvent être mises en place dans le

cadre de cette stratégie. D'abord, l'organisation peut nier l'existence du problème. Cependant, sa persistance peut éroder la légitimité de l'organisation sur le long terme. L'organisation peut alors arguer de prétextes qui ne mettent pas en cause sa responsabilité morale et rejettent la faute sur une autre entité (autorité de régulation, employé peu scrupuleux, etc.) ou une circonstance exceptionnelle (catastrophe naturelle, concours de circonstances défavorables, etc.). Cette seconde tactique met néanmoins en doute les capacités de contrôle interne de l'organisation (Staw et al., 1983 ; Salancik et Meindl, 1984 ; Sutton et Callahan, 1987 ; Ashforth et Gibbs, 1990). Pour éviter cette critique, l'organisation peut tenter de justifier la situation en redéfinissant les moyens et les fins rétrospectivement de manière à ce que les événements ou les pratiques menaçant la légitimité apparaissent en accord avec les normes en vigueur (e.g. présenter la manipulation génétique comme une simple technique de sélection naturelle). Enfin, l'organisation peut conserver un minimum de légitimité en développant une explication faisant appel à une vision alternative qui offre un support plus important à ses pratiques (par exemple, lors de l'accident nucléaire de Fukushima, l'entreprise exploitante, Tepco, avait mis en avant le fait que sa gestion de la crise avait permis d'éviter des conséquences plus graves).

Au-delà des justifications normalisées, l'organisation peut restaurer sa légitimité par la « restructuration stratégique » de ses activités (Pfeffer, 1981), c'est-à-dire en admettant sélectivement que certains aspects limités de ses opérations soient imparfaits et en agissant effectivement pour remédier à ces imperfections. Deux tactiques de restructuration peuvent être mises en place. La première consiste à créer des indicateurs de performances et des mécanismes de contrôle internes mais surtout externes afin d'offrir des garanties aux parties prenantes sur la capacité de l'organisation à se conformer aux normes en vigueur et à prévenir la récurrence. Par exemple, suite aux nombreux scandales mettant en cause la qualité et l'objectivité des essais cliniques, les entreprises pharmaceutiques ont décidé d'adopter de

nouveaux standards d'essais dits Bonnes Pratiques Cliniques (BPC) et de confier de plus en plus la réalisation de ces essais à des organismes externes que ce soit des Centres de recherche sous-contrat (*Contract Research Organizations*) ou des hôpitaux publics. La seconde tactiques de restructuration consiste à créer une distance symbolique entre l'organisation et la source d'influence négative en se séparant par exemple du président, d'une unité de production (e.g. vente d'une usine polluante), d'une activité (e.g. séparation des activités spéculatives des banques commerciales) ou tout simplement en changeant de nom (e.g. changement du nom de Blackwater en Academi après les nombreux scandales qui ont touché cette entreprise).

Tableau 4 : Stratégies de reconquête de la légitimité

Strategies	Tactics	Examples
Normalize	Deny	Deny the problem
	Excuse	Blame individual employees or external authorities
	Justify	Redefining means and ends retrospectively
	Explain	Explain the disruptive events in a way that preserves an otherwise supportive worldview
Restructure	Create monitors	Invite government regulation
	Disassociate	Replace executive

Source : D'après Suchman (1995)

En répondant effectivement et de manière sélective à certaines critiques, les entreprises détournent en même temps les menaces les plus sérieuses à leur profitabilité et créent de nouvelles opportunités stratégiques leur permettant d'asseoir leur hégémonie sur le champ organisationnel (Levy et Scully, 2007). Les actions menées par les grandes entreprises pharmaceutiques afin de restaurer leur légitimité après la débâcle subie au Procès de Pretoria (2001) offrent un excellent exemple de la capacité des entreprises à protéger leurs intérêts majeurs et à créer de nouvelles opportunités. En effet, en concédant à certains pays comme

l'Inde, la Chine et le Brésil des droits limités leur permettant de copier des médicaments brevetés dans des circonstances exceptionnelles, les entreprises pharmaceutiques ont pu obtenir le renforcement des droits de propriété intellectuelle dans ces pays pour l'ensemble de leurs produits y compris pour les nouvelles thérapies anti-VIH. Le renforcement des régimes de protection intellectuelle au sein de ces pays a augmenté l'attractivité de leurs marchés pour les entreprises pharmaceutiques qui étaient à la recherche de nouveaux gisements de croissance leur permettant de faire face au ralentissement de croissance observé sur leurs marchés historiques (États-Unis, Europe de l'Ouest et Japon).

3.3.2 Réponses stratégiques des entreprises aux pressions institutionnelles

Nous avons vu que le néo-institutionnalisme sociologique a connu plusieurs infléchissements qui ont grandement contribué à dissiper l'image de la « cage d'acier » (*iron cage*) (DiMaggio et Powell, 1983) qu'on a longtemps associé à cette théorie. Les organisations ne sont plus conçues comme des « lemmings »⁵⁴, pour reprendre la métaphore de Leca (2006), qui subissent passivement les pressions de l'environnement institutionnel mais comme des agents qui développent de multiples comportements stratégiques pour faire face à ces pressions. À ce titre, la typologie développée par Oliver (1991) pour caractériser les réponses stratégiques des organisations aux pressions institutionnelles constitue un travail pionnier qui a ouvert la voie à de nombreux travaux empiriques et développements théoriques.

L'hypothèse de départ d'Oliver consiste à considérer l'existence d'une grande variabilité au niveau des réponses stratégiques des organisations face à leur environnement institutionnel en termes de résistance, de proactivité et de pouvoir d'influence.

⁵⁴ Ces petits êtres à la chevelure verte, héros du jeu vidéo éponyme, qui s'imitent systématiquement les uns les autres sans réfléchir.

It is suggested here that organizational responses will vary from conforming to resistant, from passive to active, from preconscious to controlling, from impotent to influential and from habitual to opportunistic, depending on the institutional pressures toward conformity that are exerted on organizations (Oliver, 1991: 151).

À partir de cette hypothèse, Oliver développe une typologie des réponses stratégiques des organisations aux processus institutionnels qui vont de la passivité à la résistance active. Cinq types de réponses stratégiques sont ainsi identifiés : l'Acquiescement, le Compromis, l'Évitement, la Défiance et la Manipulation (Tableau 5).

Tableau 5 : Réponses stratégiques des organisations aux processus institutionnels

Strategies	Tactics	Examples
Acquiesce	Habit	Following invisible, taken-for-granted norms
	Imitate	Mimicking institutional models
	Comply	Obeying rules and accepting norms
Compromise	Balance	Balancing the expectations of multiple constituents
	Pacify	Placating and accommodating institutional elements
	Bargain	Negotiating with institutional stakeholders
Avoid	Conceal	Disguising nonconformity
	Buffer	Loosening institutional attachments
	Escape	Changing goals, activities or domains
Defy	Dismiss	Ignoring explicit norms and values
	Challenge	Contesting norms and requirements
	Attack	Assaulting the source of institutional pressure
Manipulate	Co-opt	Importing influential constituents
	Influence	Shaping values and criteria
	Control	Dominating institutional constituents and processes

Source : Oliver, 1991 : 152

L'acquiescement constitue la forme la plus passive de réponse stratégique des organisations aux pressions de l'environnement institutionnel. Il peut se révéler à travers trois tactiques alternatives. D'abord, l'organisation peut adhérer de manière inconsciente ou aveugle à des normes et valeurs considérées comme allant-de-soi (*Habit*). Elle peut aussi imiter de manière consciente ou inconsciente des modèles existants parce qu'ils ont montré leur succès dans des contextes similaires ou parce qu'ils sont promus par des agents influents comme les cabinets de conseil (*Imitate*). Enfin, elle peut incorporer consciemment des valeurs, normes ou exigences institutionnelles (e.g. normes environnementales et sociales) par anticipation d'un bénéfice potentiel comme l'appui de l'État ou le soutien de l'opinion publique (*Comply*).

La stratégie de compromis représente une réponse aux exigences parfois contradictoires de l'environnement institutionnel et souvent incompatibles avec les objectifs d'efficacité des organisations. Trois tactiques illustrent cette stratégie. La première consiste à tenir en équilibre les demandes et attentes des différentes parties prenantes en opérant des concessions ciblées qui permettent à l'organisation de préserver ses soutiens internes et externes (*Balance*). À titre d'exemple, les plans sociaux élaborés par les entreprises en difficulté doivent trouver le meilleur équilibre entre les attentes des marchés financiers, des salariés et de l'État. La deuxième tactique vise à apaiser les pressions institutionnelles qui s'exercent sur l'organisation (*Pacify*). Un exemple peut être donné par les contrôles que les entreprises multinationales mettent en place pour assurer le respect des normes de travail chez leurs sous-traitants dans les pays en voie de développement afin d'atténuer la virulence des critiques dont elles font l'objet de la part des ONG. La troisième tactique consiste à marchander avec certaines parties prenantes afin que celles-ci abaissent le niveau de leurs demandes ou attentes en échange de certaines concessions ou sous la menace de sanctions (*Bargain*). Par exemple, les représentants des patrons d'entreprises agitent régulièrement la menace de la délocalisation afin de pousser l'État à abaisser le taux des charges sociales qui pèsent sur eux.

L'évitement est une stratégie qui permet à l'organisation d'échapper à la nécessité de se conformer aux exigences de l'environnement institutionnel. La première tactique d'évitement consiste à dissimuler la non-conformité (*Conceal*). L'organisation peut par exemple élaborer des procédures et normes auxquelles elle se soustrait dans la pratique ou instaurer des rituels et cérémonies qui renvoient l'image de son acceptation des règles, normes et exigences institutionnelles sans pour autant s'y soumettre. La deuxième tactique permet à l'organisation de réduire le degré de contrôle externe exercé sur elle en découplant partiellement ses activités de l'évaluation réalisée par les parties prenantes (*Buffer*). Ainsi, la complexité des instruments financiers développés par certains établissements rend leur évaluation par des organismes externes, notamment par les autorités de régulation, extrêmement difficile, ce qui permet à ces établissements de bénéficier d'une plus grande marge de manœuvre dans leur utilisation (taux de rentabilité, couverture de risque, etc.). Enfin, une dernière tactique d'évitement conduit l'organisation à sortir du domaine dans lequel les pressions institutionnelles sont jugées excessivement importantes (*Escape*). Une entreprise peut notamment abandonner la production de produits dangereux (e.g. amiante, dichlorodiphényltrichloroéthane : DDT) ou délocaliser des activités polluantes vers des pays ayant des réglementations environnementales moins exigeantes.

Trois tactiques de défiance peuvent être mises en œuvre par les organisations en réponse aux pressions institutionnelles. La première consiste à ignorer les règles, normes et valeurs explicites, en particulier lorsque le pouvoir de coercition des parties prenantes est faible ou lorsque les exigences de l'environnement institutionnel s'éloignent fortement des objectifs de l'organisation (*Dismiss*). Par exemple, certaines entreprises pharmaceutiques choisissent d'ignorer volontairement la réglementation en matière d'information médicale estimant que la probabilité d'être condamnées pour certaines pratiques illégales (e.g. promotion hors-indications autorisées d'un médicament) est faible en raison des ressources limitées dont

disposent les autorités sanitaires pour exercer leur mission de contrôle ou que les amendes auxquelles elles s'exposent sont largement compensées par les bénéfices attendus de ces pratiques. La contestation est une tactique plus active qui permet aux organisations de dénoncer l'irrationalité de certaines règles et normes ou leur inapplicabilité (*Challenge*). Ainsi, les entreprises industrielles contestent régulièrement les normes environnementales les jugeant trop exigeantes et impossibles à respecter. Enfin, la troisième tactique de défiance consiste à attaquer les sources des pressions institutionnelles en vue de les décrédibiliser (*Attack*). Un exemple est donné par Maguire et Hardy (2009) à propos de la réaction des producteurs d'engrais chimiques et de pesticides aux États-Unis après la publication de *Silent Spring* par Rachel Carson. La plupart des attaques furent alors dirigées contre l'auteur, accusée d'être opposée au progrès ou tout simplement incapable d'entendre les arguments des autres scientifiques parce qu'elle est une femme.

La manipulation est la plus active des réponses stratégiques des organisations aux pressions institutionnelles. C'est une stratégie qui vise à modifier les normes, valeurs et exigences de l'environnement et à influencer les acteurs qui les déterminent ou les soutiennent. La première tactique de manipulation consiste à persuader certains constituants d'intégrer l'organisation (*Co-opt*). Cette tactique permet de neutraliser la contestation et d'augmenter la légitimité de l'organisation. La deuxième tactique amène l'organisation à agir activement en vue de façonner les normes et valeurs admises ainsi que les critères d'acceptabilité des pratiques et d'évaluation des performances au sein du champ organisationnel (*Influence*). Il s'agit principalement d'un travail discursif qui comprend la production, la diffusion et la consommation de textes permettant de créer ou de transformer les schémas cognitifs au travers desquels les acteurs interprètent et donnent du sens à la réalité (Hardy et Philips, 2004 ; Philips et al., 2004 ; Maguire et Hardy, 2009, 2013). La dernière tactique de manipulation consiste en un effort spécifique visant à établir la domination de l'organisation

sur les autres constituants de l'environnement institutionnel (*Control*). Elle comprend des actions permettant le contrôle de l'allocation des ressources, des relais médiatiques et des centres de décision (e.g. maîtrise du financement des partis politiques, contrôle financier des grands groupes de médias, participation aux organismes chargés de l'élaboration des normes et standards comme la Commission du Codex Alimentarius et l'Organisation Internationale de Normalisation).

Plusieurs travaux empiriques menés à la suite d'Oliver (1991) ont montré que les entreprises adoptent des comportements stratégiques complexes en articulant différentes réponses de façon concomitante ou séquentielle (e.g. Levy et Egan, 2003 ; Maguire et Hardy, 2009). Par exemple, à propos des réponses stratégiques des Majors aux changements institutionnels survenus dans le champ de l'industrie musicale durant les années 1990-2000, Moyon et Lecoq (2010) soulignent la cohérence des comportements stratégiques de ces entreprises qui ont adopté principalement une stratégie de Défiance. Cependant ils observent des disparités révélatrices au niveau des réponses secondaires qui ont accompagné ce comportement. Bien qu'au début du processus, ces entreprises aient adopté principalement des réponses secondaires actives (Manipulation et Évitement), elles ont mis en œuvre des réponses secondaires de plus en plus passives (Compromis et Acquiescement) au fur et à mesure du processus de changement institutionnel.

D'autres questions concernant les réponses stratégiques des entreprises aux pressions institutionnelles demeurent cependant peu étudiées. En particulier, la question des conditions de succès de ces réponses a bénéficié de peu d'attention que ce soit au niveau de sa conceptualisation théorique ou de son examen empirique (Bonardi et al., 2006)⁵⁵. Elle constitue pourtant une question essentielle qui permet de comprendre le choix de ces réponses

⁵⁵ À l'exception notable de Bonardi et Keim (2005) et Bonardi, Holburn et Vanden Bergh (2006).

et leur mise en œuvre par les entreprises. Une autre question tout aussi importante concerne la relation entre les réponses stratégiques des entreprises, les répertoires d'action des mouvements sociaux et les politiques publiques de l'État ainsi que la dynamique de leurs évolutions dans le temps. En effet, l'étude des réponses stratégiques des entreprises ne peut être abordée indépendamment des comportements stratégiques des autres acteurs du champ organisationnel qui les influencent en même temps qu'ils sont influencés par elles.

3.3.3 Stratégies politiques et stratégies hors-marché des entreprises

L'action publique constitue une importante source d'incertitude pour les entreprises (Boddewyn, 2003 ; Jacobson et al., 1993) et un déterminant important de leurs performance globale (Baron, 1995, 1997, 2012 ; Shaffer, 1995). L'État, à travers ses instances exécutives législatives, juridictionnelles et administratives, contribue grandement à façonner les « règles du jeu » qui structurent la compétition sur le marché. À titre d'exemples, l'État peut intervenir pour contrôler les prix (e.g. Loi Lang relative au prix du livre en France), réglementer l'accès à certains marchés (e.g. Autorisation de Mise sur le Marché pour les médicaments et les dispositifs médicaux), ou encore modifier le système de propriété intellectuelle (e.g. Arrêt *Diamond v. Chakrabarty* de la Cours suprême des États-Unis déclarant recevable la demande de brevet déposée par General Electric sur une bactérie génétiquement modifiée). Cette intervention peut affecter l'intensité concurrentielle intra-secteur, le pouvoir de négociation des clients et des fournisseurs, la nature des produits de substitutions et les barrières à l'entrée et à la sortie du secteur (Porter, 1980). Pour les entreprises, l'action publique devient alors « un outil compétitif permettant de créer l'environnement le plus favorable à leurs efforts concurrentiels » (Epstein, 1969 : 142).

Les stratégies élaborées par les entreprises afin d'orienter, affecter ou influencer l'action publique sont dites « stratégies politiques » (Epstein, 1969 ; Baysinger, 1984 ; Baysinger et

al., 1985 ; Yoffie et Bergenstein, 1985 ; Keim et Zeithaml, 1986 ; Yoffie, 1987 ; Shaffer, 1995 ; Schuler, 1996 ; Attarça, 1998, 2002 ; Hillman et Hitt, 1999 ; Hillman et al., 2004 ; Bonardi et Keim, 2005). Les activités politiques, c'est-à-dire l'ensemble des actions mises en œuvre dans le cadre de ces stratégies, ont pour finalité de créer et maintenir un avantage concurrentiel pour l'entreprise et de légitimer ses pratiques et ses objectifs (Baysinger, 1984 ; Shaffer, 1995). Un exemple peut en être donné au travers du travail mené par les entreprises pharmaceutiques afin de renforcer les droits de propriété intellectuelle sur les médicaments. Mettant en avant les coûts et les délais extrêmement importants du processus de développement et d'enregistrement d'un nouveau médicament, l'industrie pharmaceutique a réussi à obtenir l'allongement de la durée de vie des brevets pharmaceutiques grâce à l'adoption en 1984 du *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* (Hatch-Waxman Act) qui accorde une protection supplémentaire allant jusqu'à 5 ans après l'expiration du brevet de base (Kucukarslan et Cole, 1994)⁵⁶. Un autre exemple est offert par les entreprises sidérurgiques américaines qui ont su convaincre le gouvernement fédéral d'adopter des mesures protectionnistes favorisant le maintien de leurs marges et profits dans un marché pourtant en déclin (Schuler, 1996).

Les stratégies politiques des entreprises peuvent prendre plusieurs formes. Hillman et Hitt (1999) distinguent trois stratégies génériques (Tableau 6). La stratégie d'information vise à influencer l'action publique en mettant à disposition des décideurs politiques des informations spécifiques sur la position de l'entreprise vis-à-vis d'un enjeu particulier, notamment en ce qui concerne l'évaluation du rapport coûts/bénéfices des solutions alternatives. La principale tactique mise en œuvre dans le cadre de cette stratégie est le lobbying, qui, dans son acception

⁵⁶ Le règlement 1768/92/CEE du Conseil européen, adopté sous la pression de l'industrie pharmaceutique, introduit des dispositions similaires qui permettent l'allongement de la durée de protection d'un nouveau médicament allant jusqu'à 5 ans après l'expiration du brevet de base (Shechter, 1998 ; Permanand, 2006. Voir aussi Chapitre 6).

américaine, désigne les actions par lesquelles les représentants d'une entreprise, ou d'un ensemble d'entreprises (les lobbyistes), fournissent des informations aux décideurs politiques à travers des rencontres formelles ou informelles (Holburn et Vanden Bergh, 2002)⁵⁷. L'entreprise peut aussi faire appel à d'autres tactiques comme la présentation de résultats de recherches et d'enquêtes, la participation aux auditions parlementaires et la publication de déclarations de principe ou de rapports techniques. La deuxième stratégie générique a pour objectif d'aligner les intérêts des décideurs politiques sur les préférences de l'entreprise à travers des incitations financières. Le financement politique (financement de responsables politiques, de partis politiques ou de campagnes électorales) est la plus importante forme d'incitation financière utilisée par les entreprises dans le cadre de leurs stratégies politiques. Ainsi, aux États-Unis, l'influence des PAC (*Political Action Committees*) sur les positions des responsables politiques a été mise en évidence dans plusieurs travaux (e.g. Sabato, 1985 ; Kroszner et Stratmann, 1998 ; Cho et Spence, 2011). Enfin, la stratégie de mobilisation politique (*constituency-building*) vise à influencer l'action publique en identifiant, sensibilisant et motivant à l'action d'autres parties prenantes qui jouent le rôle d'intermédiaire entre l'entreprise et les décideurs politiques (Baysinger et al., 1985 ; Keim et Zeithaml, 1986). Les cibles de cette stratégie peuvent être les employés, les actionnaires, les citoyens, les ONG, les associations de consommateurs et de patients, etc. Plusieurs tactiques sont alors utilisées, en particulier, le financement de campagnes publicitaires, l'organisation de salons et de conférences et la gestion de sites Internet dédiés et de comptes sur les sites de réseaux sociaux.

⁵⁷ Dans sa connotation européenne, le lobbying renvoie à l'action politique des organisations en général (Hillman et Hitt, 1999 : 834).

Tableau 6 : Typologie des stratégies politiques des entreprises

Strategy	Tactics	Characteristics
Information strategy	Lobbying Commissioning research projects and reporting research results Testifying as expert witnesses Supplying position papers or technical reports	Targets political decision makers by providing information
Financial incentive strategy	Contributions to politicians or party Honoraria for speaking Paid travel, etc. Personal service (hiring people with political experience or having a firm member run for office)	Targets political decision makers by providing financial incentives
Constituency-building strategy	Grassroots mobilization of employees, suppliers, customers, etc. Advocacy advertising Public relations Press conferences Political education programs	Targets political decision makers indirectly through constituent support

Source : Hillman et Hitt, 1999 : 835

Si les travaux sur les stratégies politiques des entreprises ont mis l'État au centre de leurs analyses, la prise en compte de l'influence d'autres agents a conduit à reconsidérer l'environnement pertinent pour l'action politique des entreprises. À côté du marché, où les interactions entre les entreprises, les fournisseurs et les consommateurs sont régies par des arrangements privés impliquant des transactions économiques volontaires et des transferts de propriété, d'autres interactions *hors-marché*⁵⁸, structurées par des arrangements non-économiques sont constamment à l'œuvre entre un ensemble élargi de parties prenantes.

The nonmarket environment is composed of the social, political and legal arrangements that structure interactions outside of, but in conjunction with markets

⁵⁸ Pour une discussion de l'origine, des acceptions et des usages de la notion d'environnement hors-marché, voir Boddewyn (2003).

and contracts. The nonmarket environment encompasses those interactions between the firm and individuals, interest groups, government entities, and the public that are intermediated not by markets but by public and private institutions. Public institutions differ from markets because of characteristics such as majority rule, due process, broad enfranchisement, collective action, and access by the public (Baron, 2012: 2).

Les interactions entre l'entreprise et les autres parties prenantes de son environnement hors-marché peuvent être volontaires comme lorsqu'une entreprise s'engage dans un partenariat avec une ONG humanitaire. Elles peuvent aussi être involontaires comme lorsqu'un groupe de consommateurs décide de boycotter les produits de l'entreprise en raison de son non respect de certaines valeurs éthiques. La gestion de ces interactions nécessite alors l'élaboration de « stratégies hors-marché », définies comme des « ensemble[s] coordonné[s] d'actions mises en œuvre au sein de l'environnement hors-marché dans le but de créer de la valeur en améliorant la performance globale [de l'entreprise] » (Baron, 1995 : 47).

L'industrie pharmaceutique offre plusieurs exemples de l'utilisation, souvent réussie, des stratégies hors-marché⁵⁹. Nous citerons en exemple la campagne menée par les entreprises pharmaceutiques en Europe afin de faire adopter une loi permettant de breveter les médicaments issus des biotechnologies. Les premiers efforts de l'industrie pharmaceutique dans ce sens avaient lamentablement échoué lorsque le Parlement européen rejeta en mars 1995 la proposition de directive élaborée par la Commission en vue de lever les obstacles réglementaires à la brevetabilité des inventions biotechnologiques. Cette proposition avait rencontré une opposition farouche de la part des associations écologistes (notamment Greenpeace et Global 2000⁶⁰), des organisations de défense des animaux, des associations de patients (fédérées au sein de la *European Alliance of Genetic Support Groups: EAGS*), de

⁵⁹ Voir par exemple Baron (2012 : 16-19) pour une synthèse de cas.

⁶⁰ Une association écologiste autrichienne.

l'Église et du groupe parlementaire des Verts⁶¹. Suite à cet échec, l'industrie pharmaceutique entreprit de rallier les associations de patients à sa cause en expliquant que sans brevets sur les inventions biotechnologiques, plusieurs traitements prometteurs ne verraient jamais le jour. En effet, les entreprises pharmaceutiques considéraient indispensable le fait de disposer d'un porte-parole légitime aux yeux des parlementaires européens et de l'opinion publique comme l'affirme l'un de ses représentants :

The industry is not always its best advocate. There are those who believe that the industry has motives that are not entirely pure. If there are others who deliver the same sort of messages, but that would not seem to have quite the same vested interests that the industry might have in the outcome, then, I think that is quite helpful ... It is very helpful that the patients have started delivering very emotive messages to members of European Parliament which counterbalance emotional messages from other quarters (interview, 28/5/97b) (Schechter, 1998: 150).

Grâce au travail de lobbying réalisé par les associations de patients, notamment EAGS, auprès des parlementaires européens, la directive 98/44/CE relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques fut adoptée en juillet 1998 (Shechter, 1998).

La stratégie hors-marché de l'entreprise doit être orientée vers la création des conditions nécessaires au succès de sa stratégie de marché (stratégie compétitive). En retour, sa stratégie compétitive doit renforcer sa stratégie hors-marché en soutenant les arrangements réglementaires, politiques et sociaux qui lui sont le plus favorables. Par exemple, les laboratoires de médicaments génériques en France ont mené à partir du milieu des années 1990 plusieurs actions envers le gouvernement, le Parlement, les agences réglementaires, les caisses d'assurance maladie, les médecins, les pharmaciens et l'opinion publique dans l'objectif de créer les conditions nécessaires au développement de ce marché. Ces actions ont

⁶¹ Des militants de Greenpeace avaient notamment accroché une banderole avec le slogan "*No patents on life*" sur le pont enjambant la Rue Belliard à Bruxelles le jour du vote du projet de directive.

permis la levée de plusieurs obstacles juridiques (e.g. définition légale du générique et précision des conditions de substitution d'une spécialité pharmaceutique par le pharmacien), économiques (e.g. alignement de la marge du générique sur celle de la spécialité de référence⁶²), socioculturels et psychologiques (e.g. campagnes de sensibilisation envers les patients afin de dissiper leurs craintes vis-à-vis de ces médicaments, perçus comme étant moins efficaces ou de moindre qualité). Parallèlement, les génériqueurs ont adopté des stratégies de marché basées sur la réduction des coûts avec un respect strict des normes de fabrication⁶³ (sous-traitance, réduction des frais de marketing et des frais généraux, etc.) ce qui a permis de changer les habitudes de prescription des médecins, de délivrance des pharmaciens et de consommation des patients. En conséquence, la part de marché des médicaments génériques est passée de 3,4% en quantité et 1,8% en valeur en 1999 à 23% en quantité et 10,9 % en valeur en 2010 (ANSM, 2012). La stratégie générale de l'entreprise doit donc intégrer les éléments de marché et hors-marché afin de créer des synergies entre sa stratégie compétitive et sa stratégie hors marché (Baron, 1995, 1997, 2012)⁶⁴. L'importance

⁶² Les prix des génériques étant en moyenne inférieurs de 60% au prix de la spécialité originale (encore appelée spécialité de référence ou princeps), sans mécanisme d'ajustement, le pharmacien ne serait pas incité à les délivrer puisque, pour le même acte, il serait moins rémunéré. Même si les marges de distribution sont dégressives, la marge en valeur absolue perçue par le pharmacien est, en effet, toujours plus élevée pour un médicament onéreux que pour un médicament qui l'est moins. Aussi, la marge des génériques est-elle, pour le pharmacien, égale à celle de la spécialité de référence. À cette « neutralité » des marges s'ajoutent surtout des possibilités de remise par le fabricant beaucoup plus importantes pour les génériques que pour les autres médicaments remboursables (ANSM, 2012).

⁶³ Notamment les Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF) en vigueur dans l'industrie pharmaceutique y compris pour les princeps.

⁶⁴ Levy et Egan (2003 : 812) remettent en cause la distinction entre stratégie de marché et stratégie politique (qu'ils assimilent à la stratégie hors-marché). Pour eux :

Any threat to an industry's markets, whether from regulation, popular opinion, or technological innovation, is inherently a political threat; similarly, corporate response strategies to such threats, including research and development, mergers, or lobbying, can all be understood as forms of corporate political strategy. It is not just that companies can benefit from coordinating market and non-market strategies (Baron, 1995[2012]); more profoundly, this conception points to the interrelationships among

d'une telle intégration a été examinée par Shaffer, Quasney et Grimm (2000) dans un travail consacré aux stratégies des compagnies aériennes empruntant les couloirs internationaux de l'Atlantique du Nord ainsi que par Bonardi (2004) dans son étude des stratégies des monopoles nationaux face à la dérégulation de leur secteur. Ces deux travaux empiriques apportent un premier support à l'appel de Baron pour une gestion intégrée des stratégies de marché et hors-marché.

Sur la base du modèle élaboré par Baron (1993[2012]) et développé par Bach et Allen (2010), nous proposons de distinguer six éléments permettant d'analyser l'environnement hors-marché de l'entreprise.

- **Les enjeux** : ils qui structurent l'environnement hors-marché de l'entreprise considéré comme une composante de son champ organisationnel. Par exemple, pour les entreprises pharmaceutiques innovantes, les droits de propriété intellectuelle, la concurrence des génériques, la réduction des dépenses publiques au sein de leurs marchés historiques, la croissance rapide des marchés émergents, etc. constituent autant d'enjeux qui sont source d'incertitudes mais aussi d'opportunités pour ces entreprises ;
- **Les acteurs** : ce sont les individus ou organisations qui peuvent être affectés par ces enjeux (e.g. États, ONG, syndicats de travailleurs, associations de consommateurs et de patients) ;
- **Les intérêts** : par rapport à un enjeu donné, les acteurs vont avoir des intérêts divergents, convergents ou neutres ;

“the social and material conditions within which industry production is organized, the linkages of economic production with the social and cultural elements of life, the political and regulatory context of economic production, and the influence of production and firm strategies on the industry's economic, ecological, and social environments” (Shrivastava, 1986: 374). In a fundamental sense, all strategy is political.

- **Les interactions** : la perception de ces intérêts par les acteurs détermine la nature des interactions qui vont se mettre en place (alliances, confrontations, compromis, etc.). Par exemple, les associations de patients peuvent soutenir l'industrie pharmaceutique sur la question des droits de propriété intellectuelle et s'opposer à elle sur celle des génériques ;
- **Les arènes** : ce sont les lieux physiques ou symboliques où se déroulent les interactions entre acteurs (cours de justices, auditions parlementaires, médias, etc.). Comme nous l'avons vu précédemment, chaque arène possède ses propres principes de fonctionnement (Cefaï, 1996) ;
- **Les ressources** : afin d'orienter le choix des solutions dans un sens favorable à leurs intérêts, les acteurs mobilisent différentes formes de ressources politiques. Attarça (2002) en propose une typologie qui comprend les ressources d'information (expertise technique, scientifique, juridique, etc.), relationnelles (réseau politique, médiatique, etc.), symboliques (image de l'entreprise auprès des politiques, de l'opinion publique, etc.), organisationnelles (capacités à élaborer et mettre en œuvre une stratégie politique), économiques (parts de marché, nombre d'employés, etc.) et financières.

Les recherches sur les stratégies hors-marché des entreprises se sont focalisées sur un nombre limité d'acteurs et d'interactions. Ainsi, la plupart des chercheurs se sont-ils intéressés presque exclusivement aux activités menées par les entreprises, que ça soit de manière individuelle ou collective, dans l'objectif d'influencer les instances législatives (Holburn et Vanden Bergh, 2002 ; Bonardi et al., 2006). Or, une part importante de l'action publique est déterminée par des instances non-législatives notamment les instances juridictionnelles et les agences réglementaires. C'est le cas notamment dans les secteurs fortement réglementés comme l'industrie nucléaire, les télécommunications, le transport aérien, etc. Le champ de l'industrie pharmaceutique aux États-Unis illustre parfaitement cette situation. En effet, les

cours de justices américaines, notamment la Cour suprême des États-Unis et la *Court of Appeals for the Federal Circuit*⁶⁵, ont joué un rôle décisif dans l'émergence d'un nouveau régime des droits de propriété intellectuelle concernant les produits pharmaceutiques en général et les inventions biotechnologiques en particulier (Rai, 1999 ; Jaffe, 2000 ; Orsi, 2002)⁶⁶. Par ailleurs, les agences réglementaires, notamment la FDA (*Food and Drug Administration*)⁶⁷ et l'USPTO (*United States Patent and Trademark Office*), jouissent d'un important pouvoir puisqu'il leur incombe de promulguer les règlements d'application et d'élaborer les normes techniques. En outre, la FDA est la seule autorité habilitée à délivrer les autorisations de commercialisation des médicaments sur le territoire américain après examen des données de qualité, de sécurité et d'efficacité. Elle procède aussi à l'inspection des usines pour s'assurer du respect des BPF, contrôle la diffusion par les entreprises de l'information médicale à l'intention des professionnels de santé et des patients et surveille la remontée des données concernant les effets indésirables des médicaments commercialisés (pharmacovigilance) qu'elle peut éventuellement retirer du marché.

Du point de vue des entreprises, les stratégies hors-marché élaborées en direction des agences réglementaires présentent plusieurs défis spécifiques (Baron, 2001). Car, d'une part, le financement direct de ces agences par les entreprises est strictement interdit, et d'autre part, les responsables de ces agences ne sont pas élus mais nommés par le pouvoir exécutif et n'ont donc pas les mêmes contraintes que les responsables politiques. Les travaux existants

⁶⁵ Créée en 1982, elle est spécialisée dans les litiges concernant les droits de propriété intellectuelle.

⁶⁶ Nous citons par exemple l'arrêt *Diamond v. Chakrabarty* (1980) de la Cour suprême des États-Unis validant le premier brevet sur une bactérie génétiquement modifiée, l'arrêt *Moore v. Regents of the University of California* (1990) de la Cour suprême de Californie validant le premier brevet sur des tissus prélevés sur un sujet humain et enfin l'arrêt *Association for Molecular Pathology v. Myriad Genetics* (2013) de la Cour suprême des États-Unis excluant les séquences naturelles d'ADN du domaine des brevets et autorisant les brevets sur des séquences artificielles d'ADN.

⁶⁷ Sur le rôle de la FDA, voir Chapitre 4 et suivants.

suggèrent que les intérêts des responsables des agences réglementaires résident principalement dans l'augmentation du budget alloué (Niskanen, 1971), du personnel employé (Bonardi et al., 2006) et dans l'amélioration de leurs perspectives de carrière (Niskanen, 1971 ; Weatherby, 1971 ; Mueller, 2003). En outre, pour mener à bien leurs missions, ces agences doivent faire appel à une expertise solide dans leurs domaines de compétence. Or, elles sont fortement dépendantes des autres parties prenantes, en particulier des entreprises, pour accéder à cette expertise. Cette dépendance des ressources (Pfeffer et Salancik, 1978) constitue le principal levier d'action des entreprises sur les agences réglementaires. Face au manque de ressources financières et humaines permettant le développement d'une expertise interne solide, les agences réglementaires font appel à l'expertise externe qui est souvent détenue par les entreprises ou par des experts supposés être indépendants mais ayant fréquemment des liens d'intérêts avec les entreprises. Ces dernières agissent alors sur les agences réglementaires en leur fournissant une expertise favorable à leurs intérêts ou en influençant l'expertise produite par les experts indépendants ou employés au sein de ces agences ainsi que les décisions de leurs responsables.

L'Agence européenne du médicament (*European Medicines Agency: EMA*) concentre l'ensemble des tactiques utilisées par les entreprises dans le cadre de leurs stratégies hors-marché (les agences de santé nationales en Europe, comme l'ANSM en France, et la FDA aux États-Unis ne sont pas en reste). Le Parlement européen, « gravement préoccupé par l'échec de l'Agence et de son conseil d'administration à répondre efficacement à la question des conflits d'intérêts », avait refusé d'accorder son quitus à l'EMA pour son budget 2010 (Parlement européen, 2012)⁶⁸. Il avait rappelé, dans sa résolution adoptée le 12 mai 2012, « que suite au recrutement de l'ancien directeur exécutif, presque immédiatement après son

⁶⁸ Deux autres agences, l'Agence européenne de sécurité des aliments (*European Food Safety Agency: EFSA*) et l'Agence européenne pour l'environnement (*European Environment Agency: EEA*) ont vu leurs budgets bloqués par le Parlement européen par la même occasion.

départ de l'Agence, par un bureau de conseil opérant notamment pour des sociétés pharmaceutiques, l'autorité de décharge avait émis des doutes sur l'indépendance réelle de l'Agence et sur la façon dont le conseil d'administration appliquait l'article 16 du statut des fonctionnaires »⁶⁹. Le Parlement européen (2012) regrettait aussi « que de nombreux experts n'aient pas publié de déclaration d'intérêts, et que la comparaison entre les déclarations d'intérêts publiées par les agences nationales compétentes et celles publiées par l'Agence révèle des différences importantes dans certains cas ; déplore, en outre, le fait qu'au moins un membre du conseil d'administration de l'Agence, également membre suppléant du comité des médicaments à usage humain, ait omis de déclarer ses récentes responsabilités d'encadrement dans une société pharmaceutique ». En outre, depuis l'adoption du règlement CE 141/2000 concernant les médicaments orphelins, les associations de patients disposent, de droit, de trois sièges au sein du Comité des médicaments orphelins (*Committee for Orphan Medicinal Products: COMP*), l'un des sept comités scientifiques de l'EMA. Or, les liens d'intérêts de certains représentants d'associations membres du COMP avec l'industrie pharmaceutique ont été mis en évidence à plusieurs reprises (e.g. CEO⁷⁰, 2013 ; Prescrire, 2013)⁷¹.

⁶⁹ Le Parlement européen (2012) s'était dit aussi « préoccupé par les allégations selon lesquelles l'ancien directeur exécutif de l'Agence aurait créé sa propre société de conseil alors qu'il était toujours en fonction ».

⁷⁰ *Corporate Europe Observatory* (CEO) est une association qui mène des recherches et des campagnes sur l'influence économique et politique des grandes entreprises en Europe. Elle a notamment publié en 2000 : *Europe Inc.: Regional and Global Restructuring and the Rise of Corporate Power*. Pluto Press, London.

⁷¹ Dans une lettre du 23 mai 2012 au Commissaire de la Direction générale Santé et Consommateurs (DG SANCO), le Président de la Commission santé et environnement (ENVI) du Parlement européen avait demandé que le Commissaire organise un nouvel appel à candidatures afin de sélectionner, pour le compte du COMP, des représentants de patients et de professionnels de santé plus indépendants que ceux qui se sont présentés à l'issue du premier appel à candidatures (Prescrire, 2013).

Conclusion

Nous avons tenté, à travers ce troisième chapitre, d'intégrer les apports de la théorie des mouvements sociaux et de l'analyse de l'action publique au néo-institutionnalisme sociologique dans l'objectif de mieux comprendre la relation entre la critique à l'encontre des entreprises et les stratégies individuelles et collectives qu'elles déploient afin d'y faire face et de l'exploiter.

En effet, la théorie des mouvements sociaux a développé plusieurs outils théoriques et méthodologiques permettant d'analyser la formation de la contestation. Les recherches au sein de ce courant ont largement contribué à la compréhension du processus de structuration de l'action collective à travers la création d'organisations de mouvement social l'élaboration de répertoires d'action et le cadrage de l'action collective. Ainsi, les mouvements sociaux peuvent agir en tant que véritables entrepreneurs institutionnels en impulsant des changements institutionnels importants (Leca et al., 2006). L'analyse du travail de cadrage réalisé par ces mouvements permet de mieux saisir les activités des entrepreneurs institutionnels qui visent à construire un enjeu commun à différents agents et à délimiter les frontières du champ organisationnel. Par ailleurs, les stratégies des mouvements sociaux peuvent être conçues comme des stratégies contre-hégémoniques visant à remettre en cause la domination du bloc historique. Le champ organisationnel devient alors le terrain d'une « guerre de positions » (Gramsci, 1971) où chaque acteur mobilise des dispositifs matériels, organisationnels et discursifs spécifiques (Levy, 2008).

D'autre part, les approches en termes de structures des opportunités politiques et de mise sur agenda des problèmes publics permettent de dépasser la dichotomie entre action collective et action publique pour concevoir l'émergence d'un problème public et l'élaboration d'une

action publique comme un processus de co-construction qui implique l'interaction permanente entre les mouvements sociaux et la puissance publique. Ce processus de co-construction amène à repenser alors les stratégies des entreprises face à la contestation et à l'action publique.

En effet, qu'elles soient décrites en termes de stratégies de reconquête de la légitimité (Suchman, 1995), de réponses stratégiques aux processus institutionnels (Oliver, 1991), de stratégies politiques (e.g. Hillman et Hitt, 1999) ou de stratégies hors-marché (e.g. Baron, 1995), les stratégies des entreprises doivent prendre en compte les interactions étroites et multiples entre les mouvements sociaux et la puissance publique (coopération, négociation, affrontement, etc.). Ainsi, quelle que soit leur cible principale (décideurs politiques, agences réglementaires, opinion publique, ONG, etc.), ces stratégies ne peuvent s'affranchir du réseau de relations qui structure les interactions entre l'ensemble des acteurs constitutifs de l'environnement institutionnel de l'entreprise. La distinction entre stratégies politiques (qui cibleraient uniquement le système politique) et stratégies hors-marché (qui viseraient l'ensemble des parties prenantes) devient alors artificielle et semble aujourd'hui liée d'avantage aux « stratégies de publication » des chercheurs et aux lignes éditoriales des revues qu'à une véritable distinction analytique⁷².

⁷² Par exemple, Bonardi utilise le terme de stratégie politique dans son article de 2004 publié dans *Strategic Management Journal* et dans son article de 2005 (co-écrit avec Keim) publié dans *Academy of Management Review* alors qu'il utilise le terme de stratégie hors-marché dans l'article de 2006 (co-écrit avec Holburn et Vanden Bergh) publié dans *Academy of Management Journal*.

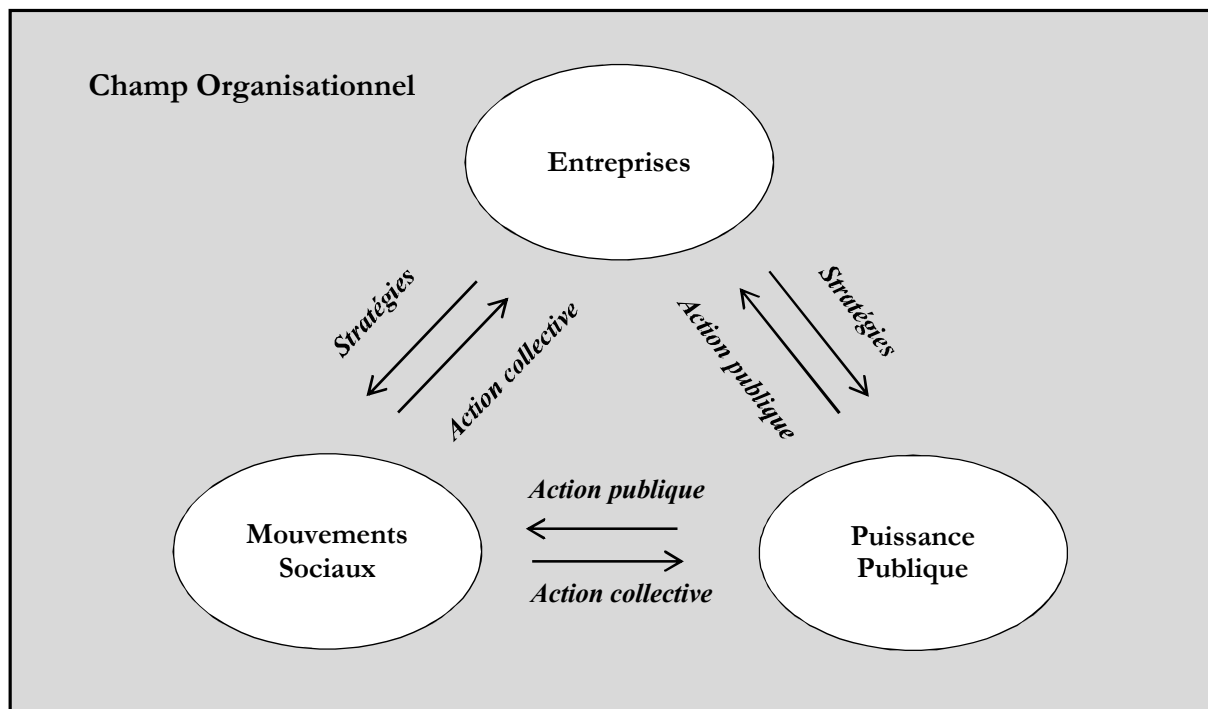
CONCLUSION DE LA PREMIÈRE PARTIE : QUELLE ARMATURE THÉORIQUE ?

En explorant un vaste corpus théorique qui offre des éclairages complémentaires sur la relation entre la critique et les stratégies des entreprises, nous avons montré l'intérêt d'adopter une approche pluridisciplinaire de cette relation en mettant à profit les apports de plusieurs courants de recherche abordant les mêmes phénomènes avec des outils théoriques et méthodologiques différents. Malheureusement, le cloisonnement disciplinaire de ces courants et l'utilisation de sémantiques différentes pour décrire les phénomènes observés a rendu l'accumulation des savoirs très difficile. Néanmoins, quelques travaux récents tentent de dépasser ces écueils en s'appuyant sur les points forts d'un courant de recherche pour compenser les faiblesses d'un autre (Wijen et Ansari, 2007). Notre travail s'inscrit résolument dans cette perspective. En effet, nous pensons que la difficulté à prendre en compte la complexité des interactions entre les différents agents au sein d'un même champ organisationnel ne peut être surmontée qu'à travers l'élaboration d'un cadre théorique qui intègre les apports des différents courants de recherche issus de la sociologie, de la science politique et du management stratégique. Ce travail constitue un vaste programme de recherche auquel cette thèse tente d'apporter une très modeste contribution.

Dans cette perspective, nous avons progressivement, par des allers-retours entre notre terrain d'investigation empirique et notre revue de littérature, élaboré l'armature théorique nous permettant d'interroger notre terrain et d'interpréter les données recueillies. Dans le foisonnement des théories examinées, nous avons synthétisé les éléments théoriques permettant l'étude du cas du médicament orphelin.

De manière schématique, nous avons conceptualisé la construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis et en Europe comme un processus impliquant trois agents principaux exerçant des actions réciproques (Figure 1).

Figure 1 : Relation entre mouvements sociaux, puissance publique et entreprises



Les mouvements sociaux, agissant dans certains cas, seuls ou en collaboration avec les entreprises et/ou la puissance publique, en tant qu'entrepreneurs institutionnels (ou en tant qu'entrepreneurs institutionnels collectifs), structurent l'action collective d'un ensemble d'agents (individus ou organisations) en construisant un enjeu commun grâce à un travail impliquant des éléments matériels (création de SMO et utilisation de répertoires d'action) et discursifs/symboliques (cadrage, traduction et publicisation des problèmes) (Tableau 7). En formulant leur(s) critique(s), ils appellent la puissance publique à élaborer des actions visant à prendre en charge leurs problèmes et ils incitent les entreprises à adopter des comportements conformes à leurs attentes.

Tableau 7 : Synthèse de la littérature relative aux activités des mouvements sociaux

Activités	Définitions	Références
Création d'Organisations de Mouvement Social (SMO)	Ensemble des composantes organisationnelles engagées dans un mouvement social	Zald et Ash (1966), Snow (2001)
Utilisation de répertoires d'action <ul style="list-style-type: none"> ▪ Négociation/Consultation ▪ Recours à l'expertise ▪ Protestation ▪ Juridicisation ▪ Politisation 	Moyens établis que les mouvements sociaux utilisent afin de promouvoir ou défendre leurs intérêts	Tilly (1986), McCarthy et al. (1991, 1994), della Porta (1995), Grossman et Saurugger (2012)
Travail de cadrage <ul style="list-style-type: none"> ▪ Cadrage diagnostic ▪ Cadrage pronostique ▪ Cadrage motivationnel 	Production et promotion d'idées mobilisatrices et contre-mobilisatrices favorisant l'engagement des militants, la démobilisation des adversaires et le soutien des autorités publiques	Goffman (1974), Snow et al. (1986), Snow et Benford (1988), Gamson (1992), Tarrow (1994)
Travail de traduction <ul style="list-style-type: none"> ▪ Problématisation ▪ Intéressement ▪ Enrôlement ▪ Mobilisation 	Processus durant lequel l'identité des acteurs, les possibilités d'interaction et les marges de manœuvre sont négociées et délimitées	Callon (1986, 2006), Latour (1991)
Construction d'un problème public <ul style="list-style-type: none"> ▪ <i>Naming</i> ▪ <i>Blaming</i> ▪ <i>Claiming</i> 	Transformation d'un fait social en enjeu de débat public et/ou d'intervention étatique	Neveu (1999)

La puissance publique (instances élues, instances juridictionnelles, agences réglementaires, etc.) agit sur les entreprises grâce à son pouvoir de régulation économique et détermine ainsi, pour une grande part, les conditions concurrentielles au sein de l'économie en général et d'un secteur en particulier. Elle influence également l'action des mouvements sociaux à travers les politiques qu'elle met en œuvre. La capacité des entreprises et mouvements sociaux à accéder au système de décision public et à influencer son action dépend de plusieurs déterminants que nous avons choisi d'analyser à travers les notions de structure des opportunités politiques, de mise sur agenda des problèmes publics et de fenêtre d'opportunité politique (Tableau 8).

Tableau 8 : Synthèse de la littérature relative aux déterminants de l'action publique

Mécanismes	Déterminants
Structure des opportunités politiques (Eisinger, 1973 ; McAdam, 1982 ; Tarrow, 1988, 1994 ; Koopmans, 1993 ; Kurzman, 1993 ; Mathieu, 2002)	<p>Événement ou processus social d'ampleur contribuant à fragiliser les évaluations et les hypothèses qui structurent le pouvoir politique</p> <p>Degré d'ouverture du système politique</p> <p>Degré d'instabilité des alignements politiques</p> <p>Existence de conflits et de divisions entre les élites</p> <p>Présence d'alliés influents au niveau du champ politique</p> <p>Capacité des acteurs à percevoir et à se saisir des opportunités politiques</p> <p>Évaluation par les acteurs de l'accroissement de leurs ressources et compétences</p>
Mise sur agenda des problèmes publics (Moyer et Clignet, 1980 ; Hilgartner et Bosk, 1988 ; Cefaï et Pasquier, 2003)	<p>Compétition entre les problèmes publics</p> <p>Logiques de fonctionnement des arènes publiques</p> <p>Capacités de charge organisationnelles et individuelles</p> <p>Principes de sélection (dramatisation/dédramatisation, nouveauté, adéquation aux valeurs culturelles et politiques, caractéristiques organisationnelles et culturelles des arènes publiques)</p> <p>Schémas d'interaction entre les arènes publiques</p> <p>Communautés d'acteurs</p>
Fenêtre d'opportunités politiques (Kingdon, 1984)	<p><i>Problem stream</i></p> <p><i>Policy stream</i></p> <p><i>Political stream</i></p>

Quant aux entreprises, elles agissent de manière collective ou individuelle dans l'objectif de créer un environnement institutionnel favorable à la réalisation de leurs activités et d'exploiter les conditions de cet environnement pour améliorer leurs performances globales. Pour cela, elles utilisent différentes stratégies afin d'influencer les actions des autres parties prenantes (Tableau 9). Comme nous l'avons déjà souligné, les nombreux travaux examinés offrent des éclairages complémentaires sur les comportements stratégiques des entreprises face à la critique.

Tableau 9 : Synthèse de la littérature relative aux stratégies des entreprises face à la critique

Stratégies	Définitions	Références
Stratégies de reconquête de la légitimité <ul style="list-style-type: none"> ▪ Normalisation ▪ Restructuration 	Actions que les entreprises mettent en œuvre lorsqu'un écart important, réel ou perçu, s'établit entre leurs activités et leurs objectifs d'une part et les attentes de la société vis-à-vis d'elles d'autre part	Dowling et Pfeffer (1975), Suchman (1995)
Réponses stratégiques au processus institutionnels <ul style="list-style-type: none"> ▪ Acquiescement ▪ Compromis ▪ Évitement ▪ Défiance ▪ Manipulation 	Actions que les entreprises mettent en œuvre en réponse aux pressions institutionnelles poussant à la conformité	Oliver (1991)
Stratégies politiques <ul style="list-style-type: none"> ▪ Information ▪ Financement ▪ Mobilisation 	Ensemble d'actions visant à orienter, affecter ou influencer l'action publique	Hillman et Hitt (1999), Levy et Egan (2003), Bonardi et Keim (2005)
Stratégies hors-marché <ul style="list-style-type: none"> ▪ Enjeux ▪ Acteurs ▪ Intérêts ▪ Interactions ▪ Arènes ▪ Ressources 	Ensemble d'actions mises en œuvre au sein de l'environnement hors-marché (arrangements sociaux, politiques et légaux qui structurent les interactions de l'entreprise en dehors du marché) dans le but de créer de la valeur en améliorant la performance globale de l'entreprise	Baron (1995, 1997, 2012), Boddewyn (2003), Mahon et al. (2004), Bonardi et al. (2006)
Stratégies concurrentielles	Ensemble d'actions visant à créer une position unique par rapport à la concurrence	Littérature sur les stratégies concurrentielles (e.g Porter, 1980, 1996)

Le schéma simplifié des relations entre les entreprises, les mouvements sociaux et la puissance publique ne doit pas masquer la complexité des interactions entre les agents au sein du champ organisationnel et la distribution inégale des ressources entre eux. Les stratégies des différents agents doivent être conçues comme des stratégies hégémoniques et contre-hégémoniques qui visent soit à maintenir la domination du bloc historique soit à la remettre en cause.

DEUXIÈME PARTIE

DE LA CRITIQUE À LA CONSTRUCTION ET À L'EXPLOITATION D'UN NOUVEAU CHAMP

ORGANISATIONNEL : LE CAS DU MÉDICAMENT ORPHELIN

Chapitre 4 : La construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis

À la fin des années 1970 et après des décennies de luttes individuelles, les associations de patients atteints de maladies rares aux États-Unis décident de fédérer leurs efforts au sein d'une coalition nationale afin d'agir collectivement sur l'industrie pharmaceutique et la puissance publique. C'est la naissance du mouvement social autour des maladies rares. Au même moment, l'administration sanitaire et le Congrès, constatant l'incapacité du marché pharmaceutique à répondre aux besoins de certaines catégories de la population, se saisissent de cette question en élaborant une politique de santé publique visant à inciter l'industrie pharmaceutique à développer ces médicaments. Face à l'action conjuguée des patients et de la puissance publique, l'industrie pharmaceutique met en œuvre un ensemble de réponses stratégiques dans le but d'empêcher tout changement dans ce domaine et de préserver par là son hégémonie sur le champ de la santé aux États-Unis. Au bout de plusieurs années de bataille, une solution négociée sera élaborée et acceptée par l'ensemble des acteurs (adoption de l'Orphan Drug Act en 1983) conduisant ainsi à la reconfiguration et à la stabilisation du bloc historique sur de nouvelles bases.

Ce chapitre tente d'investiguer le processus de construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis à travers l'examen des interactions complexes entre les associations de patients, la puissance publique et l'industrie pharmaceutique. Ce travail empirique est guidé par plusieurs questions auxquelles nous avons tenté d'apporter progressivement quelques éléments de réponse : Comment un groupe hétérogène de patients, que le cloisonnement des spécialités médicales a séparé durant des décennies, s'est-il constitué en mouvement social autour d'un problème commun, celui des maladies rares ? Comment ce problème s'est-il construit en tant que problème collectif à partir des expériences individuelles

des patients ? Comment est-il devenu un problème de santé publique ? Quelles conditions ont favorisé l'action du mouvement social qui s'est constitué autour du problème des maladies rares ? Quel éléments matériels et symboliques ont permis la structuration de ce mouvement ? Comment ont évolué les répertoires d'action de ce mouvement ? Quel a été le rôle de la puissance publique dans ce processus ? Comment ont évolué les politiques publiques dans ce domaine ? Comment expliquer la séquence des réponses stratégiques de l'industrie pharmaceutique ? Qu'est-ce qui a poussé l'industrie pharmaceutique à négocier avec les patients et le Congrès ? Comment s'est élaborée la solution législative ? Pourquoi a-t-elle été acceptée ? Quels acteurs sont sortis renforcés de ce processus ? Quels acteurs ont été exclus ?

Afin de présenter notre travail empirique, nous avons structuré ce chapitre en quatre sections. Après avoir détaillé la méthodologie de recherche adoptée (4.1), nous consacrons la deuxième section à la présentation du contexte d'émergence du problème des médicaments orphelins et aux enjeux que ces produits présentent pour les différentes parties prenantes (4.2). Dans la troisième section, nous analysons le processus de co-construction du problème des médicaments orphelins et de la politique de santé publique dans ce domaine (4.3). Enfin, nous examinons, dans la dernière section, la relation entre les stratégies hégémoniques et contre-hégémoniques déployées par les différents agents et leur impact sur le processus de construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis (4.4).

4.1 Méthodologie

La méthodologie de recherche adoptée pour l'étude du processus de construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis est basée exclusivement sur la recherche documentaire. Le recueil des documents a été guidé par un double objectif de pertinence et de richesse. Cet objectif nous a conduits à faire appel à de multiples *sources* afin de prendre en compte la diversité des représentations que les acteurs élaborent à propos des événements ayant structuré le champ étudié ainsi que les stratégies discursives qu'ils utilisent dans l'objectif de les influencer. Nous avons aussi diversifié la *nature* des documents recueillis pour pouvoir trianguler les données et limiter les biais de rationalisation fréquents dans les récits des acteurs. L'analyse des documents a fait appel aux méthodes classiques d'analyse thématique et sémantique. Nous avons ainsi cherché à construire un compte rendu chronologique des événements et une base de données historique des stratégies discursives utilisées par les acteurs afin d'influencer la construction du champ.

4.1.1 Collecte des données

Les documents recueillis peuvent être répartis en dix catégories en fonction de leur source et de leur nature (Tableau 10).

Les auditions parlementaires. Il s'agit des transcriptions des déclarations apportées devant la Sous-commission pour la Santé et l'Environnement du Congrès par les différentes personnes auditionnées dans le cadre des travaux de cette sous-commission sur la problématique des médicaments orphelins entre 1980 et 1982. Ces documents contiennent aussi l'ensemble des pièces présentées devant la sous-commission (rapports, lettres, déclarations de positions, etc.) par différents intervenants (auditionnés ou non) aux cours de ces mêmes travaux. Ils portent les références U.S. Congress (1980, 1981, 1982b) correspondant aux trois auditions menées durant ces années par la sous-commission présidée

par le représentant Henry Waxman. Ils constituent les trois documents les plus importants dans le cadre de ce travail puisqu'ils retracent les déclarations publiques et les propositions de l'ensemble des parties prenantes et permettent de comprendre les stratégies discursives utilisées par ces acteurs afin d'influencer le processus de construction du champ organisationnel.

Les textes réglementaires. L'analyse des lois et des projets de loi permet de retracer les luttes autour de l'élaboration d'une solution législative en comparant les propositions retenues et rejetées. La terminologie adoptée dans ces textes, notamment en ce qui concerne la définition de la notion de « médicament orphelin », renseigne sur les stratégies discursives déployées par les différents acteurs afin d'imposer les termes les plus aptes à rendre compte des enjeux spécifiques que posent pour eux ces produits (Nous verrons par exemple que l'industrie pharmaceutique a longtemps récusé l'utilisation du terme « médicament orphelin » qui renvoie directement à sa responsabilité dans l'« abandon » de ces produits, préférant celui de « médicament de service public » qui dénote de son engagement à servir le bien commun).

Les rapports. Ce sont des documents produits par des agences réglementaires (FDA, 1975, 1979), des commissions officielles (U.S. Congress, 1982a, 1993 ; NCOD⁷³, 1989), des instituts de recherche privés (Grabowski, 1980)⁷⁴ et des cabinets de conseil (Macarthur, 1987)⁷⁵. Ils représentent une importante source de données quantitatives dont la confrontation permet de saisir la manière dont ces données sont utilisées (voire manipulées) pour soutenir l'argumentation des différents acteurs. Ils contiennent aussi les analyses et les recommandations formulées par ces acteurs permettant ainsi de comprendre l'influence qu'ils ont eue sur les arrangements institutionnels adoptés. Enfin, un dernier rapport, réalisé par

⁷³ National Commission on Orphan Diseases.

⁷⁴ Étude financée par l'American Enterprise Institute for Public Policy Research.

⁷⁵ Étude financée par SCRIP Pharma, cabinet de conseil spécialisé dans l'industrie pharmaceutique.

l'*Institute Of Medicine* (IOM, 2010), nous a servi à valider la chronologie des évènements grâce à son analyse historique rigoureuse.

Les monographies. Un premier groupe de monographies a été utilisé dans le but d'analyser les caractéristiques organisationnelles du champ du médicament aux États-Unis à partir de la naissance de l'industrie pharmaceutique moderne au début du XX siècle jusqu'aux années 1980 (Mansfield et al., 1979 ; Grabowski et Vernon, 1983, Froud et al., 2006, Pignarre, 2010). Un document plus spécifique des maladies rares et destiné au grand public a servi pour une présentation succincte de quelques définitions (Aymé, 2000). Deux monographies, l'une écrite par Richard Harris (1964) et l'autre par le sénateur Estes Kefauver (1965), retracent le processus d'adoption des amendements Kefauver-Harris en 1962. Ces deux documents permettent de comprendre l'impact de ces amendements sur les stratégies des entreprises pharmaceutiques dans le domaine des maladies rares avant et après le passage de ces amendements. Une dernière monographie publiée en 2009 par Henry Waxman et Joshua Green, correspondant national à *Businessweek*, offre, sous le titre, *The Waxman Report: How Congress Really Works*, plusieurs éclairages intéressants sur le fonctionnement du Congrès avec un chapitre entier consacré à l'histoire de l'Orphan Drug Act (ODA), agrémenté de plusieurs détails importants.

Les actes de colloques et de conférences. Trois publications ont été examinées dans le cadre de ce chapitre. La première regroupe les interventions au colloque *Orphan Diseases and Orphan Drugs*, tenu en 1985 (Royaume-Uni). On y retrouve notamment les exposés d'Henry Waxman (1986), de Marion Finkel (1986), première directrice de l'*Office of Orphan Products Development* (OOPD) créé par la FDA en 1982 et de plusieurs représentants de l'industrie pharmaceutique (e.g. Spikler, 1986). La deuxième publication regroupe les interventions au colloque *Health Orphans*, organisé en 1987 (Belgique). On peut y lire notamment les exposés présentés par John Walshe (1988), éminent spécialiste des maladies rares, Carolyn Asbury

(1988), coordinatrice du rapport de 1982 du Congrès sur les médicaments orphelins, Marlene Haffner (1988), successeur de Marion Finkel à la tête de l'OOPD, Abbey Meyers (1988), présidente de la *National Organization for Rare Disorders* (NORD) et par plusieurs représentants de la *Pharmaceutical Manufacturers Association* (PMA)⁷⁶ (e.g. Goldstein, 1988)⁷⁷. Le dernier document constitue la transcription du discours prononcé par Abbey Meyers à la Conférence internationale sur les maladies rares organisée en 2000 (Espagne). L'ensemble de ces textes retracent la construction du champ du médicament orphelin à travers une lecture *a posteriori* réalisée par des acteurs ayant joué des rôles importants dans ce processus apportant par là des éclairages intéressants sur la perception qu'ils ont de leurs propres actions et de celles des autres.

Les articles médicaux. Les articles publiés dans les grandes revues médicales (e.g. *New England Journal of Medicine*, *British Medical Journal*) permettent de retracer l'origine de l'intérêt de la communauté médicale pour les maladies rares et les médicaments orphelins et le rôle joué par certains médecins dans la prise de conscience politique de leurs spécificités (e.g. Provost, 1968 ; Shirkey, 1968 ; Walshe, 1975). D'autres articles, publiés par des responsables à la FDA, permettent de comprendre le rôle de cette agence dans le processus qui a conduit à l'adoption de l'ODA (e.g. Finkel, 1980, Asbury, 1991 ; Haffner, 1991). Enfin, trois articles médicaux offrent des récits historiques riches en détails techniques sur ce processus (Philipon, 1995 ; Maeder, 2003 ; Lamoril et al., 2007).

⁷⁶ Association professionnelle regroupant les plus importantes entreprises pharmaceutiques opérant aux États-Unis (rebaptisée *The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* [PhRMA] en 1994).

⁷⁷ Les actes de ce colloque sont publiés dans un numéro spécial de *Prospective & Santé* (Magazine édité par le cabinet de conseil *Prospective et Santé Publique*) sous la direction de Michel Salomon dont nous verrons plus loin les liens avec l'industrie pharmaceutique et les lobbys de l'amiante en France. En outre, les interventions ont malheureusement été traduites en français ce qui pose la question de la fidélité de la traduction et de la perte de signification (*lost in translation!*).

Les articles de recherche en sciences de gestion. Peu d'articles académiques en sciences de gestion ont été consacrés à la construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis. Le plus intéressant est celui d'Englander (1991) qui offre une excellente analyse des enjeux de ce processus pour l'industrie pharmaceutique. Un autre article, consacré au champ du médicament orphelin en France, est intéressant par son analyse de la mobilisation sociale autour des maladies rares qui présente plusieurs similitudes avec le cas américain (Chalamon, 2009).

Les articles de recherche en science politique et en droit. Les chercheurs en science politique et en droit ont accordé une plus grande attention à la construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis. Plusieurs articles présentent des analyses intéressantes des relations de pouvoir (négociation, compromis, alliances, etc.) qui ont caractérisé ce processus à travers les cadres théoriques de l'action publique et des mouvements sociaux (e.g. Grossman, 1984 ; Richardson, 1987 ; Kauffman, 1998 ; Thomas, 1989, Cheung et al., 2004 ; Dalgarrondo, 2007, Huyard, 2011).

Les articles de la presse généraliste. Les articles antérieurs à 1983 (e.g. Maye, 1980 ; De Witt, 1981) permettent de saisir les stratégies déployées par les différents acteurs, notamment les associations de patients, dans l'arène médiatique. En effet, la presse généraliste (e.g. *Los Angeles Times*, *New York Times*) constitue un important terrain dans la bataille pour la conquête de l'opinion publique. Les articles postérieurs à 1983 constituent des récits historiques intéressants du processus de construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis (e.g. Weck, 1988 ; Warden, 1992 ; Green, 2012).

Les entretiens. Plusieurs entretiens télévisuels réalisés avec des acteurs ayant joué des rôles majeurs dans le processus de construction du champ du médicament orphelin (Abbey Meyers, Henry Waxman, Marlene Haffner, etc.) sont disponibles sur des sites Internet variés

(notamment les pages des associations de patients). Nous avons utilisé ces entretiens afin de corroborer les données recueillies dans les autres documents. En raison des changements rapides des pages Internet, nous n'avons cité au final qu'un seul entretien réalisé par Graff avec Abbey Meyers en 2008.

Tableau 10 : Synthèse des documents mobilisés pour l'étude de la construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis

Type de document	Référence du document
Auditions parlementaires	U.S. Congress (1980, 1981, 1982b).
Textes réglementaires	Voir : Références ; Textes Réglementaires ; <i>United States of America</i> .
Rapports	FDA (1975, 1979), Grabowski (1980), U.S. Congress (1982a, 1993), Macarthur (1987), NCOD (1989), IOM (2010).
Monographies	Harris (1964), Kefauver (1965), Mansfield et al. (1979), Asbury (1985), Grabowski et Vernon (1983), Aymé (2000), Froud et al. (2006), Waxman et Green (2009), Pignarre (2010).
Actes de colloques et de conférences	Finkel (1986), Waxman (1986), Spilker (1986), Walshe (1986, 1988), Asbury (1988), Haffner (1988), Meyers (1988, 2000), Goldstein (1988).
Articles médicaux	Provost (1968), Shirkey (1968), Walshe (1975), Finkel (1980), Asbury (1991), Haffner (1991), Philipon (1995), Maeder (2003), Lamoril et al. (2007).
Articles en sciences de gestion	Chalamon (2009), Englander (1991).
Articles en science politique/droit	Grossman (1984), Richardson (1987), Kauffman (1998), Thomas (1989), Cheung et al. (2004), Dalgarrondo (2007), Huyard (2011).
Articles de la presse généraliste	Maye (1980), De Witt (1981), Weck (1988), Warden (1992), Green (2012).
Entretiens	Graff (2008).

Pour des raisons pratiques et par manque de moyens, nous n'avons malheureusement pas pu compléter la recherche documentaire par des entretiens individuels avec les principaux acteurs ayant participé au processus de construction du champ du médicament orphelin aux États-

Unis. La distance temporelle qui nous sépare des événements majeurs de ce processus a rendu la conduite de tels entretiens encore plus difficile.

4.1.2 Analyse des données

Dans une première phase d'analyse des données, nous avons cherché à déterminer les caractéristiques du champ du médicament aux États-Unis, depuis la naissance de l'industrie pharmaceutique moderne au début du XXème siècle jusqu'aux années 1980, grâce à l'examen des documents disponibles (notamment les monographies et les rapports) et à notre connaissance du secteur de la santé et de l'industrie pharmaceutique. En référence à notre cadre théorique, nous avons cherché à identifier la survenue de chocs (Holm, 1995 ; Fligstein, 1997) de crises (Greenwood et al., 2002) et de problèmes aigus et multidimensionnels (Fligstein et Mara-Drita, 1996 ; Phillips et al., 2000 ; Wade-Benzoni et al., 2002) ainsi que l'existence d'opportunités politiques (Eisinger, 1973 ; McAdam, 1982 ; Tarrow, 1989, 1994 ; Rao et al., 2000), d'arrangements institutionnels rivaux (Leblebici et al., 1991 ; Dorado, 2005) et de cadres fortement institutionnalisés (Greenwood et al., 2002 ; Fligstein, 1997). Nous avons aussi voulu identifier les éléments économiques, organisationnels et idéologiques qui forment le support des stratégies hégémoniques (Levy et Egan, 2003) de l'industrie pharmaceutique dans le champ du médicament aux États-Unis. Nous avons ainsi cherché à mettre en lumière les éléments qui ont constitué la cible des actions du Congrès et de l'administration sanitaire d'une part et des associations de patients d'autre part et l'impact de ces actions sur la stabilité du bloc historique (Gramsci, 1971) et sur sa reconfiguration ultérieure.

Nous avons réalisé par la suite un compte rendu chronologique des événements ayant structuré le champ du médicament orphelin aux États-Unis en privilégiant les sources les plus fiables (auditions parlementaires, rapports et monographies) et en recoupant les données afin

de vérifier les dates et l'enchaînement des événements dans le temps (Tableau 11). Puis nous avons rattaché ces événements aux acteurs en construisant une narration qui répond à la question : « *qui a fait quoi et quand ?* » (Hardy et Maguire, 2010 : 1371). Pour cela, nous avons recoupé plusieurs données dans le but d'élaborer une description riche et fine des actions entreprises. Nous avons traité ces actions à travers le cadre théorique des mouvements sociaux, de l'action publique et des réponses stratégiques des organisations au processus institutionnels afin d'identifier les répertoires d'action utilisés par les associations de patients, les propositions législatives élaborées par le Congrès et l'administration sanitaire et les réponses stratégiques mises en œuvre par les entreprises pharmaceutiques. Nous avons ainsi cherché à identifier les moments-clefs du processus de construction du champ du médicament orphelin (Van de Ven et Poole, 1990) qui correspondent à l'adoption de nouveaux répertoires d'action, à l'élaboration de nouvelles propositions législatives ou à la mise en œuvre de nouvelles réponses stratégiques.

Nous avons ensuite rattaché les acteurs aux discours produits en cherchant à répondre à la question : « *qui a dit quoi et quand ?* » (Hardy et Maguire, 2010 : 1371). L'objectif de cette analyse est de comprendre les stratégies discursives utilisées par les acteurs afin d'influencer la construction du champ organisationnel. En référence à notre cadre théorique, nous avons cherché à identifier les enjeux autour desquels s'est structuré ce champ (Hoffman, 1999) et le rôle des stratégies discursives des acteurs dans ce processus. La notion de « médicament orphelin » a été au centre de ces stratégies et nous avons donc cherché à identifier les différents termes utilisés pour la définir, l'évolution de ces termes dans le temps et le rôle des différents acteurs dans la promotion ou la contestation de leur usage.

Tableau 11 : Chronologie des événements majeurs ayant structuré le champ du médicament orphelin aux États-Unis

Dates	Évènements
1964	Une taskforce du <i>Public Health Service</i> examine l'effet des amendements Kefauver-Harris sur la disponibilité des médicaments de service public.
1974	Au niveau de la FDA, l' <i>Interagency Committee on Drugs of Limited Commercial Value</i> analyse certains médicaments connus pour leur efficacité mais non disponibles commercialement.
1978-1979	L' <i>Interagency Taskforce on Significant Drugs of Limited Commercial Value</i> de la FDA recommande la création de mesures administratives et financières en faveur des promoteurs des médicaments d'intérêt commercial limité.
1980	Sous l'impulsion d'Abbey Meyers, un premier noyau d'associations de patients atteints de maladies rares se forme.
1980	La représentante E. Holtzman dépose le projet de loi (H.R. 7089 ; 17 avril 1980) visant à créer un fonds pour subventionner le développement des médicaments d'intérêt commercial limité.
1980	Les auditions autour du projet de loi Holtzman bénéficient d'une faible couverture médiatique.
1981	Le représentant T. Weiss réintroduit le projet de loi Holtzman (H.R. 1663 ; 4 février 1981).
1981	L'acteur Jack Klugman consacre un épisode de la célèbre série <i>Quincy</i> aux maladies rares ; il reçoit des milliers de lettres qui contribuent à créer un réseau de soutien citoyen.
1981	Les auditions autour du projet de loi Holtzman-Weiss bénéficient d'une large couverture médiatique ; la <i>Pharmaceutical Manufacturers Association (PMA)</i> y est représenté par son président.
1981	La PMA crée la <i>Commission on Drugs for Rare Disease</i> pour stimuler le développement industriel des médicaments pour les maladies rares.
1981	Le représentant H. Waxman introduit le projet de loi (H.R. 5236 ; 15 décembre 1981) qui prévoit de réduire le nombre d'essais cliniques et les standards de preuves pour les médicaments orphelins, d'accorder un crédit d'impôts de 100% sur leur coût de développement et de garantir une exclusivité commerciale de 7 ans aux médicaments non-brevetables.
1982	Les auditions autour du projet de loi Waxman sont mises à profit par la PMA pour attaquer la FDA sur son interprétation rigide de la réglementation et pour défendre une solution globale au problème des coûts et des délais de développement trop importants des nouveaux médicaments.
1982	Plusieurs associations de lutte contre les maladies rares créent la <i>National Coalition for Rare Diseases</i> , rebaptisée <i>National Organization for rare Diseases (NORD)</i> en 1983, afin de fédérer leurs efforts.
1982	Un second épisode de <i>Quincy</i> et le projet de reportage dans <i>60 Minutes</i> (sur NBC) poussent la PMA à négocier avec les patients, la FDA et le Congrès.
1982	Les deux chambres du Congrès adoptent le projet de loi Waxman qui offre plusieurs mesures incitatives aux promoteurs des médicaments orphelins : assistance à l'élaboration de protocoles, exclusivité commerciale de 7 ans pour les médicaments non-brevetables, protocole clinique ouvert, crédit d'impôts de 50% sur les essais cliniques et subventions de recherche.
1983	Après hésitation, le président Reagan signe le texte final de l'Orphan Drug Act (4 janvier 1983) sous la pression d'une campagne médiatique et citoyenne menée par NORD.

4.2 Aux origines d'un « abandon »

Le problème des médicaments orphelins s'est posé dans les pays industrialisés depuis la naissance de l'industrie pharmaceutique moderne au début du XX^{ème} siècle. Mais ce n'est qu'aux États-Unis à la fin des années 1970 qu'il a pris une dimension économique, politique et sociale. Pour comprendre ce changement, il convient d'abord d'examiner le contexte historique dans lequel il est survenu. Nous analyserons ensuite les différents glissements sémantiques qui ont conduit à l'émergence et par la suite à la consécration du terme « médicament orphelin » dans les terminologies réglementaire et médicale ainsi que dans l'usage courant afin de rendre compte des *enjeux* spécifiques que présentent ces médicaments pour les différents agents du champ organisationnel (entreprises pharmaceutiques, puissance publique, professionnels de santé et patients atteints de maladies rares).

4.2.1 Le contexte d'émergence du problème des médicaments orphelins

En marge de « la révolution thérapeutique » (Pignarre, 2010) qui, à partir des années 1920, avait changé la vie de millions de malades dans le monde, les patients atteints de « maladies rares » (voir encadré) continuaient à souffrir de leurs affections et de l'isolement qui les accompagne sans réel espoir de voir les choses évoluer favorablement. À la fin des années 1950, ces maladies étaient encore insuffisamment connues des professionnels de santé et peu enseignées dans les établissements de formation médicale. Cette méconnaissance était la source d'une longue errance diagnostique (délai trop important entre l'apparition des premiers symptômes et l'établissement d'un diagnostic) aux conséquences dramatiques : aggravation de la maladie, naissance d'autres enfants atteints, isolement, culpabilisation des familles, etc. (Lamoril et al., 2007). Une fois le diagnostic posé, patients et médecins découvraient la dure réalité des lois du marché : même si des molécules prometteuses étaient découvertes dans les

laboratoires de recherche, elles ne trouvaient aucun promoteur industriel pour poursuivre leur développement et leur commercialisation faute de perspectives économiques intéressantes.

LES MALADIES RARES

Une maladie est dite rare si elle touche un nombre restreint de personnes par rapport à la population générale. Le seuil de définition d'une maladie rare varie d'un pays à l'autre. Ainsi, aux États-Unis, une maladie est dite rare si sa prévalence est inférieure ou égale à 200 000 cas (65/100 000 cas), alors que ce seuil est de 50 000 cas au Japon (40/100 000 cas) et 250 000 cas dans l'Union européenne (50/100 000 cas). Le statut de maladie rare peut être instable dans le temps et l'espace. Par exemple, le SIDA a été une maladie rarissime pendant plusieurs années, puis rare, et maintenant fréquente voire endémique dans certaines régions. La maladie de Kawasaki est fréquente au Japon où son incidence est de 200/100 000 cas (Nakamura et al., 2008) mais demeure une maladie rare en Europe où son incidence est inférieure à 5/100 000 cas avec cependant une augmentation rapide de son incidence notamment en Angleterre (Harnden et al., 2009). Il existe également des variantes rares de maladies fréquentes. Par exemple, la grippe présente une forme maligne qui peut entraîner la mort en quelques heures (Aymé, 2000).

On compte près de 7 000 maladies rares identifiées et cinq nouvelles pathologies sont décrites chaque semaine dans la littérature médicale. 6 à 8% de la population mondiale seraient concernés par ces maladies, soit plus de 3 millions de Français, 27 millions d'Européens et 27 millions de Nord-Américains (Eurordis, 2012 ; MRIS, 2012 ; MSS, 2005). Le nombre de maladies rares dépend aussi du degré de précision de la définition d'une maladie. Grâce à l'évolution des connaissances médicales, il est probable que toutes les maladies fréquentes se décomposent, dans quelques années, en plusieurs dizaines ou centaines de maladies rares (Aymé, 2000).

Si presque toutes les maladies génétiques sont des maladies rares, toutes les maladies rares ne sont pas génétiques. Il existe des maladies infectieuses très rares par exemple, ainsi que des maladies auto-immunes et des cancers rares (leucémies, carcinome rénal, myélome multiple, etc.). Pour un grand nombre de maladies rares, la cause demeure encore inconnue à ce jour.

Soumises à de fortes exigences de rentabilité, les entreprises pharmaceutiques américaines s'étaient focalisées sur le développement des produits destinés au traitement des maladies à prévalence élevée dans les pays riches. Ce positionnement sur les pathologies communes combiné à la maîtrise de certains facteurs institutionnels comme la fixation des prix, la distribution et les lois sur la propriété intellectuelle (Hirsch, 1975) avaient permis à l'industrie

pharmaceutique de réaliser des taux de rentabilité exceptionnels durant les années 1950 (Conrad et Plotkin, 1967). Le succès de cette stratégie, incitait alors peu ces entreprises à changer de cap pour s'intéresser aux maladies rares, laissées-pour-compte d'une industrie devenue au fil des années le « joyau de la couronne capitaliste » (Pignarre, 2010 : 13).

Le manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour les maladies rares a été exacerbé par les coûts de R&D de plus en plus élevés des nouveaux médicaments. Ces coûts avaient augmenté de manière significative à partir de 1962 après le passage des amendements Kefauver-Harris (*P.L. 87-781: Drug Amendments of 1962*) modifiant la loi fédérale sur les aliments, les médicaments et les cosmétiques (*P.L. 75-717: Federal Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938*)⁷⁸. Ces amendements introduisaient de nouvelles règles pour l'autorisation des médicaments, qui étaient désormais obligés de démontrer, en plus de leur sécurité, leur efficacité dans les indications recommandées dans la notice par des « preuves substantielles ». Cette loi s'appliquant de manière rétroactive, tous les médicaments autorisés depuis 1938 devaient faire la preuve de leur efficacité et de leur sécurité au risque de voir leur autorisation de commercialisation retirée.

L'application de l'effet rétroactif des amendements Kefauver-Harris s'est étalée sur plusieurs années. En 1968, la *National Academy of Sciences* (NAS) finalisa la revue de près de 3 700 médicaments ayant un total de plus de 16 000 indications et conclut que la majorité de ces

⁷⁸ Au bout de plusieurs mois d'enquête et d'auditions sur les pratiques anticoncurrentielles des entreprises pharmaceutiques, le sénateur Estes Kefauver déposa un projet de loi visant à réformer le système des brevets et à renforcer les pouvoirs de la FDA (Kefauver, 1965 : 56-57). Mais au terme d'un intense travail de lobbying mené par l'industrie pharmaceutique, l'administration Kennedy finit par proposer une version édulcorée du projet initial (Harris, 1964 : 166) qui abandonnait les principales réformes visant à enrayer les pratiques anticoncurrentielles des entreprises pharmaceutiques et revoyait à la baisse les exigences de sécurité et d'efficacité des médicaments (Gorman, 1971 : 335). Ce n'est qu'après le scandale de la thalidomide et l'émotion qu'il suscita au sein de l'opinion publique que certaines mesures concernant la sécurité et l'efficacité des nouveaux médicaments furent réintroduites dans le texte final des amendements Kefauver-Harris.

médicaments devaient faire la preuve de leur efficacité selon les nouvelles exigences des amendements Kefauver-Harris (FDA, 2001a). En 1970, la FDA exigea des promoteurs de ces médicaments de réaliser les essais d'efficacité nécessaires selon les nouvelles normes au risque de voir leur autorisation de commercialisation retirée (Asbury, 1985). Elle accorda un délai de sept ans qu'elle repoussa à plusieurs reprises jusqu'en 1984. Durant cette longue période, plusieurs médicaments étaient restés dans les pharmacies hospitalières, parfois en grandes quantités, sans statut légal clair. À la fin de ce processus, 1 925 médicaments furent retirés du marché américain (Warden, 1992 : 11). De plus, les amendements Kefauver-Harris ont eu pour conséquence de réduire le nombre de nouveaux médicaments approuvés par an et d'augmenter considérablement la durée et le coût de leur développement (Froud et al., 2006).

En effet, d'après Mansfield et ses coauteurs (1979), le coût de développement moyen d'un médicament avant 1962 était de 6 millions de dollars⁷⁹. Entre 3 et 4 années de recherche et développement étaient nécessaires pour obtenir l'autorisation de commercialisation d'un nouveau médicament en 1960 (Grabowski, 1980). Sur la période 1963-1975, Hansen (1979) avait estimé le coût de développement moyen d'un nouveau médicament à 65,5 millions de dollars⁸⁰. Le coût moyen estimé par Hansen sur cette période équivaut à près de 11 fois le coût moyen d'avant 1962 estimé par Mansfield et ses coauteurs. Le temps moyen de développement pour un nouveau médicament sur cette période avait été estimé par Hansen à 9,6 années. Le taux de succès des projets de développement des nouveaux médicaments est devenu extrêmement faible, rendant ces projets de plus en plus risqués avec des enjeux de plus en plus importants (Sherer, 1993 : 99). Selon Grabowski et Vernon (1983), la majorité des médicaments introduits au début des années 1970 n'avaient pas réussi à générer des revenus permettant de recouvrir les coûts de leur développement.

⁷⁹ Exprimé en dollar de 1990 par l'*Office of Technology Assessment (OTA)* (U.S. Congress, 1993).

⁸⁰ Exprimé en dollar de 1990 par l'OTA qui jugeait cette estimation comme « raisonnablement précise et peut-être même légèrement faible » (U. S. Congress, 1993 : 12).

Pour la plupart des analystes, le problème des médicaments pour les maladies rares est la conséquence indirecte des amendements Kefauver-Harris (e.g. Provost, 1968 ; Shirkey, 1968 ; Cheung et al., 2004 ; Huyard, 2011). Les nouvelles exigences introduites par ces amendements ont contribué à augmenter substantiellement les coûts de développement des nouveaux médicaments, poussant les entreprises pharmaceutiques à concentrer leurs efforts sur les maladies les plus communes, seules permettant le recouvrement des coûts de développement et la réalisation de profits. Mais cette tendance de l'industrie n'était pas nouvelle et les amendements Kefauver-Harris n'ont fait que l'accentuer. Comme le souligne Richardson, le problème des médicaments pour les maladies rares est antérieur à ces amendements :

Although the natural predilection of pharmaceutical companies to develop patentable drugs for large markets predated the Kefauver-Harris amendments, and therefore the amendments did not mark the origin of the orphan drug⁸¹ problem, the amendments did exacerbate the problem (Richardson, 1987: 143-144).

Le brusque changement qui a laissé des centaines de médicaments sans promoteurs industriels a précipité une crise inévitable qui a montré l'incapacité du marché du médicament à répondre aux besoins de toutes les catégories de la population dans les conditions normales de l'offre et de la demande. Cette crise a révélé la complexité du problème des médicaments pour les maladies rares dans ses dimensions économique, politique et sociale appelant les différentes parties prenantes à s'engager dans un processus de collaboration inter-organisationnelle permettant l'élaboration d'une solution négociée (Phillips et al., 2000). La nécessité de cette collaboration, bien que différemment perçue par les différents acteurs (comme nous allons le voir par la suite), a été soulignée dans l'un des premiers rapports consacrés à ce problème :

⁸¹ Les médicaments pour les maladies rares sont qualifiés ici de « médicaments orphelins » de manière anachronique car ce terme n'est apparu qu'en 1968 comme nous allons le voir dans le titre suivant.

The development of significant drugs of limited commercial value⁸² represents an activity in the public interest calling for the combined support of government, industry, voluntary organizations, and others concerned with health care. In our society, it should be possible to provide assistance to small groups of patients as well as the general population, and to encourage research on medical problems of limited scope which may later have great beneficial effect (FDA, 1979: 1).

4.2.2 Les enjeux des médicaments orphelins

Les médicaments orphelins présentent des enjeux économiques, politiques et sociaux différents pour les entreprises pharmaceutiques, la puissance publique, les professionnels de santé et les patients atteints de maladies rares. Afin de comprendre ces enjeux, nous avons choisi d'analyser les différents glissements sémantiques qui ont conduit à l'émergence, et par la suite, à la consécration du terme « médicament orphelin » dans les terminologies réglementaire et médicale ainsi que dans l'usage courant. En effet, plusieurs termes ont été utilisés successivement ou simultanément pour désigner cette catégorie de produits de santé. Ces termes reflètent une vision partielle de la problématique liée à ces produits en fonction des enjeux qu'ils représentent pour chaque partie prenante.

Enjeux pour l'industrie pharmaceutique.

En dépit de sa recherche effrénée de rentabilité, l'industrie pharmaceutique peut, dans certains cas, poursuivre le développement et la commercialisation de produits peu rentables, voire non rentables, le plus souvent en collaboration avec les organismes publics de recherche et les agences gouvernementales. Ces produits sont ensuite mis à disposition des médecins au niveau des hôpitaux publics à titre gracieux ou distribués dans les pays pauvres en tant que dons humanitaires à la charge de l'entreprise pharmaceutique elle-même ou des organismes

⁸² Le terme « médicaments d'intérêt commercial limité » réfère essentiellement aux médicaments pour les maladies rares (voir titre suivant).

gouvernementaux et non-gouvernementaux spécialisés dans l'assistance humanitaire. À la fin des années 1970, le terme utilisé par les industriels pour désigner ces produits était celui de « médicaments de service public » (*public service drugs*) (Macarthur, 1987 ; Goldstein, 1988). Ce terme désignait tous les produits dont les ventes ne permettaient pas de recouvrer les frais de développement et de mise sur le marché.

Comme on [la PMA] l'a souligné au cours de cette session du Congrès [9 mars 1981], un tour d'horizon complet des médicaments agréés pour la vente aux États-Unis au cours des années 1970 a montré que 30 sociétés différentes avaient poursuivi, malgré les coûts de plus en plus onéreux de la recherche, le développement de 40 nouveaux médicaments dont la vente a rapporté annuellement moins de 3 millions de dollars. 39 médicaments supplémentaires ont été ainsi distribués pour une somme modique ou à titre gracieux comme médicaments d'utilité publique ou pour des raisons humanitaires (Goldstein, 1988 : 58).

La catégorie des « médicaments de service public » englobe un ensemble hétérogène de produits de santé (Macarthur, 1987 ; Spilker, 1986) :

- Les produits destinés au traitement des maladies rares (telles que définies plus haut) ;
- Les produits retirés du marché pour des raisons économiques comme la baisse du prix de vente ou de la demande ;
- Les produits retirés du marché pour des raisons thérapeutiques comme la survenue d'évènements indésirables graves mais qui peuvent être utilisés dans d'autres circonstances médicales de manière plus sûre ;
- Les produits non susceptibles d'être protégés par des droits de propriété intellectuelle soit parce qu'ils sont issus d'un processus de recherche non brevetable (origine biologique) soit parce qu'ils sont tombés dans le domaine public ;

- Les produits destinés à des marchés importants mais non solvables. C'est le cas des médicaments contre les maladies parasitaires, comme le paludisme, qui touchent des millions de personnes dans les pays pauvres. Ces maladies sont dites « négligées ».

Du point de vue de l'industrie pharmaceutique, les médicaments pour les maladies rares constituent donc une sous-catégorie des « médicaments de service public » et présentent, au même titre que les autres sous-catégories, un enjeu économique d'abord (le manque de rentabilité). Afin de désigner cette sous-catégorie, les membres de la PMA avaient choisi le terme de « médicaments pour maladies rares » lors de la création en 1981 de la *Commission on Drugs for Rare Diseases* (CDRD) chargée de promouvoir leur développement.

Pour l'industrie pharmaceutique, ces médicaments présentent d'autres enjeux spécifiques. En premier lieu, c'est le manque de connaissances scientifiques sur les maladies rares qui constitue le principal obstacle au développement de ces médicaments. En effet, en raison du faible nombre de cas décrits dans la littérature médicale, il est souvent impossible de constituer un corpus de connaissances suffisant sur la maladie pour permettre l'exploration des solutions thérapeutiques possibles. D'autre part, suite à la multiplication des scandales sanitaires liés à certains médicaments, les entreprises pharmaceutiques avaient entrepris une révision en profondeur du processus de développement pharmaceutique en augmentant significativement le nombre de patients inclus dans les essais cliniques afin d'augmenter les chances d'observer la survenue de potentiels effets indésirables graves. Pour les maladies rares, le faible nombre de patients enrôlés dans ces essais ne permet pas de déceler ces événements peu fréquents mais dont la survenue reste toujours possible. Comme le souligne Walshe, la peur des poursuites judiciaires et des effets médiatiques qu'entraînerait la mise sur le marché de produits testés sur de faibles populations rendait les entreprises pharmaceutiques réticentes à poursuivre le développement de médicaments pour les maladies rares :

It would seem germane to ask at this moment just why so few orphan drugs get adopted. Is it, as *The Guardian* (1 August 1978) would have us believe, simply a question of the crude profit motive; is it, as the Cambridge Working Party surmised in 1976, a question of fear, fear by the pharmaceutical industry not only of litigation but, worse still, of the intense and often ill-informed criticism by the media for any mishap which might occur to a patient, wherever the fault may lie? The campaign waged by the *Sunday Times* against the Distillers Company after the thalidomide disaster and more recently in the television programme on the BBC chose to call the “Opren scandal” are excellent examples of what I mean (Walshe, 1986: 4).

Enjeux pour la puissance publique.

Le Congrès américain et les différentes agences réglementaires en charge des affaires sanitaires se sont intéressés dès le début des années 1960 à la capacité des entreprises pharmaceutiques privées à répondre aux besoins spécifiques de certaines catégories de la population. En 1964, une taskforce du Service de Santé Publique avait examiné l’effet des amendements Kefauver-Harris sur la disponibilité des « médicaments de service public », définis comme « médicaments non destinés à la réalisation d’un profit pour le fabricant mais fournis en tant que service au niveau des hôpitaux publics » (NCOD, 1989 : 10). Ce terme désignait à la fois les médicaments destinés au traitement des maladies rares et les médicaments non brevetables (IOM, 2010 : 24). Par la suite, la FDA créa, courant 1974, l’*Interagency Committee on Drugs of Limited Commercial Value* dans le but d’analyser certains médicaments connus pour leur efficacité mais non disponibles commercialement. Le comité rapporta l’existence de plusieurs difficultés spécifiques à ces médicaments, notamment l’absence d’une définition claire, un faible soutien public et industriel pour leur développement et des problèmes juridiques et de responsabilité civile liés à leur utilisation. Il conclut à la nécessité d’instaurer des mesures administratives spécifiques et des incitations financières pour les promoteurs de ces médicaments (FDA, 1975). De son côté, le Congrès

créa en 1977 la *Commission for the Control of Huntington's Disease and its Consequences* qui appela dans son rapport à soutenir la recherche fondamentale en neurologie et le développement de médicaments pour les maladies rares (IOM, 2010 : 24).

En 1978, la FDA installa la *Interagency Task Force on Significant Drugs of Limited Commercial Value* afin de poursuivre le travail du comité créé en 1974 (Finkel, 1980). Dans son rapport final, la taskforce définit les « médicaments d'intérêt commercial limité » comme des médicaments (ou substances chimiques) non disponibles commercialement pour une (ou plusieurs) des raisons suivantes (FDA, 1979 : 19-20) :

- Parce qu'ils sont destinés au traitement des maladies rares ;
- Parce qu'il est impossible d'assurer un approvisionnement régulier en matières premières ou une qualité constante du produit fini ;
- Parce que l'efficacité du produit ne peut pas être établie par les tests cliniques requis en raison de l'indisponibilité des patients ou de difficultés méthodologiques ;
- Parce que le promoteur ne peut pas disposer des droits de propriété intellectuelle sur le produit (soit parce qu'il est issu d'un processus de recherche non brevetable, soit parce qu'il est tombé dans le domaine public) ;

Ainsi, les différentes enquêtes sur les « médicaments d'intérêt commercial limité » ont mis en évidence l'existence d'une « défaillance de marché » (Englander, 1991 : 139 ; Waxman, 1986 : 135) qui ne permet pas le développement et la commercialisation de ces produits dans les conditions normales de l'offre et de la demande. Pour les pouvoirs publics américains, la disponibilité de ces médicaments représente un enjeu de santé publique qui nécessite la mise en place de mesures incitatives afin de corriger ces défaillances en agissant sur les coûts et/ou les profits (FDA, 1975, 1979 ; Englander, 1991 ; Waxman, 1986).

Fundamentally, the production of drugs of substantial therapeutic potential which are deemed to be of limited economic value presents a **public policy issue** in the largest sense. Research, development, distribution and other efforts toward ultimate availability of such drugs require supra-market incentives. Normal competitive motivations must be supplemented by some stimulus or direct advantage beyond that generally expected in the free enterprise arena of pharmaceuticals (FDA, 1979: 24).

Du point de vue du Congrès et des agences réglementaires, la politique publique dans le domaine des « médicaments d'intérêt commercial limité » devait se focaliser sur les besoins de la population américaine. Cette politique était donc inadaptée à la problématique des « médicaments pour les maladies négligées » qui appelle une action au niveau international combinant un volet sanitaire et un volet de développement économique.

Enjeux pour les professionnels de santé.

La prise en charge des patients atteints de maladies rares présente plusieurs enjeux spécifiques pour les professionnels de santé. En l'absence de médicaments autorisés et explicitement indiqués pour ces maladies, les médecins ont recours à deux solutions. La première consiste à utiliser une substance n'ayant pas été approuvée en tant que médicament mais dont les propriétés seraient, au regard des connaissances scientifiques disponibles, susceptibles d'apporter un bénéfice médical au patient. Il s'agit généralement de substances fournies par l'industrie chimique, avec la mention « pour un usage chimique, ne pas utiliser comme médicament » (Walshe, 1985 : 1), sur demande du médecin qui assume la responsabilité de leur utilisation. La deuxième option consiste à administrer un médicament autorisé pour d'autres indications mais non pour la maladie rare en question. Il s'agit de l'usage hors-indications (*off-label*) d'un médicament, ce qui engage, là aussi, la responsabilité du médecin.

Les professionnels de santé et les chercheurs ont été confrontés à la problématique des maladies rares depuis le début du vingtième siècle et employaient le terme de « médicaments

pour maladies rares » afin de désigner les produits de santé destinés à leur traitement (Walshe, 1975, 1985, 1988). John Walshe, à qui l'on doit la définition, le diagnostic et le traitement de la maladie de Wilson, une maladie rare due à l'accumulation du cuivre dans le sang, résume ainsi le point de vue de la communauté médicale sur cette problématique.

Personnellement, je suis impliqué dans ce problème depuis le milieu des années 1950, mais jadis, j'employais plutôt le terme de « médicaments pour maladies rares ». (...) À l'origine, le terme « médicament orphelin » signifiait exactement ce que j'appelais « médicament pour maladies rares » : il s'agissait de la production d'une substance chimique créée pour être administrée à l'homme quand on ne pouvait pas lui proposer une thérapie conventionnelle efficace (d'où le terme de patient orphelin) ; mais la maladie en question devait être si rare qu'il n'y ait aucune chance possible de recouvrer les coûts de production du médicament par les ventes (Walshe, 1988 : 25).

L'apparition du terme « orphelin » dans le milieu médical remonte à 1968 et on doit son introduction au Dr. Harry Shirkey (NCOD, 1989 : 9 ; Kauffman, 1998 : 28). Dans un éditorial du *Journal of Pediatrics* intitulé, *Therapeutic Orphans*, Shirkey attirait l'attention sur le fait que la majorité des médicaments introduits à partir de 1962 aux États-Unis ne pouvaient être administrés aux enfants et aux nourrissons parce qu'ils n'avaient pas été testés sur cette population en raison d'enjeux éthiques et réglementaires.

(...) many of the drugs released since 1962 carry an "orphaning" clause, e.g. "Not to be used in children ... is not recommended for use in infants and young children since few studies have been carried out in this age group ... clinical studies have been insufficient to establish any recommendations for use in infants and children ... should not be given to children (Shirkey, 1968: 119).

La même année, George Provost, dans l'*American Journal of Hospital Pharmacy*, proposait le terme de « sans abris » (*homeless*) pour qualifier cette fois, non pas une population mais une catégorie de médicaments. Sous le titre *Homeless or Orphan Drugs*, Provost définissait ces médicaments comme des substances destinées à un usage industriel ou de laboratoire et non

approuvées à l'usage humain mais qui avaient fait la preuve de leur efficacité dans la pratique clinique. Ces substances n'avaient pas été développées et commercialisées par l'industrie pharmaceutique en raison du faible nombre de patients, de l'impossibilité de protéger leur développement par des droits de propriété intellectuelle ou du coût élevé nécessaire pour satisfaire aux exigences de sécurité et d'efficacité imposées par la FDA (Provost, 1968). Cependant, comme le note Wolf (1994 : 1), l'utilisation du terme orphelin « est un abus de langage, car les médicaments en question ont des parents (leurs inventeurs, publics ou privés), mais ceux-ci n'ont pas la possibilité de les élever, c'est-à-dire d'en assurer le développement au sens industriel du terme. Autrement dit, ce sont des produits qui ne deviennent pas médicaments faute de trouver des “parents adoptifs”, pour la raison simple sinon défendable que l'on estime qu'ils ne rapporteront rien ou presque, en termes économiques ».

Bien que l'introduction du terme médicament orphelin dans la terminologie fût « très certainement un coup de génie » (Walshe, 1988 : 25), sa diffusion au sein de la communauté scientifique a été relativement faible. On peut raisonnablement penser que sa connotation religieuse⁸³ le rendait moins « scientifique » du point de vue des professionnels de santé. Le terme « médicament pour maladies rares » était jugé plus pertinent pour rendre compte des enjeux liés à ces produits en termes de prise en charge des patients, d'éthique et de responsabilité civile.

Enjeux pour les patients.

À la fin des années 1970, les quelques associations de patients qui s'étaient constituées autour de chaque maladie rare avaient pour missions essentielles d'accompagner les malades et leurs familles et de récolter des fonds pour soutenir la recherche médicale (Meyers, 2000). L'action

⁸³ On peut ainsi lire dans l'Ancien Testament : « Vous ne maltraiterez pas une veuve ni un orphelin. Si tu le maltraites et qu'il crie vers moi, j'écouterai son cri » (Exode, 21-22).

des patients ne présentait alors de caractère protestataire ni envers l'industrie pharmaceutique ni envers les pouvoirs publics. Pendant de longues années, le manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour les maladies rares était vécu par les patients comme une fatalité résultant des « lois naturelles » du marché et de la société, comme l'écrit le représentant Waxman :

For years US drug manufacturers and patients alike lived with this market failure as an unchangeable reality, much as people once lived with the hard realities that some feast and others go hungry because of the “natural laws” of the industrial and agricultural markets and of society (Waxman, 1988: 135).

D'autre part, la majorité des maladies rares étaient considérées comme incurables et la recherche se concentrait sur le développement de traitements symptomatiques permettant l'amélioration de la qualité de vie sans réel espoir de guérison définitive. Les malades et leurs familles vivaient ainsi avec un sentiment d'injustice⁸⁴ naturelle ou divine. Injustice qu'il fallait accepter sans en rejeter la responsabilité sur une quelconque entité.

Les patients atteints de maladies rares n'avaient donc pas développé de cadre discursif et conceptuel partagé permettant d'identifier et de rendre compte des enjeux spécifiques et transversaux que posent pour eux ces maladies. L'expérience du désintérêt de l'industrie, de l'errance diagnostique, des défaillances du marché, toutes ces occurrences ne pouvaient être repérées en l'absence d'un tel cadre permettant d'interpréter et de donner du sens à cette situation et par la suite d'organiser et de guider l'action collective. En outre, la prise en charge des malades dans des services différents et par des professionnels de santé entretenant peu de contacts entre eux, rendait la rencontre des malades et le partage des récits d'expérience, conditions nécessaires à l'élaboration de ce cadre, improbables.

Le Tableau 12 résume les enjeux spécifiques que présentent les « médicaments orphelins » pour chaque partie prenante ainsi que les termes utilisés pour qualifier ces produits de santé.

⁸⁴ Le titre du livre de Ségolène Aymé (2000) *Les injustices de la naissance*, est en ce sens très évocateur.

Tableau 12 : Résumé des enjeux des médicaments orphelins et de leur cadre discursif

Parties prenantes	Termes	Produits	Enjeux
Entreprises pharmaceutiques	Médicaments de service public	Méd. pour maladies rares	Manque de rentabilité
	Sous-catégorie : <i>Médicaments pour maladies rares</i>	Méd. retirés du marché pour raisons thérapeutiques	<i>Manque de connaissances sur les maladies rares</i>
		Méd. retirés du marché pour raisons économiques	<i>Responsabilité civile</i>
		Méd. non protégés par des droits de propriété intellectuelle	<i>Image de l'entreprise</i>
		Méd. pour maladies négligées	
Puissance publique	Médicaments de service public	Méd. pour maladies rares	Défaillance du marché (nécessité d'une politique publique d'incitation)
	Médicaments d'intérêt commercial limité	Méd. non productibles industriellement	
		Méd. dont l'efficacité ne peut pas être prouvée cliniquement	
		Méd. non protégés par des droits de propriété intellectuelle	
Professionnels de santé	Médicaments pour maladies rares	Méd. pour maladies rares	Absence de thérapie conventionnelle
	Médicaments orphelins	Substances chimiques non approuvées en tant que médicaments	Responsabilité civile
		Méd. utilisés hors-indications	Enjeux éthiques et réglementaires
	Médicaments sans-abris	Méd. à usage pédiatrique	
		Méd. non développés par l'industrie pharmaceutique	
Patients atteint de maladies rares	Aucun	Méd. pour maladies rares (considérées individuellement)	Absence de traitement (lois naturelles du marché et de la société, injustices de la naissance)

4.3 Mouvements sociaux et action publique : la co-construction d'un problème et d'une politique de santé publics

L'hétérogénéité clinique des maladies rares, la dispersion géographique des malades et leur prise en charge par des spécialistes différents ont longtemps masqué les problèmes communs auxquels sont confrontés tous les patients atteints par ces maladies. Pour mettre en évidence l'occurrence de ces problèmes, un travail de *cadrage de l'action collective* a été entrepris à la fin des années 1970 aux États-Unis par une coalition d'associations de patients fédérant l'ensemble des personnes confrontées à ces problèmes. Il convient alors d'examiner la séquence d'articulation des *répertoires d'action* de ce *mouvement social* avec *l'action publique* (celle du Congrès et de l'administration sanitaire) afin de comprendre ses résultats en termes de construction d'un *problème public* (celui des médicaments orphelins) et d'élaboration d'une *politique de santé publique* dans ce domaine.

4.3.1 De l'action individuelle à la mobilisation collective : structures de mobilisation et travail de cadrage

Au début des années 1970, plusieurs patients atteints de maladies rares avaient tenté, de manière individuelle ou au sein d'associations dédiées, d'attirer l'attention de l'opinion publique et du Congrès sur les difficultés particulières auxquelles ils étaient confrontés. Ces tentatives ont eu un faible impact politique que ce soit sur l'opinion publique ou sur les représentants et sénateurs américains. La multiplication des actions individuelles a même fait naître un certain agacement au niveau du Congrès reflété par la banalisation de l'expression cynique de « maladie du mois » dans les couloirs du Capitole (Macarthur, 1987 : 11). Néanmoins, certains patients avaient pris conscience que les problèmes auxquels ils faisaient face étaient partagés par l'ensemble des personnes atteintes de maladies rares et qu'il fallait,

afin de résoudre ces problèmes et leur donner une dimension politique, fédérer toutes les associations de malades concernées par cette notion de rareté.

Abbey Meyers, mère de trois enfants atteints du syndrome de Gilles de La Tourette (SGT), a joué un rôle important dans ce travail de la signification (Snow et Benford, 1988 ; Benford et Snow, 2000 ; Snow, 2001). Son implication dans ce mouvement commença au début de l'année 1980 lorsque le laboratoire McNeil Pharmaceutical décida de retirer un médicament expérimental, le pimozide (Orap[®]), que son fils aîné prenait afin de réduire les tics liés à ce syndrome. Le pimozide était produit par McNeil Pharmaceutical en tant que molécule expérimentale pour le traitement des crises aiguës de schizophrénie (à forte dose) et distribué en tant que médicament de service public pour les patients atteints du SGT (à faible dose). Après la mort de trois patients prenant du pimozide dans le cadre de l'essai clinique de l'Orap[®], McNeil Pharmaceutical arrêta le développement de ce traitement contre la schizophrénie et par conséquent sa production et sa distribution pour les malades atteints du SGT (bien que les doses journalières dans le cadre de leur traitement ne présentent pas les mêmes risques). La seule alternative qui se présentait alors aux malades était d'acheter le médicament en dehors des États-Unis et de le faire passer en contrebande.

Comprenant la nécessité de mobiliser le plus grand nombre possible de personnes afin de mener une action collective, Abbey Meyers décida de s'informer sur l'existence de cas similaires de malades confrontés au refus de l'industrie pharmaceutique de développer des traitements pour leurs maladies en raison de la rareté de celles-ci.

Je savais qu'il était improbable que les bureaucraties des compagnies ou du gouvernement changent leur politique juste pour un enfant souffrant du syndrome de La Tourette. Alors j'ai commencé à écrire des lettres à des associations de patients concernées par les différentes maladies rares, afin de savoir si les maladies dont elles s'occupaient avaient été affectées de la même manière par le problème des médicaments orphelins. J'ai appris l'existence de la pénicillamine pour le traitement

de la maladie de Wilson, du valproate de sodium pour certaines formes d'épilepsie, du L-5HTP pour la myoclonie, ainsi que celle d'autres médicaments orphelins (Meyers, 1988 : 50).

Suite à cette initiative, un premier noyau d'associations se forma et décida de fédérer d'autres associations de malades atteints d'affections rares pour lesquelles aucun traitement, même expérimental, n'était disponible. Ces associations avaient pris conscience qu'elles seraient confrontées à la même réticence de la part des industriels à développer des traitements pour leurs maladies une fois que des molécules prometteuses seraient découvertes.

The patient organizations that knew effective therapies for their disease were languishing in academic laboratories, decided to do something about this. They spoke to many other rare disease patient organizations that did not yet have potential treatments, and showed them that the “orphan drug” dilemma would eventually affect them too. As a result, these non-profit consumer groups joined together in an informal coalition aimed at fixing the problem, and paving the way for new treatments and cures to be developed for rare diseases in the future (Meyers, 2000).

Les efforts d'Abbey Meyers ont abouti à la création en 1982 d'une coalition informelle, la *National Coalition for Rare Diseases*⁸⁵, qui regroupait alors une cinquantaine d'associations de patients atteints de maladies rares (Meyers, 1988 ; Graff, 2008). Des médecins, des chercheurs ainsi que des juristes, des journalistes et des artistes impliqués dans la lutte contre les maladies rares en étaient aussi membres actifs ou honoraires. Première véritable Organisation de Mouvement Social (Zald et Ash, 1966) dans le champ des maladies rares, la Coalition s'était données pour principales missions de (Macarthur, 1987 : 8) :

- Agir en tant que centre d'information sur les maladies rares et mettre en relation les familles affectées par une même maladie pour un support mutuel ;

⁸⁵ Elle prendra le nom de *National Organisation for Rare Disorders* (NORD) en 1983. Abbey Meyers en sera la présidente durant plus de 25 ans.

- Favoriser la communication entre les associations de patients, les agences gouvernementales, l'industrie pharmaceutique, les institutions académiques et les médecins praticiens et chercheurs ;
- Promouvoir la recherche scientifique sur les maladies rares ;
- Collecter et disséminer l'information sur les médicaments orphelins pour faire connaître leur disponibilité aux patients et aux médecins ;
- Attirer l'attention de l'État, de l'industrie et de la communauté scientifique sur les besoins spécifiques des malades atteints d'affections rares.

Les actions menées par la Coalition s'inscrivent dans la phase diagnostique du travail de cadrage de l'action collective (Snow et Benford, 1988). Ces actions ont permis la construction d'un nouveau concept, celui de « maladies rares », à partir d'enjeux transversaux, comme le manque d'intérêt de l'industrie pharmaceutique et l'errance diagnostique, touchant des populations *a priori* très hétérogènes. « Le concept de rareté permet *in fine* de créer une identité commune et d'offrir à l'opinion publique et aux politiques, une masse critique » (Dalgarrondo, 2007 : 189). Les actions de la Coalition se sont exprimées au moyen de nouveaux répertoires d'action (Tilly, 1986) s'appuyant principalement sur les logiques de consultation et de production d'expertise (Grossman et Saurugger, 2012). En effet, à ce stade de la mobilisation, la Coalition avait privilégié les actions d'information envers l'ensemble des parties prenantes, y compris envers l'industrie pharmaceutique, et de création ainsi que la dissémination de l'expertise médicale faisant défaut dans le domaine des maladies rares et des médicaments orphelins. Le caractère protestataire (Grossman et Saurugger, 2012) de cette organisation, bien qu'existant, était alors peu affirmé.

4.3.2 L'action publique et la publicisation du problème des médicaments orphelins

C'est grâce à la représentante Elizabeth Holtzman que le problème des médicaments orphelins a été inscrit pour la première fois sur l'agenda législatif (Garraud, 1990) du Congrès. Interpelée par Sharon Dopkin, une jeune femme atteinte de myoclonie, elle tenta d'abord de convaincre une entreprise pharmaceutique de développer le L-5HTP, une molécule mise au point par le Dr. Van Woert à la Faculté de Médecine du Mont Sinai. Mais par manque de financements, le Dr. Van Woert a dû interrompre ses approvisionnements en L-5HTP. Parce que non brevetable et destinée à une population ne dépassant pas les 2 000 patients aux USA, cette molécule n'intéressait aucun industriel (U.S. Congress, 1980 : Testimony of Melvin Van Woert, Mount Sinai School of Medicine). Holtzman déposa alors un projet de loi (H.R. 7089 ; 17 avril 1980) prévoyant la création de l'*Office of Drugs of Limited Commercial Value* chargé notamment d'attribuer des subventions pour les entités publiques ou privées engagées dans le développement de ces médicaments⁸⁶. Le projet prévoyait aussi le reversement d'éventuels profits excessifs générés par ces médicaments pour le financement de cet office.

Le projet de loi Holtzman fut soumis à la Sous-commission pour la Santé et l'Environnement présidée par le représentant Henry Waxman. Peu de temps avant, monsieur Waxman avait reçu un appel téléphonique de la part de la mère d'un patient atteint de SGT (Adam Seligman) l'interpellant au sujet de la saisie par les douanes américaines d'une quantité de pimozide que leur médecin tentait de faire entrer du Canada (Waxman et Green, 2009). Le 26 juin 1980, les auditions autour du projet de loi Holtzman débutèrent au Congrès. Les témoignages de Sharon

⁸⁶ Le projet de loi définissait un médicament d'intérêt commercial limité comme un médicament pour les maladies à faible prévalence satisfaisant deux conditions : il apporte une amélioration sensible dans le diagnostic, la prévention ou le traitement de la maladie et est non-disponible sur le marché pour l'une des raisons suivantes : (1) les ventes estimées du médicament ne sont pas suffisantes pour permettre son développement par une entreprise privée sans un soutien financier du gouvernement fédéral (2) les ventes estimées du médicament ne sont pas suffisantes pour permettre à une entreprise privée de satisfaire aux exigences de sécurité et d'efficacité (3) ou les droits exclusifs de développement du médicaments ne peuvent être obtenus.

Dopkin, du Dr. Van Woert, d'Abbey Meyers et d'Adam Seligman furent particulièrement poignants et eurent un fort impact sur les membres de la sous-commission.

The whole time I have been in public office, I have never been as impressed as I am by the testimony the four of you have given and I am moved by what you have said today. I feel a sense of frustration and shared anger with you (U.S. Congress, 1980: Comments of Henry Waxman, Chairman of the Subcommittee on Health and the Environment).

Bien que ces auditions n'aient pas été suivies d'un débat au niveau du Congrès, elles ont permis d'introduire pour la première fois le problème des médicaments orphelins dans l'arène médiatique (Hilgartner et Bosk, 1988). En effet, à cette époque, ce problème était tellement « obscur, que seul le *Los Angeles Times* avait dépêché un reporter pour couvrir les auditions » (Green, 2012). Néanmoins, l'article rédigé par Maye (1980), sous le titre *LA Victim of Rare Disease: Youth Urges Lawmakers to Back "Orphan Drugs"*, attira l'attention de Maurice Klugman, producteur de la série télévisée *Quincy*⁸⁷ dont le frère, Jack Klugman, était le héros (Graff, 2008). Maurice Klugman, lui-même atteint d'un cancer rare auquel il succombera le 7 mai 1981, décida de consacrer un épisode de *Quincy* au SGT. Il sera diffusé le 4 mars 1981, soit la semaine où de nouvelles auditions devaient se tenir au Congrès. À la fin de l'épisode, un message expliquait que le scénario était basé sur des faits réels et invitait les téléspectateurs qui rencontraient les mêmes difficultés à écrire à la production (Green, 2012). Jack et Maurice Klugman reçurent des milliers de lettres qui furent transmises à la *Tourette Disease Association*. « Ces premières lettres ont abouti à un important mailing, constituant un réseau citoyen important » (Meyers, 1988 : 51)⁸⁸.

⁸⁷ Célèbre show diffusé sur la chaîne nationale NBC et mettant en scène un médecin légiste, interprété par Jack Klugman, résolvant des énigmes criminelles grâce à son talent.

⁸⁸ Cet épisode de *Quincy* est décrit par Asbury comme étant « probablement le plus important catalyseur dans l'ensemble de la saga des médicaments orphelins » (1985 : 125).

Le projet de loi proposé par madame Holtzman, fut réintroduit (H.R. 1663 ; 4 février 1981) par le représentant Ted Weiss et soumis à la Sous-commission pour la Santé et l'Environnement. Présidée par Henry Waxman, la sous-commission débuta de nouvelles auditions le 9 mars 1981. La première personne invitée à témoigner fut Jack Klugman, accompagné par Adam Seligman. Son témoignage assura une large couverture médiatique, en particulier télévisuelle, qui attira l'attention de l'opinion publique américaine sur le problème des médicaments orphelins (Waxman et Green, 2009). Le *New York Times* y consacra même sa Une avec un article écrit par Karen De Witt intitulé : *House Told of Need of "Orphan Drugs"*. Par ailleurs, des représentants de l'industrie pharmaceutique avaient, pour la première fois, accepté d'apporter leur témoignage devant la sous-commission.

Le projet de loi Holtzman-Weiss n'a pas été voté au Congrès. Mais les auditions qui l'ont accompagné ont permis de maintenir ce problème sur l'agenda législatif. Poursuivant son effort, Waxman décida d'introduire un nouveau projet de loi portant l'intitulé *Orphan Drug Act* (H.R. 5236 ; 15 décembre 1981). Le texte définissait un médicament orphelin comme tout médicament indiqué pour une maladie assez rare aux États-Unis pour que l'on ne puisse raisonnablement en amortir les coûts de développement et de distribution par les seules ventes sur le territoire national. Il proposait aussi la création, sous l'appellation de *Committee on Orphan Drug Development* au lieu d'*Office of Drugs of Limited Commercial Value* proposée dans le projet de loi Holtzman-Weiss, d'une structure chargée d'assurer la coordination des efforts des différentes agences sanitaires dans le domaine des médicaments orphelins. Le projet de loi comprenait aussi de nouvelles dispositions. Afin d'accélérer le processus d'évaluation des médicaments orphelins, le nombre d'essais cliniques exigés était réduit et les standards de preuves d'efficacité étaient abaissés. En contrepartie, une surveillance post-autorisation visant à apporter des preuves complémentaires d'efficacité pouvait être imposée par la FDA. Pour pallier au problème de brevetabilité de certaines substances, une autre

disposition prévoyait que lorsqu'une autorisation était accordée à un médicament orphelin, la FDA devait s'abstenir d'autoriser d'autres médicaments dans la même indication pendant une durée de sept ans (Exclusivité commerciale). Enfin, le projet de loi abandonnait l'idée des subventions directes pour les remplacer par un crédit d'impôts équivalent à 100% des coûts des recherches réalisées dans le cadre du développement d'un nouveau médicament orphelin.

Le projet de loi Waxman marqua une étape importante dans la construction du champ du médicament orphelin en introduisant pour la première fois dans la terminologie réglementaire ce terme en remplacement de celui de « médicament d'intérêt commercial limité ». Ce choix terminologique n'était pas « futile » comme le souligne Waxman :

The naming of drugs of rare diseases as “orphan drugs” was not done frivolously. They are very much like children who have no parents, and they require special effort (Weck, 1988: 14, citing Henry Waxman).

Parce qu'il est porteur d'une forte valeur émotive (Macarthur, 1987 ; Walshe, 1988), ce terme a permis de transcender les enjeux économiques auxquels l'avaient cantonné les termes utilisés précédemment et a mis l'accent sur les enjeux sociétaux posés par ce problème en questionnant des valeurs fondatrices de la société comme la solidarité et l'assistance aux catégories les plus vulnérables.

Les auditions qui ont suivi l'introduction du projet de loi Waxman, en date du 8 mars 1982, coïncidaient avec la publication d'une étude réalisée par la sous-commission sur la disponibilité des médicaments orphelins aux États-Unis et qui confirmait le désintérêt de l'industrie pharmaceutique pour ces médicaments. En effet, sur les dix dernières années, seuls dix médicaments orphelins avaient été développés par l'industrie sans le soutien de la recherche académique ou des agences fédérales (U.S. Congress, 1982a). L'étude montrait aussi que la majorité des médicaments orphelins étaient destinés au traitement des maladies

rare, qu'ils étaient non rentables, que la plupart étaient non brevetables et n'avaient pas obtenu l'autorisation de commercialisation de la part de la FDA.

La construction du champ des médicaments orphelins aux États-Unis illustre la manière complexe dont l'action publique et celle des mouvements sociaux peuvent être étroitement intriquées et s'influencer mutuellement. En effet, les demandes des patients avaient pris, dans un premier temps, la forme de réclamations individuelles portant sur des problèmes personnels sans constituer une revendication collective autour d'un problème commun à toutes les maladies rares⁸⁹. En même temps, les solutions élaborées par les élus et l'administration sanitaire avaient un caractère ponctuel et ne répondaient pas à la problématique globale des maladies rares (par exemple, la recherche d'une entreprise pour le développement du L-5HTP). C'est grâce aux auditions devant le Congrès, aux rapports des différentes commissions et au regroupement des patients en coalition que la problématique des maladies rares a émergé en tant que *problème public* et que l'action publique a pris la forme d'une *politique de santé publique* dans ce domaine.

Cette analyse de la construction du champ des médicaments orphelins aux États-Unis remet en cause les visions dichotomiques de l'action publique et de la mobilisation collective qui tendent soit à donner un rôle prééminent à l'État dans l'organisation et le pilotage de la société, soit à surévaluer la capacité d'influence des mouvements sociaux dans l'élaboration des politiques publiques (Lascoumes et Le Galès, 2007). Le processus qui a abouti à la construction de la problématique des maladies rares « peut en effet être considéré tant comme le résultat d'une politique de santé publique que comme le fruit d'une mobilisation collective » (Huyard, 2011 : 183).

⁸⁹ Henry Waxman raconte l'appel de madame Seligman ainsi :

The mother said to me, "Mr. Waxman, my son has Tourette syndrome and I have only eight days of Pimozide left for him. What are you going to do about him?" (Waxman, 1986: 136).

4.4 Hégémonie et contre-hégémonie dans le champ du médicament orphelin aux États-Unis

Face à l'action conjuguée des patients et de la puissance publique, l'industrie pharmaceutique a élaboré un ensemble de *réponses stratégiques* visant à préserver son *hégémonie* sur le champ de la santé aux États-Unis. Ces stratégies ont permis à l'industrie pharmaceutique de *recupérer la critique* qui lui a été adressée et de construire un contre-argumentaire en faveur de son projet de dérégulation complète du processus de développement pharmaceutique. Mais face aux stratégies *contre-hégémoniques* des patients qui ont développé de nouveaux *répertoires d'action* et porté la bataille vers de nouvelles *arènes publiques*, les entreprises pharmaceutiques ont fini par accepter une solution *négociée* aboutissant à la création de nouveaux *arrangements institutionnels* qui ont favorisé la reconfiguration et la stabilisation *du bloc historique* sur de nouvelles bases.

4.4.1 Stratégies hégémoniques et maintien du bloc historique

Pour comprendre les stratégies déployées par les entreprises pharmaceutiques en réponse aux actions de la puissance publique et des associations de patients, il est impératif d'examiner les implications de ces actions sur le fonctionnement du système hégémonique (Gramsci, 1971) que l'industrie pharmaceutique a créé et consolidé dans le champ de la santé aux États-Unis. Cet examen doit porter sur les structures économiques, organisationnelles et idéologiques qui assurent la pérennité de ce système (Levy et Egan, 2003).

Les rendements exceptionnels de l'industrie pharmaceutique américaine et sa croissance rapide depuis le début du XX^{ème} siècle lui ont permis de devenir l'un des plus importants secteurs économiques du pays en termes de création de richesse et d'emplois. Cette puissance économique et financière a rapidement été mise au service de l'accroissement des capacités organisationnelles collectives de cette industrie. Ainsi, dès 1958 un puissant syndicat

professionnel fut créé (*The Pharmaceutical Manufacturers Association*) pour défendre les intérêts de l'industrie pharmaceutique grâce à une armée de lobbyistes active depuis son siège à deux pas du Capitole (PhRMA, 2011). Avec des accès privilégiés aux deux chambres du Congrès et aux différentes administrations qui se sont succédé à la Maison Blanche, la PMA a su créer un environnement institutionnel très favorable aux entreprises pharmaceutiques, notamment sur les questions relatives aux prix des médicaments, à leur distribution et aux droits de propriété intellectuelle (Hirsch, 1975). Sur le plan idéologique, l'industrie pharmaceutique a poussé à fond la logique de marchandisation de la santé et s'est imposée comme la principale source d'innovations médicamenteuses grâce à une série de « pilules miracles » sorties de ses laboratoires. Aux États-Unis, cette industrie a de surcroît été considérée comme stratégique (aux côtés des industries pétrolière et militaire notamment) pour des raisons évidentes dans un pays qui n'a jamais caché son ambition hégémonique sur le monde depuis la fin de la Seconde Guerre Mondiale (Pignarre, 2004). Elle a ainsi bénéficié de subventions conséquentes et d'avantages fiscaux très importants.

Comme nous l'avons déjà souligné, le problème des médicaments orphelins est la conséquence d'une « défaillance de marché » qui ne permet pas le développement et la commercialisation de ces médicaments dans les conditions normales de l'offre et de la demande. Ainsi, l'un des piliers justificatifs centraux du capitalisme (Boltanski et Chiapello, 1999 : 50), à savoir la supériorité supposée de l'entreprise privée capitaliste et sa capacité à satisfaire les besoins des clients, vacille sous la critique des patients atteints de maladies rares. La marchandisation extrême de la santé, dont l'acceptation ne s'est faite qu'en contrepartie de progrès thérapeutiques majeurs réalisés par des entreprises privées, est remise en cause par l'absence de traitements pour ces patients malgré l'existence d'un réel besoin.

S'il est indéniable que l'industrie pharmaceutique a développé et commercialisé ou mis gracieusement à la disposition des malades des médicaments destinés au traitement de

maladies rares, voire extrêmement rares au cours des années 1960 et 1970 comme l'affirment plusieurs rapports officiels et publications indépendantes (e.g. FDA, 1975, 1979 ; Finkel, 1980 ; Asbury, 1985)⁹⁰, en revanche, l'échec du système économique et des dispositifs réglementaires à offrir les incitations nécessaires au développement de ces médicaments ne pouvait échapper à l'analyse de l'industrie pharmaceutique. Comme le démontre la réponse de la PMA à la demande du Dr. Van Woert concernant le développement du L-5HTP, les obstacles économiques et réglementaires inhérents à ces médicaments étaient bien connus des industriels.

[The PMA] is unable to find any of the 129-firm membership willing to produce L-5 HTP in light of the regulatory and economic costs involved (U.S. Congress, 1980: Testimony of Melvin Van Woert M.D, Mount Sinai School of Medicine).

Mais la PMA ne pouvait pas reconnaître publiquement l'existence du problème des médicaments orphelins à cause du « coût politique » (Englander, 1991 : 138) qu'implique cette reconnaissance. En effet, cet acte serait un aveu des limites du libéralisme économique et une défaite importante sur le plan idéologique pour tous ses partisans (défaite dont les implications dépassent le secteur de l'industrie pharmaceutique). La PMA devait donc « nier » (Suchman, 1995) l'existence d'un problème spécifique aux médicaments pour les maladies rares et rassurer sur la capacité des entreprises privées à satisfaire, seules, les besoins de toutes les catégories de la population, comme en témoigne la déclaration de son président :

(...) let me stress our belief that the private sector can work effectively to meet the challenge posed by rare diseases. The pharmaceutical industry is prepared to work with interested private and public groups to define the **issues** more clearly, improve mutual understanding, and remove impediments on the development of more public

⁹⁰ Un exemple extrême est celui de la transferrine (protéine sérique responsable du transport du fer) produite par Behringwerke et fournie gratuitement à partir de 1973 et pendant plus de 15 ans à deux patients dans le monde, au Japon et en Tchécoslovaquie, atteints d'atransferrinémie (Schwick, 1988).

service drugs (U.S. Congress, 1981: Testimony of Lewis Engman, president of the PMA).

La mise en œuvre de cette stratégie de défiance (Oliver, 1991), ou de normalisation selon Suchman (1995), avait commencé par le refus de la PMA de participer à la taskforce inter-agences mise en place par la FDA en 1978 (FDA, 1979 : iii) ainsi qu'aux auditions du 26 juin 1980 devant la Sous-commission pour la Santé et l'Environnement (Meyers, 1988 ; Waxman et Green, 2009). Parallèlement, la PMA réalisa une enquête auprès de ses membres qui soutenait que les entreprises pharmaceutiques américaines avaient développé et commercialisé 40 médicaments de service public durant les dix dernières années et qu'elles poursuivaient le développement de 39 autres médicaments (Goldstein, 1988)⁹¹. Cette enquête fut réalisée dans le cadre d'un plan de communication visant à montrer l'engagement des entreprises pharmaceutiques à rendre accessibles les médicaments destinés à de petits groupes de patients dans les conditions normales du marché.

Au niveau du Congrès, la PMA avait déployé des efforts considérables afin de bloquer les projets de loi Holtzman et Holtzman-Weiss (Meyers, 1988, 2000 ; Richardson, 1987). Le sénateur Orrin Hatch joua un rôle particulièrement important dans cette stratégie au niveau du Sénat (Meyers, 2000 ; Green, 2012). Face à des associations de patients aux ressources politiques (Attarça, 2002) très limitées, les lobbyistes de la PMA n'avaient pas eu de grandes difficultés à faire pencher les représentants et sénateurs de leur côté (Englander, 1991).

En même temps, l'industrie pharmaceutique tentait de faire taire les critiques à son encontre en essayant de rallier certains représentants de patients. Au regard de son rôle au sein du

⁹¹ Selon le rapport de la sous-commission (U.S. Congress, 1982a), les entreprises pharmaceutiques avaient développé et commercialisé, seules ou en partenariat avec la recherche académique et les agences fédérales, 34 médicaments orphelins et poursuivaient le développement de 24 autres médicaments. D'autres sources citent des chiffres différents (e.g. FDA, 1975, 1979 ; Asbury, 1985). Ces différences tiennent aux critères de définition utilisés et en l'absence de la liste issue de l'enquête interne de la PMA, aucune comparaison n'est possible.

mouvement social, Abbey Meyers fut la cible privilégiée de cette tactique de cooptation (Oliver, 1991).

Au cours des semaines qui ont suivi mon témoignage au Congrès, trois présidents d'entreprises pharmaceutiques m'ont rencontrée pour m'expliquer qu'ils poursuivraient le développement du pimozide et qu'ils seraient favorables à des essais cliniques sur le syndrome de Gilles de La Tourette. Il n'y avait apparemment aucune raison de s'inquiéter davantage. Néanmoins, le L-5HTP contre la myoclonie et plusieurs autres médicaments importants restaient sans promoteurs industriels (Meyers, 1988 : 51).

Au cours des auditions de 1981 devant la Sous-commission pour la Santé et l'Environnement, la PMA, par la voix de son président, continua de soutenir que l'industrie pharmaceutique mettait tout en œuvre afin de répondre aux besoins de toutes les catégories de la population et qu'une législation spécifique sur les médicaments orphelins n'était pas nécessaire (U.S. Congress, 1981: Testimony of Lewis Engman, president of the PMA). Engman annonça aussi la création de la *Commission on Drugs for Rare Diseases* (CDRD) afin de stimuler le développement de ces médicaments. Présidée par Goldstein, cette commission avait pour mission d'évaluer les médicaments candidats au développement pour une indication dans une maladie rare et de diffuser les résultats de cette évaluation aux entreprises pharmaceutiques (y compris aux non-membres de la PMA) afin de susciter l'intérêt d'un éventuel promoteur. En revanche, la commission ne finançait pas la recherche et la décision de sponsoriser le développement d'un médicament revenait en dernier lieu aux entreprises (Goldstein, 1988).

La position de la PMA et l'annonce de la création de la CDRD avaient « pris de court » les associations de patients (Meyers, 1988 : 52). L'industrie pharmaceutique adressait ainsi un message clair aux patients : « nous autres patients, n'avions plus qu'à rentrer chez nous et nous tenir tranquilles, comme des citoyens bien obéissants, parce que le problème se résoudrait de lui-même » (Meyers, 1988 : 52). Mais comme on pouvait s'y attendre, durant les

mois qui ont suivi, aucun changement notable dans la disponibilité des médicaments pour les maladies rares ne fut constaté et le projet de loi Holtzman-Weiss fut enterré (Meyers, 1988).

L'opposition de la PMA à toute mesure législative spécifique aux médicaments orphelins s'explique par les priorités politiques qu'elle s'était fixée au début des années 1980. En effet, la PMA voulait déréguler l'ensemble du système d'évaluation et d'autorisation des médicaments qu'elle jugeait responsable des coûts de développement élevés et des délais trop longs. En obtenant une législation qui réduirait les exigences réglementaires pour les médicaments orphelins, la PMA risquait d'affaiblir sa position dans ses négociations avec le Congrès et la FDA sur la réduction de ces exigences pour l'ensemble des nouveaux médicaments (Englander, 1991). L'échange suivant entre le représentant Bob Whittaker et Peter Hutt de la PMA illustre cette réticence des industriels.

Mr. Whittaker: Do you believe part of your reservation to support our legislative solution could be based in part, on a belief that if we provide relief from FDA regulation in the area of orphan drugs, it might detract from your industry's overall effort to obtain relief from the FDA regulations for all new drugs?

Mr. Hutt: That could be a bad byproduct of it, but it does not get to the heart of the problem (...) the best way to look for drugs for rare diseases is to look at all drugs for all diseases (...) when you look at drugs for common diseases you will find drugs for rare diseases. Anything that will stimulate new drug development is going to help the discovery of drugs for rare disease (U.S. Congress, 1982b: Testimony of Peter Hutt, PMA).

La PMA a réussi à récupérer la critique qui lui était adressée sur son manque d'engagement dans le développement des médicaments orphelins pour en faire un argument en sa faveur dans son combat pour la dérégulation du secteur pharmaceutique et critiquer la FDA (tactique d'attaque d'après Oliver [1991]) pour son interprétation rigide de la réglementation comme en témoigne la déclaration de l'un de ses représentants devant le Congrès :

Congress has properly charged FDA with protecting the public health and insuring that the drugs American consumers receive are safe and effective. In carrying out this mandate, however, the regulatory requirements have become increasingly inflexible. This has created a drug review process which is complex, time consuming and costly. The IND/NDA time for a new drug now averages more than 8 years. The total amount of investment needed for a new chemical entity drug has reached the almost unbelievable figure of \$70 million. The regulatory process is the stumbling block, not the law (U.S. Congress, 1982b: Testimony of Peter Hutt, PMA).

Dans cette nouvelle bataille, l'industrie pharmaceutique pouvait compter sur le soutien de plusieurs élus au Congrès, notamment celui du représentant et membre de la Sous-commission pour la Santé et l'Environnement, James Scheuer. Pour ce dernier, le problème central du système de santé est le « retard médicamenteux » que connaît l'Amérique à cause de l'interprétation rigide par la FDA de la réglementation⁹². Un autre soutien important venait du secrétaire adjoint à la Santé, Edward Brandt, qui annonça la création au sein du Département d'État pour la Santé de l'*Orphan Products Board* avec des prérogatives plus larges que celles prévues dans le projet de loi Waxman. Brandt soutenait que la plupart des mesures législatives prévues dans ce projet de loi, à l'exception du crédit d'impôts auquel le Département du Trésor et l'administration Reagan s'opposaient (Waxman, 1986), pouvaient être mise en œuvre sans besoin de légiférer à condition que la FDA accepte d'assouplir son interprétation de la législation actuelle (Richardson, 1987).

⁹² Dans une lettre adressée au président Reagan et présentée devant la Sous-commission, Scheuer écrit :

The General Accounting Office, in response to my request of May 1977, engaged in an in-depth 3-year study of FDA's drug approval process which sustained my charge that the FDA, through regulatory overkill, had imposed a multiyear "drug lag" in making available for our people life-saving and health-protecting medicines –most of which had been used for years, successfully and safely, all over the world (U.S. Congress, 1981: Comments of Representative James Scheuer).

4.4.2 Stratégies contre-hégémoniques et reconfiguration du bloc historique

Devant cette situation de blocage, les associations de patients, plus nombreuses et mieux organisées, entreprirent de faire appel à des répertoires d'action plus protestataires (Grossman et Saurugger, 2012) s'inscrivant dans le cadre d'une stratégie contre-hégémonique (Laclau et Mouffe, 1985) fondée sur la mobilisation de la société civile afin d'exercer une pression suffisante sur l'industrie pharmaceutique et le Congrès. L'émission *60 Minutes*, l'un des programmes d'investigation les plus regardés aux États-Unis, constitua un précieux levier d'action dans cette stratégie. Lorsque les producteurs de *60 minutes* commencèrent le tournage d'un reportage sur les médicaments orphelins, la PMA, inquiète des « révélations » (Macarthur, 1987 : 11) que l'émission pourrait apporter et de leur impact sur l'image de l'industrie pharmaceutique tout entière dans l'opinion publique, décida de rencontrer les associations de patients afin de trouver un « compromis » (Oliver, 1991) et d'élaborer une solution satisfaisante en concertation avec la FDA et le Congrès (Meyers, 1988).

En réalité, des dissensions avaient commencé à naître au sein de la PMA à la suite de la deuxième série d'audition devant le Congrès. Bien qu'elle n'ait jamais reconnu publiquement l'importance du problème des médicaments orphelins, certains de ses membres estimaient que l'industrie pharmaceutique gagnerait à ce qu'une solution législative soit trouvée (Meyers, 2000). Pour cela, la lutte des patients devait continuer car, devant l'impossibilité pour la PMA de reconnaître publiquement la gravité du problème et la nécessité d'une nouvelle loi, les patients étaient les seuls à pouvoir assurer ce rôle. C'est ainsi que certains industriels contactèrent Abbey Meyers en privé pour l'inciter à continuer sa lutte en faveur d'une législation sur les médicaments orphelins.

Certains des témoins cités par l'industrie, qui avaient témoigné publiquement qu'il n'existait pas de problème des médicaments orphelins, ou bien qu'il était minime et que nous autres patients l'exagérons hors de toute proportion, m'ont contacté

personnellement en privé. Ils m'ont exhorté à continuer la lutte pour une loi sur le médicament orphelin. Bien qu'ils ne fussent pas désireux d'en parler publiquement, ils me dirent en privé à quel point le problème était en vérité sérieux et qu'ils espéraient une solution heureuse pour le salut de l'humanité (Meyers, 1988 : 52).

L'industrie pharmaceutique devait néanmoins s'assurer que la solution adoptée préserverait ses intérêts. Or, le problème des médicaments orphelins semblait n'accepter que deux solutions : « confier le développement de ces médicaments au secteur public ou mettre sur pied des mesures d'incitation garantissant aux industriels un amortissement de leurs frais » (Philipon, 1995 : 17). L'intervention de l'État en tant que producteur pharmaceutique risquait de créer un nouvel acteur sur le marché du médicament bénéficiant de ressources importantes et de privilèges uniques. Les entreprises pharmaceutiques privées étaient de ce fait farouchement opposées à cette solution (Meyers, 1988).

Les patients quant à eux, avaient compris que tout projet de loi qui ne prendrait pas en compte les intérêts de l'industrie pharmaceutique serait bloqué. En même temps, ils jugeaient que l'État n'avait pas les compétences nécessaires pour développer des médicaments efficaces à des coûts raisonnables comme en témoigne Abbey Meyers :

Nous avons essayé de comprendre les éléments clés qui motivaient l'industrie à développer de nouveaux produits. Nous avons choisi cette méthode parce que nous savions que nous avions besoin des talents et de l'expertise de l'industrie pharmaceutique américaine. (...) Nous n'étions pas certains que le gouvernement puisse réaliser quelque chose de comparable à l'industrie privée. Au contraire, notre expérience nous a montré que lorsque le gouvernement des États-Unis entrait dans un domaine réservé à juste titre à l'entreprise privée, il était improbable que de nouveaux produits apparaissent ; et que ceux qui sortaient étaient probablement d'un coût prohibitif ou de qualité inférieure (Meyers, 1988 : 53).

Cette analyse était partagée par Henry Waxman qui savait qu'une solution législative ne pouvait aboutir que si elle prenait en compte les intérêts de l'ensemble des parties prenantes.

The secret to crafting legislation that works is not ramming through a partisan bill, but rather designing one that is acceptable to all parties. The pharmaceutical industry had made clear that it did not want a new law. But we intended to pass one anyway. From the outset, our challenge was clear: We had to find a way to persuade private drugmakers, which actively opposed our efforts, to address orphan drugs, and believed that the key to changing their outlook was to design legislation that accounted for the financial and procedural hurdles they faced (Waxman and Green, 2009: 62).

En outre, cette solution cadrerait avec les positions idéologiques du Sénat (à majorité républicaine) et de l'Administration Reagan au moment où cette dernière annonçait le début d'une grande vague de dérégulations et le retrait de l'État de la sphère économique. Elle constituait ainsi une solution « gagnant-gagnant » assurant une plus grande stabilité du bloc historique grâce à la nouvelle coalition formée (Levy et Egan, 2003 : 821).

Le compromis né de cette phase de pronostic (Snow et Benford, 1988) a conduit à l'élaboration d'une nouvelle version du projet de loi Waxman. Ainsi, le taux du crédit d'impôts fut réduit de 100 à 90% afin de répondre aux préoccupations du Département du Trésor. La disposition permettant de réduire les standards de preuves fut supprimée à la demande du Département de la Santé. Le *Committee on Orphan Drug Development* fut renommé *Office of Orphan Products Development* (OOPD) et rattaché à la FDA qui devait fournir des recommandations écrites aux promoteurs des médicaments orphelins sur les essais cliniques à réaliser afin d'obtenir l'autorisation de commercialisation (Assistance à l'élaboration de protocoles). Enfin, l'exclusivité commerciale pour les médicaments non-brevetables fut maintenue. Le 28 septembre 1982, le nouveau texte fut approuvé à l'unanimité par la Chambre des Représentants⁹³.

⁹³ « À la suite de quoi les réalisateurs de 60 Minutes décidèrent de ne pas diffuser la séquence sur les médicaments orphelins jugeant que le sujet ne prêtait plus à controverse ! » (Meyers, 1988 : 53).

Au niveau du Sénat, le projet de loi Waxman fut soumis au Comité du Travail et des Ressources Humaines présidé par Orrin Hatch, sénateur de l'Utah. Hatch était favorable au projet dans sa version remaniée. Néanmoins, il voulait l'utiliser comme véhicule pour faire passer une série de dispositions, sans rapport avec les médicaments orphelins, que lui et certains de ses collègues voulaient faire adopter (Waxman et Green, 2009)⁹⁴. L'une de ces dispositions permettrait la création d'un centre national et d'un programme fédéral de recherche ayant pour mission d'évaluer l'impact des essais nucléaires au Nevada sur l'incidence des cancers thyroïdiens dans les États concernés. Afin d'obtenir le soutien de ses collègues du Comité des Finances (en particulier son président Bob Dole et le sénateur Russell Long) pour l'implantation de ce centre de recherche dans l'Utah, Hatch, proposa un amendement supprimant le crédit d'impôts sur les essais cliniques et le remplaçant par la création d'un fonds doté d'une enveloppe de \$50 millions⁹⁵. Le projet de loi amendé fut alors adopté par le Sénat en date du 1^{er} octobre 1982.

Waxman et les associations de patients considéraient que la suppression du crédit d'impôts vidait le projet de sa substance en privant les promoteurs des médicaments orphelins de l'une des principales incitations proposées. Pour sa part, Hatch et ses collègues au Sénat campèrent sur leur position. Aucun compromis ne semblait possible et le projet de loi risquait d'être reporté *sine die* car il allait dépasser la limite des deux sessions parlementaires.

⁹⁴ Il s'agit d'une technique courante que les parlementaires utilisent lorsqu'un projet peu controversé passe devant une chambre et attend dans une autre (Waxman et Green, 2009 : 65).

⁹⁵ Waxman et Green (2009 : 66) expliquent cette manœuvre par la volonté de Dole et Long de préserver le contrôle de leur comité sur la politique fiscale :

(...) Dole and Long understood the crucial difference [between a tax credit and a grant program]: A tax credit can simply be written into law and take effect immediately, whereas a grant requires not only an authorization but an appropriation as well –that is, Congress not only had to authorize the money, but hand it over, too, which would entail a whole new legislative battle. Dole and Long knew that, on its own, a \$50 million authorization wasn't good for much, and by swapping it for the tax credit, they would effectively neuter the bill.

C'est Jack Klugman qui débloqua la situation en consacrant un second épisode de *Quincy* aux maladies rares (épisode tourné en septembre et diffusé le 27 octobre 1982). Le scénario mettait en scène cette fois un sénateur sans cœur s'opposant à un projet de loi sur les médicaments orphelins. Dans la scène principale, le sénateur rejette la nécessité d'une loi sur les médicaments orphelins affirmant à Quincy : « personne ne s'intéresse à cette loi ! ». Quincy lui demande alors de regarder par la fenêtre. Il constate une énorme foule brandissant des pancartes sur lesquelles on pouvait lire : *We Want the Orphan Drug Act*. Le sénateur se prend alors de compassion pour les malades et change sa position⁹⁶ (Green, 2012).

Survenant au milieu des âpres négociations autour de la conciliation des deux textes adoptés par la Chambre des Représentants et le Sénat, cet épisode de *Quincy* « suscita une nouvelle vague de pression publique sur le Congrès » (Waxman et Green, 2009 : 67). Un compromis s'est alors dégagé sur un crédit d'impôts équivalent à un 50% des coûts des essais cliniques et la création d'un fonds pour le soutien de la recherche doté d'une enveloppe de \$12 millions. Ce compromis permettait à Hatch et ses collègues de sauver la face et constituaient pour Waxman et les associations de patients une bonne opération (Waxman et Green, 2009 : 68). Le nouveau projet de loi fut alors adopté par la Chambre des Représentants le 14 décembre 1982 et par le Sénat le 16 décembre 1982.

Restait alors une dernière étape dans le processus législatif, à savoir la signature par le Président du projet de loi. Comme le Congrès avait clôturé sa session juste après le vote du projet de loi, le Président pouvait refuser de signer le texte opposant ainsi un *pocket veto* qui obligerait le Congrès à reprendre la procédure législative du début. Le Président Reagan avait deux objections : d'une part, il était opposé aux crédits d'impôts octroyés aux entreprises pharmaceutiques, d'autre part il craignait que le programme de recherche sur l'effet des essais

⁹⁶ Pour les besoins de cette scène, 500 patients atteints de maladies rares ont été recrutés (Meyers, 2000).

nucléaires sur l'incidence des cancers thyroïdiens n'aboutisse à des recours collectifs contre le gouvernement fédéral de la part des malades (Waxman et Green, 2009). Face à la probabilité d'un veto présidentiel, les associations de patients publièrent une pétition dans le *Los Angeles Times* et le *Washington Post* appelant le Président à ne pas rejeter le projet de loi. De même, le réseau national des associations de patients fut mobilisé afin de passer des milliers d'appels téléphoniques et envoyer autant de lettres à la Maison Blanche (Meyers, 1988). Sous la pression des associations de patients, le président Reagan parafa le texte final le transformant en loi en date du 4 janvier 1983 (*P.L. 97-414; Orphan Drug Act of 1983*).

L'éligibilité d'un produit aux incitations créées par l'ODA est conditionnée à l'obtention de la désignation « médicament orphelin » (dite désignation orpheline par abus de langage) octroyée exclusivement par l'OOPD. Pour obtenir cette désignation, le promoteur d'un médicament destiné au traitement d'une maladie rare devait fournir des données financières et des projections de ventes complètes prouvant que le médicament n'était pas rentable. Ces données étaient rarement fiables et difficilement vérifiables par l'OOPD. Afin d'alléger cette charge administrative considérable, la définition d'une maladie rares a été modifiée par les amendements de 1984 (*P.L. 98-551*). À côté du critère économique de non rentabilité, un critère épidémiologique a été introduit. Une maladie rare était alors définie comme (1) affectant moins de 200 000 personnes aux États-Unis ou (2) affectant plus de 200 000 personnes aux États-Unis sans permettre d'amortir les coûts de développement et de distribution par les ventes sur le territoire national.

Par la suite l'éligibilité à la désignation orpheline a été étendue aux antibiotiques en 1985 (*P.L. 99-91*) puis aux vaccins, aux aliments santé et aux dispositifs médicaux en 1988 (*P.L. 100-290*). Précisons que cette désignation à un caractère définitif, en ce sens qu'une augmentation de la population cible (déterminée au moment du dépôt du dossier de désignation) au-delà de 200 000 cas aux États-Unis, n'entraîne pas le retrait de cette

désignation. Par ailleurs, l'attribution du statut de médicament orphelin ne se fait pas par produit, mais par indication thérapeutique. Ainsi un médicament déjà commercialisé, peut obtenir une désignation orpheline si cette demande concerne une nouvelle indication, de même qu'un médicament ayant déjà une désignation orpheline pour une indication donnée peut obtenir une nouvelle indication pour une maladie non rare aux États-Unis.

La désignation orpheline n'équivaut pas à une autorisation de commercialisation qui doit être obtenue suivant le processus normal d'évaluation et d'enregistrement en soumettant une demande auprès de la FDA. La désignation orpheline permet de bénéficier des mesures incitatives réservées aux produits ainsi désignés. Ces mesures sont :

- **L'assistance à l'élaboration de protocoles** : le promoteur d'un médicament orphelin peut solliciter et obtenir gracieusement des recommandations écrites auprès de la FDA pour l'élaboration des protocoles d'essais cliniques. Le promoteur augmente ainsi considérablement ses chances de succès dans l'obtention de l'autorisation de commercialisation accordée par la FDA ;
- **L'exclusivité commerciale** : lorsqu'une autorisation est accordée à un médicament orphelin *non brevetable*, la FDA s'abstient d'autoriser d'autres médicaments dans la même indication pendant une durée de sept ans. Par la suite, les amendements de 1985 ont étendu cette exclusivité commerciale aux médicaments *brevetables*⁹⁷ ;
- **L'évaluation accélérée** : les médicaments orphelins bénéficient d'une évaluation prioritaire et accélérée. La période d'évaluation, qui est de 10 mois en moyenne pour les autres médicaments, est réduite à 6 mois pour les médicaments orphelins.
- **Le protocole clinique ouvert** : permet de mettre à disposition des malades le médicament avant son autorisation ;

⁹⁷ Comme nous le verrons plus loin, ce changement, apparemment anodin, va avoir un impact considérable sur l'évolution du champ des médicaments orphelins et fera l'objet de toutes les controverses.

- **Le crédit d'impôts** : équivalent à 50% des dépenses sur les essais cliniques réalisés *sur le territoire américain* dans le cadre du développement d'un médicament orphelin⁹⁸ ;
- **Les subventions de recherche** : à travers la création d'un fonds doté d'une enveloppe de \$12 millions de dollars afin de subventionner des essais cliniques entrant dans le cadre du développement des médicaments orphelins⁹⁹ ;
- **L'exemption des droits d'enregistrement** : les amendements de 1997 (*P.L. 105-115*) ont exempté totalement les médicaments orphelins du paiement des droits d'enregistrement qui s'élevaient à \$896 200 pour les autres médicaments ;

Comme l'illustre le Tableau 13, les différentes parties prenantes du champ du médicament orphelin s'accordent à considérer cette loi comme l'une des législations sanitaires les plus efficaces dans l'histoire récente des États-Unis. Ce consensus a permis de réduire considérablement la virulence de la critique envers l'industrie pharmaceutique sur cette question. Le nouveau bloc historique formé renforce ainsi l'hégémonie de l'industrie pharmaceutique en créant de nouvelles alliances en particulier avec les associations de patients qui vont défendre farouchement leurs acquis, et de fait, ceux de l'industrie pharmaceutique dans le champ du médicament orphelin.

⁹⁸ En 1986, la loi sur la réforme fiscale (*P.L. 99-514*) a étendu le crédit d'impôts à l'ensemble des recherches effectuées dans le cadre du développement d'un médicament orphelin (et non seulement aux essais cliniques).

⁹⁹ Le montant de ce fonds a considérablement augmenté au fil des années. Par ailleurs, les amendements de 1985 ont étendu l'éligibilité à ces subventions aux essais précliniques.

Tableau 13 : Évaluation de l'ODA par les différentes parties prenantes

Représentant	Institution/Position	Référence	Citation
A. Meyers	NORD/Présidente	U.S. Congress (1994)	(...) in our opinion, the Orphan Drug Act is the most significant piece of health care legislation in the last two decades.
T. Maeder	Georgetown University Medical Center/Consultant	Maeder (2003)	The Orphan Drug Act works fabulously well (...).
M. Haffner	OOPD/Directrice	Haffner et al. (2002)	The Orphan Drug Act (ODA) will mark its twentieth anniversary in 2003, representing one of the most successful US legislative actions in recent history.
H. Waxman	Congrès/Représentant	U.S. Congress (1994)	The Orphan Drug Act has been a resounding success since it was first enacted in 1983.
B. Tauzin	PhRMA/Président	Tauzin (2007)	That legislation is credited with the explosion in drug approvals for rare diseases after 1983.

Conclusion

L'étude du processus de construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis permet d'approfondir la compréhension de plusieurs éléments théoriques concernant la relation entre la critique à l'encontre des entreprises et les stratégies que celles-ci développent afin d'y faire face et de l'exploiter.

Ainsi, cette étude de cas met en évidence le rôle majeur des stratégies discursives dans le processus de construction d'un nouveau champ organisationnel. En effet, le travail terminologique des différents agents (e.g. création, promotion, diffusion, contestation d'un terme), loin d'être neutre et passif, doit être abordé en tant qu'activité stratégique permettant de définir les frontières du champ et les « actants » (individus, organisations, objets, concepts, etc.) (Callon, 1986) qui le constituent. Grâce à l'analyse sémantique des documents recueillis, nous avons montré que l'utilisation du terme « médicament orphelin » a servi de vecteur à la construction intellectuelle d'un problème collectif à partir de problèmes perçus auparavant comme des problèmes individuels (*naming*) (Neveu, 1999). L'indignation longtemps ressentie par les patients atteints de maladies rares a pu ainsi s'exprimer dans un cadre sémantique (l'orphelinat : perte d'un parent) compréhensible par un grand nombre de personnes (Boltanski, 1993 ; Chiapello, 1998). Cette formulation de la « proposition d'engagement » a appelé une réponse selon la « topique de la dénonciation »¹⁰⁰ basée sur la « victimisation » (Hunt et al., 1994 ; Jasper et Poulsen, 1995 ; Jenness, 1995) d'une catégorie de la population (les patients atteints de maladies rares) et l'organisation du « procès du persécuteur » (l'industrie pharmaceutique responsable de l'abandon de ces médicaments) (Boltanski, 1993).

¹⁰⁰ Contrairement à la topique du sentiment et à la topique esthétique, la topique de la dénonciation est la seule pouvant être à l'origine de la critique (Boltanski, 1993 : 117).

En imputant la responsabilité de cette situation de façon directe à l'industrie pharmaceutique mais aussi indirectement à la société dont le choix de marchandisation de la santé a conduit à l'abandon de ces médicaments (*blaming*) (Neveu, 1999), la critique a pu amener la puissance publique à intervenir, au nom du principe de solidarité sociale, en instaurant des mesures incitatives permettant de protéger des populations vulnérables (*claiming*) (Neveu, 1999). L'adoption (sans jeu de mots) du terme médicament orphelin par l'industrie pharmaceutique tient quant à elle au renversement que la PMA a su opérer pour passer de la figure du « persécuteur » à celle du « bienfaiteur » (Boltanski, 1993) en s'affichant comme « une véritable agence d'adoption dont les bébés sont les projets de médicaments orphelins et les compagnies pharmaceutiques les futurs parents adoptifs » (Goldstein, 1988 : 59).

Le processus de construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis offre aussi plusieurs éclairages intéressants sur la dynamique des réponses stratégiques des entreprises (Oliver, 1991) et sur leur articulation avec les répertoires d'action des mouvements sociaux et l'action publique. En effet, face à la critique des patients et aux propositions législatives du Congrès, l'industrie pharmaceutique américaine a mis en œuvre plusieurs réponses stratégiques (Tableau 14). Dans un premier temps, ce sont les réponses stratégiques « actives » (Manipulation, Défiance et dans une moindre mesure Évitement) (Oliver, 1991) qui ont été déployées. L'utilisation de stratégies « passives » (Compromis) (Oliver, 1991) n'advient que tardivement au cours de ce processus (avril 1982) et marque un tournant important dans l'évolution du champ du médicament orphelin.

Tableau 14 : Résumé des réponses stratégiques des entreprises pharmaceutiques à la critique dans le champ du médicament orphelin aux États-Unis

Période	Actions	Tactiques	Stratégies
1978	Refuser de participer à la taskforce inter-agences de la FDA	<i>Ignorer</i>	Défier
1978-1982	Nier l'existence d'un problème spécifique aux médicaments pour les maladies rares	<i>Ignorer</i>	Défier
1978-1982	Récuser l'utilisation du terme « médicament orphelin »	<i>Contester</i>	Défier
1978-1982	Promouvoir l'utilisation du terme « médicament de service public »	<i>Influencer</i>	Manipuler
1979	Réaliser une enquête qui affirme l'engagement de l'industrie dans le développement des médicaments de service public	<i>Dissimuler</i>	Éviter
1980	Refuser de participer aux auditions devant le Congrès	<i>Ignorer</i>	Défier
1980-1982	Affirmer la capacité de l'industrie à prendre en charge le développement des médicaments pour les maladies rares	<i>Contester</i>	Défier
1980-1982	Bloquer les projets de loi Holtzman, Holtzman-Weiss et Waxman au niveau du Congrès	<i>Contrôler</i>	Manipuler
1980-1982	Tenter de rallier d'Abbey Meyers	<i>Capter</i>	Manipuler
1981	Créer la Commission des médicaments pour les maladies rares	<i>Dissimuler</i>	Éviter
1981-1982	Utiliser les auditions devant le Congrès comme tribune pour défendre le projet de dérégulation	<i>Influencer</i>	Manipuler
1981-1982	Critiquer la FDA pour son interprétation rigide de la réglementation	<i>Attaquer</i>	Défier
1982	Rallier le secrétaire adjoint à la Santé	<i>Capter</i>	Manipuler
1982	Faire pression sur les producteurs de <i>60 minutes</i> pour arrêter le tournage d'un épisode consacré aux maladies rares	<i>Contrôler</i>	Manipuler
1982	Inciter les patients à continuer la lutte	<i>Contrôler</i>	Manipuler
1982	Négociation avec les patients, le Congrès et la FDA	<i>Négocier</i>	Compromis
1982	Prendre en compte les demandes des départements de la Santé et du Trésor	<i>Pacifier</i>	Compromis

Afin d'expliquer le changement stratégique opéré par l'industrie pharmaceutique, il est nécessaire de mettre ce changement en relation avec la séquence d'évolution des répertoires d'action utilisés par les associations de patients et des propositions élaborées par le Congrès

(Figure 2). Ainsi, nous constatons que le début des négociations entre l'industrie pharmaceutique et les patients coïncide avec le lancement du tournage de l'émission *60 minutes*. Bien que les associations de patients aient mené des actions protestataires contre l'industrie avant cette date, le tournage de cette émission constitue un élément important du répertoire protestataire en raison de son influence sur l'opinion publique américaine. Contrairement aux actions précédentes (y compris le premier épisode de *Quincy* et le témoignage de Jack Klugman devant le Congrès), la diffusion de cette émission risquait de remettre en cause fortement la légitimité de l'industrie pharmaceutique et de ses soutiens au Congrès aux yeux de l'opinion publique. Ainsi, face à la menace de perte de légitimité (Suchman, 1995), l'industrie pharmaceutique a opté pour une réponse stratégique passive mais sans pour autant renoncer aux réponses actives (faire pression sur les producteurs de l'émission pour arrêter le tournage). L'abandon complet des stratégies proactives coïncide avec la nouvelle proposition de lois Waxman (septembre 1982) qui prend en compte, pour la première fois, les intérêts économiques de l'industrie pharmaceutique. En effet, les propositions antérieures, bien que présentant certains avantages pour les entreprises pharmaceutiques, n'ont pas été élaborées dans l'objectif de leur permettre de réaliser des taux de rentabilité acceptables (c'est-à-dire au moins équivalents à ceux des autres médicaments) mais visaient simplement à leur assurer le recouvrement des coûts de développement, de production et de distribution (obligation de reverser les éventuels profits excessif et faible impact des mesures incitatives sur les coûts et les profits). En l'absence de bénéfices économiques, l'industrie pharmaceutique avait donc décidé de s'opposer à toutes les propositions législatives. Les perspectives de rentabilité offertes par la nouvelle proposition de loi Waxman ont conduit l'industrie pharmaceutique à accepter le compromis proposé par les patients et le Congrès et à soutenir cette proposition.

Figure 2 : Action publique, répertoires d'action et réponses stratégiques dans le champ du médicament orphelin aux États-Unis

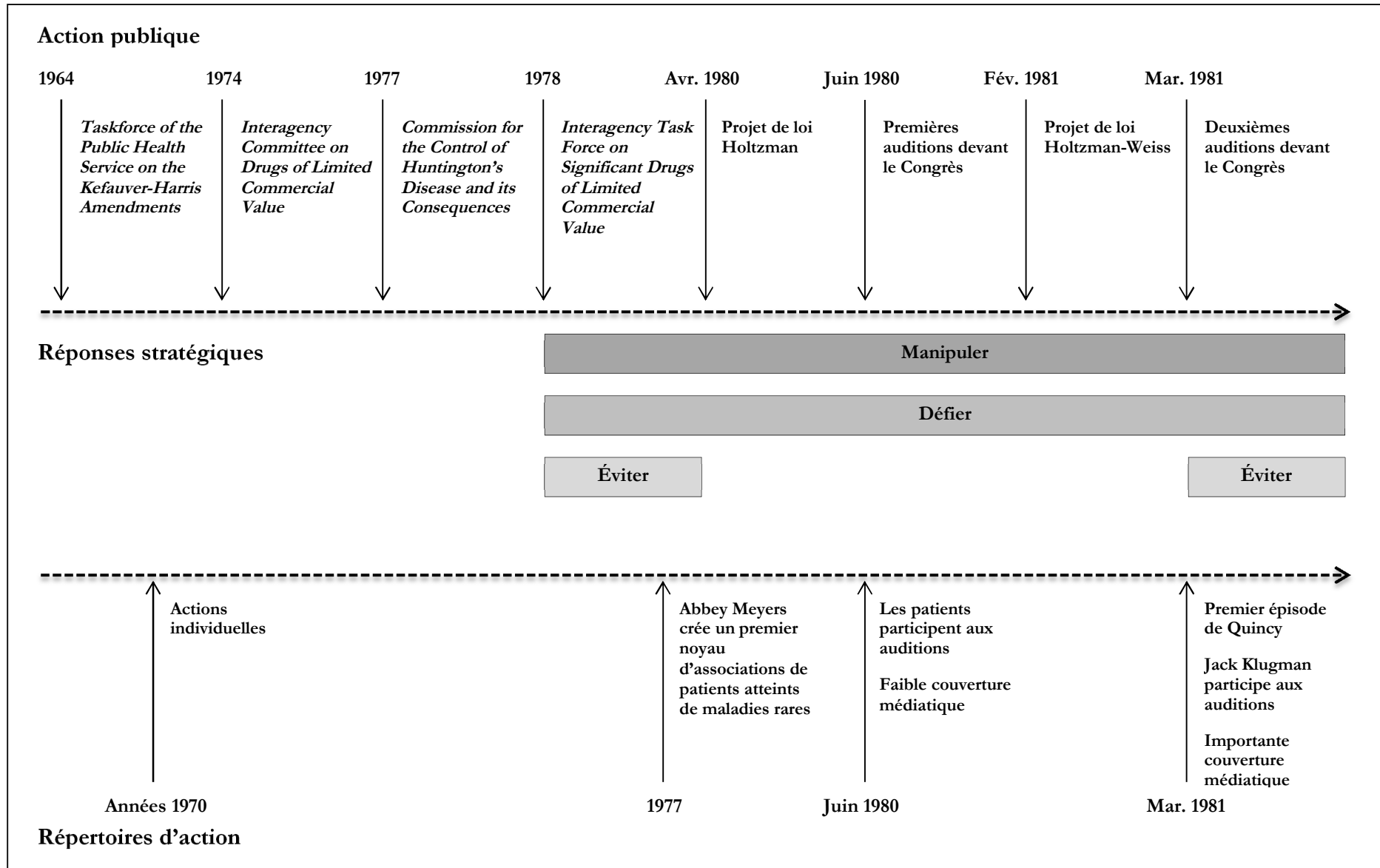
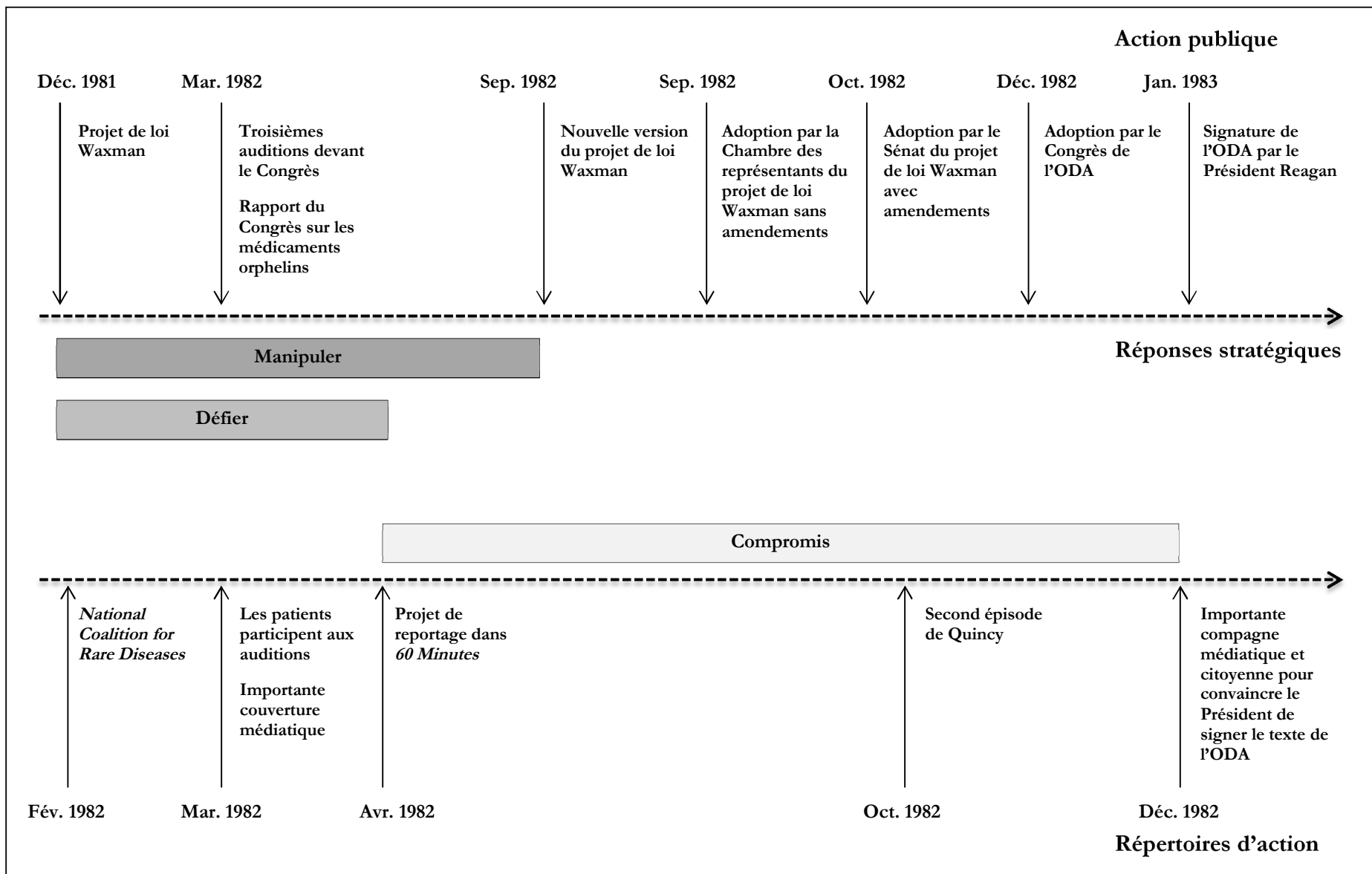


Figure 2 : Action publique, répertoires d'action et réponses stratégiques dans le champ du médicament orphelin aux États-Unis (suite)



Le processus de négociation initié entre les représentants des entreprises pharmaceutiques, des patients et du Congrès a abouti à l'élaboration d'une solution « gagnant-gagnant » (Levy et Egan, 2003) permettant la reconfiguration du bloc historique autour d'une coalition centrale formée par l'industrie pharmaceutique et les associations de patients. La stabilité de cette nouvelle configuration du bloc historique tient essentiellement au compromis entre l'industrie pharmaceutique, engagée dans le développement et la commercialisation de nouveaux médicaments orphelins, et les patients, mobilisés quant à eux pour défendre les incitations accordées aux promoteurs de ces médicaments. Les patients atteints de maladies rares sont devenus un allié très important de l'industrie pharmaceutique et ont contribué grandement à l'obtention d'avantages de plus en plus importants pour celle-ci et à préserver ses acquis. Leur pouvoir politique dans le domaine des médicaments orphelin est quasiment sans pareil comparativement aux autres secteurs de la santé.

Chapitre 5 : L'industrie pharmaceutique à l'assaut de l'Europe

Le succès de la législation américaine dans le domaine des médicaments orphelins a poussé les entreprises pharmaceutiques à agir en vue de faire adopter un régime d'incitations équivalent au niveau européen. Mais face à l'échec des premières tentatives menées entre 1985 et 1993 et en l'absence d'un mouvement social structuré capable d'imposer le problème des médicaments orphelins sur l'agenda politique des instances européennes (Commission, Conseil et Parlement européens), l'industrie pharmaceutique adopta une nouvelle approche basée sur la mise en place d'une collaboration étroite avec l'administration française et les associations de patients européennes. Le travail de cet acteur collectif a permis l'adoption, en janvier 2000, du règlement CE 141/2000, qui offre d'importantes incitations aux promoteurs des médicaments orphelins et qui ouvre cet énorme marché aux entreprises pharmaceutiques.

La recherche empirique présentée dans ce chapitre explore le processus de construction du champ du médicament orphelin en Europe. Plusieurs questions ont guidé ce travail : Dans quelles conditions ont été élaborées les premières actions politiques de l'industrie pharmaceutique visant à créer un environnement institutionnel favorable au développement des médicaments orphelins en Europe ? Pour quelles raisons ces actions ont-elles échoué ? Quels sont les changements caractéristiques de l'environnement institutionnel dans lequel a été élaboré la nouvelle approche de l'industrie pharmaceutique ? Comment le choix de s'appuyer sur l'administration française s'est-il opéré ? Comment expliquer l'engagement de l'administration française ? Qu'est-ce qui a permis la fédération des associations de patients européennes ? Quel enjeu a permis l'enrôlement des différentes parties prenantes ? Quel rôle l'industrie pharmaceutique a-t-elle joué tout au long de ce processus ? Comment se sont

construits les arrangements institutionnels qui forment le support des nouvelles institutions du champ du médicament orphelin en Europe ?

Ce chapitre se compose de trois sections. La première est consacrée à l'exposé de la méthodologie de recherche adoptée (5.1). Dans la deuxième section, nous examinons les premières actions politiques de l'industrie pharmaceutique visant à créer un environnement institutionnel favorable au développement des médicaments orphelins (1985-1993) et les raisons de leur échec (5.2). Enfin, nous analysons, dans la troisième section, le travail d'entrepreneuriat institutionnel collectif, mené entre 1995 et 2000, qui a permis la construction du champ du médicament orphelin en Europe (5.3).

5.1 Méthodologie

La méthodologie de recherche adoptée pour l'étude du processus de construction du champ du médicament orphelin en Europe est basée sur deux approches : la conduite d'entretiens individuels semi-directifs et la recherche documentaire. Les entretiens ont été menés auprès d'agents reconnus comme ayant joué un rôle important dans ce processus et choisis de manière à représenter l'ensemble des parties prenantes (puissance publique, associations de patients, professionnels de santé et industrie pharmaceutique). La recherche documentaire a concerné un ensemble de documents relatifs aux différentes actions entreprises par différents agents dans le domaine du médicament orphelin depuis 1994 et leurs résultats. L'analyse des données a fait appel aux méthodes classiques d'analyse thématique et sémantique. Nous avons ainsi cherché à identifier les événements majeurs marquant la structuration du champ du médicament orphelin en Europe ainsi que les actions et les agents auxquels ils sont imputables et à relever les stratégies discursives utilisées par ces agents et leur impact sur les arrangements institutionnel adoptés.

5.1.1 Collecte des données

Dix entretiens individuels semi-directifs ont été réalisés entre mars 2009 et novembre 2011 avec huit responsables reconnus comme ayant joué un rôle important dans le processus de construction du champ du médicament orphelin en Europe (Tableau 15). Le choix des personnes interviewées s'est opéré à partir d'une analyse documentaire préliminaire qui a permis d'identifier les acteurs importants de ce processus et s'est poursuivi au fur et à mesure de la réalisation des entretiens. Nous avons cherché à diversifier l'appartenance institutionnelle des personnes rencontrées afin de recueillir les différentes représentations élaborées par les parties prenantes à propos des enjeux de ce processus, des actions menées et de leurs résultats (voir Annexe 1). Malheureusement, nous n'avons pas pu rencontrer

l'ensemble des acteurs ayant participé à ce processus pour cause d'indisponibilité ou de décès des personnes sollicitées ou de refus de participer à la recherche.

Tableau 15 : Liste des personnes interviewées dans le cadre de l'étude de la construction du champ du médicament orphelin en Europe

Personne	Organisation	Poste
Annie Wolf	Mission des Médicaments Orphelins	Directrice (1995-2008)
Ségolène Aymé	Orphanet	Directrice (1996-2011)
	EUCERD (<i>European Union Committee of Experts on Rare Diseases</i>)	Directrice (2009 – à ce jour)
	<i>Topic Advisory Group</i> (OMS)	Directrice (2008 – à ce jour)
	<i>Orphanet Journal of Rare Diseases</i>	Rédactrice en chef (2007 – à ce jour)
Marc Bouillet	Eurordis (<i>European Organisation for Rare Diseases</i>)	Directeur (1996-1997)
	AFM (Association Française de lutte contre les Myopathie)	Directeur général (2002-2003)
Françoise Antonini	AFM	Chargée de mission (1992-2000)
	AMR (Alliance Maladies Rares)	Déléguée général (2000-2010)
Christophe Duguet	AFM	Chargé de mission (1995-2003)
	AFM	Responsable des actions revendicatives (2003 – à ce jour)
	Plan National Maladies Rares (2005-2008) et (2011-2014)	Membre du comité de suivi (2005 – à ce jour)
Jérôme Soletti	AIDES	Responsable de l'action thérapeutique (1993-2002)
	LEEM (Les Entreprises du Médicament)	Responsable RSE en charge des partenariats (2002-2012)
Catherine Lassalle	Sanofi-Synthélabo	Directrice-adjointe des Affaires Scientifiques (1995-2001)
	LEEM	Directrice des Affaires Scientifiques (2001 – à ce jour)
Annick Schwebig	Bristol-Myers Squibb	Vice-présidente R&D Europe (1990-200)
	Actelion	PDG France (2000 – à ce jour)
	LEEM	Présidente du Groupe Maladies Rares (2000 – à ce jour)

Les documents relatifs au processus de construction du champ du médicament orphelin en Europe que nous avons pu recueillir peuvent être répartis en neuf catégories (Tableau 16).

Les archives personnelles d'Annie Wolf. Ils constituent la source de données la plus importante dans ce travail de recherche. Ces archives incluent plusieurs notes personnelles, correspondances, comptes rendus de réunions et rapports. Ils couvrent les activités d'Annie Wolf au poste de chargée de mission auprès de Philippe Lazar, directeur général de l'Inserm (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale), dans le cadre de l'élaboration d'un rapport sur les médicaments orphelins (mars-septembre 1994) et au poste de directrice de la « Mission des Médicaments Orphelins » auprès du ministre de la Santé (1995-2001). Ces documents montrent l'importance du travail de coordination réalisé par Annie Wolf qui se reflète dans l'intensité et la diversité des correspondances qu'elle a entretenues tout au long de sa mission. À ce titre, les correspondances confidentielles entre Annie Wolf et Olivier Amédée-Manesme, directeurs des Affaires Scientifiques et Techniques au SNIP (Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique)¹⁰¹, témoignent de la coopération étroite mise en place entre les représentants de l'industrie pharmaceutique et la Mission. D'autre part, les documents produits par les groupes de travail constitués au sein de la Mission permettent d'accéder à la composition de ces groupes ainsi qu'aux noms et statuts des personnes consultées et de suivre l'évolution des propositions formulées dans le cadre des travaux de ces groupes. Enfin, les notes de synthèse transmises à Annie Wolf par Alain Le Febvre, conseiller santé à la Représentation permanente de la France à l'UE, donnent accès aux positions des États membres concernant les différentes propositions législatives relatives aux médicaments orphelins et aux maladies rares en Europe. Malheureusement, les archives des ministres successifs de la Santé, notamment ceux de Simone Veil, qui devraient apporter de précieuses informations à notre recherche demeurent inaccessibles pour le moment (non déclassifiés).

¹⁰¹ Devenu le LEEM (Les Entreprises du Médicament) en 2002.

Les textes réglementaires. L'analyse des différentes propositions de lois élaborées par la Commission européenne, des amendements proposés par le Parlement et de la position commune du Conseil permet de retracer les luttes autour de l'élaboration d'une solution législative au problème des médicaments orphelins en Europe. En effet, en recoupant les déclarations recueillies lors de nos entretiens et les prises de position publiques des différents acteurs (grâce notamment à l'analyse des articles publiés dans la presse économique et généraliste), nous pouvons mettre en lumière les stratégies discursives utilisées par les différents acteurs afin d'influencer les décisions des instances européennes (Commission, Parlement et Conseil) dans le cadre de l'élaboration d'une législation concernant les médicaments orphelins en Europe.

Les rapports. Deux rapports ont fait l'objet d'un examen particulièrement attentif au regard de leur importance dans le processus de construction du champ du médicament orphelin en Europe. Le premier est celui rédigé par Annie Wolf (1994) à la demande du directeur général de l'Inserm. Ce rapport est unanimement reconnu comme le point de départ de l'ensemble des actions publiques mises en œuvre dans l'objectif de prendre en charge le problème des médicaments orphelins en France et en Europe (e.g. MSS, 2005 ; Borensztein, 2006 ; Lamoril et al., 2007 ; Mercier et al., 2007 ; Eurordis, 2012 ; MRIS, 2012 ; Orphanet, 2012). En outre, il est le premier rapport à développer une approche globale du problème des médicaments orphelins dans ses dimensions éthique, sociale et économique et à proposer une série d'actions concrètes à mettre en œuvre aux niveaux français et européen. Le second rapport est celui élaboré par le SNIP (1995) et qui résume les propositions de l'industrie pharmaceutique dans le cadre d'un éventuel projet de législation européenne dans le domaine des médicaments orphelins.

Les articles de la presse économique. Ils constituent une source importante de données, notamment en ce qui concerne la position de l'industrie pharmaceutique vis-à-vis des

différents projets de lois élaborés par la Commission européenne. La lettre d'information *Pharma Marketletter* (1995a,b, 1998a,b) et le magazine *Pharmaceutiques* (Le Taillanter, 1997), considérés comme la voix, respectivement, du syndicat européen de l'industrie pharmaceutique (*European Federation of Pharmaceutical Industries Associations* [EFPIA])¹⁰² et du SNIP ont fait l'objet d'une analyse approfondie. D'autres magazines et lettres d'informations, comme *Biofutur* (Philipon, 1995), *Reuters Health Medical News* (1997), *European Report* (1998) et *Industrie Pharmaceutique Hebdo* (1999) ont ouvert leurs colonnes non seulement aux représentants de l'industrie pharmaceutique, mais aussi aux associations de patients, aux professionnels de santé et aux députés européens.

Les actes de colloques et de conférences. Trois publications ont été examinées dans le cadre de ce chapitre. D'abord, les actes du colloque *Orphan Diseases and Orphan Drugs*, tenu en 1985 (Royaume-Uni). Outre les présentations d'Henry Waxman (1986), de Marion Finkel (1986) et de John Walshe (1986) cités précédemment, nous avons porté une attention particulière aux exposés des représentants de l'industrie pharmaceutique (e.g. Jaffe, 1986 ; Spilker, 1986) afin d'analyser leurs stratégies discursives visant à promouvoir un projet de législation européenne dans le domaine des médicaments orphelins. Ensuite, les interventions au colloque *Health Orphans*, organisé en 1987 (Belgique). Ce colloque donna l'occasion aux industriels de mettre en avant le succès de l'ODA et d'inciser sur la nécessité pour l'Europe de rattraper son retard (e.g. Drews, 1988 ; Goldstein, 1988 ; Schwick, 1988). Deux représentants de la Commission européenne, Jacques-Émile Dumont (1988) et Fernand Sauer (1988), ont pu aussi s'exprimer au cours de ce colloque offrant un éclairage intéressant sur la

¹⁰² Basée à Bruxelles, l'EFPIA a été créée en 1978 afin de fédérer les associations nationales des producteurs pharmaceutiques au niveau européen. En janvier 1998, elle a été restructurée pour devenir la *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA), permettant aux entreprises pharmaceutiques d'adhérer directement à la fédération. Elle regroupe aujourd'hui 33 associations nationales et 37 entreprises pharmaceutiques parmi les leaders mondiaux de la pharmacie et des biotechnologies (EFPIA, 2012).

position de la Commission sur un éventuel projet législatif dans le domaine des médicaments orphelins. Enfin, l'intervention de Nelly Baudrihaye (2001) à la *Troisième journée du Laboratoire français du Fractionnement et des Biotechnologies* tenue en 2000 (France). Cette présentation revêt un intérêt particulier car c'est l'une des rares interventions publiques disponibles de Nelly Baudrihaye, ancienne directrice de l'EFPIA devenue lobbyiste officielle d'Eurordis (*European Organisation for Rare Diseases*)¹⁰³, et qui joua un rôle central mais discret dans le processus de construction du champ du médicament orphelin en Europe.

Les articles de recherche en sciences de gestion. Le premier article examiné dans le cadre de ce chapitre est celui d'Hauray (2007) qu'il consacre à l'analyse du rôle de l'industrie pharmaceutique dans la construction d'une régulation européenne des médicaments. Cet article permet d'identifier les priorités de l'agenda politique de l'industrie pharmaceutique européenne au cours de la période 1960-1995. L'article de Chalamon (2008) quant à lui est intéressant par la richesse de son matériau empirique (33 entretiens semi-directifs avec des acteurs du champ du médicament orphelin en France)¹⁰⁴ et par son angle d'analyse (la résistance du consommateur). Enfin, un second article de Chalamon (2009), basé sur le même matériau empirique et mobilisant cette fois la théorie des mouvements sociaux nous permet de réaliser une analyse comparative de nos résultats respectifs concernant certains points communs abordés.

Les articles de recherche en science politique et en droit. L'article de Nelly Baudrihaye dans *Pharmaceuticals Policy and Law* (1999) offre une parfaite illustration des stratégies discursives utilisées par les associations de patients afin d'influencer les propositions de la Commission et le vote des députés européens. Les autres articles abordent principalement la

¹⁰³ Fédération d'associations européennes actives dans le domaine des maladies rares créée en 1997.

¹⁰⁴ Malheureusement, peu d'acteurs ayant joué un rôle important dans la construction du champ du médicament orphelin en Europe ont pu être interviewés.

question du rôle des associations de patients dans la recherche publique (Rabeharisoa et Callon, 2002 ; Rabeharisoa, 2003 ; Dalgarrondo, 2007) et dans la mobilisation collective autour des maladies rares (Duneau, 1997 ; Rabeharisoa, 2003 ; Huard, 2011).

Les articles de la presse généraliste. Plusieurs journaux grand public ont couvert les différentes étapes de construction du champ du médicament orphelin en Europe. Ils offrent la possibilité d'analyser les stratégies discursives employées par les différents acteurs en direction de l'opinion publique. La tribune publiée par Françoise Grossetête (1999) dans le journal *La Tribune* est particulièrement intéressante à ce sujet. En effet, Françoise Grossetête fut rapporteur pour le Parlement européen du projet de règlement concernant les médicaments orphelins et joua un rôle important dans son adoption. Dans cette tribune, publiée la veille de l'adoption de ce règlement (14 décembre 1999), elle revient sur les arguments qui avaient motivé cette initiative.

Les articles médicaux. Ils offrent des récits historiques riches en détails techniques sur le processus de construction du champ du médicament orphelin en Europe du point de vue des chercheurs et des professionnels de santé (Aymé et al., 1998 ; Borensztein, 2006 ; Chemtob-Concé, 2006 ; Lamoril et al., 2007 ; Mercier et al., 2007). Leur intérêt dans le cadre de ce chapitre réside aussi dans l'approche comparative qu'ils adoptent afin d'analyser les réglementations américaine, japonaise et européenne dans le domaine des médicaments orphelins.

Tableau 16 : Synthèse des documents mobilisés pour l'étude de la construction du champ du médicament orphelin en Europe

Type de document	Référence du document
Archives personnelles d'Annie Wolf	Voir : Références ; Archives.
Textes réglementaires	Voir : Références ; Textes Réglementaires ; Union européenne.
Rapports	Wolf (1994), SNIP (1995).
Articles de la presse économique	Philipon (1995), Pharma Marketletter (1995a,b, 1998a,b), Le Taillanter (1997), Reuters Health Medical News (1997), European Report (1998), Industrie Pharmaceutique Hebdo (1999).
Actes de colloques et de conférences	Finkel (1986), Franklin (1986), Jaffe (1986), Spilker (1986), Waxman (1986), Drews (1988), Dumont (1988), Goldstein (1988), Haffner (1988), Meyers (1988), Sauer (1988), Schwick (1988), Baudrihaye (2001).
Articles en sciences de gestion	Hauray (2007), Chalamon (2008, 2009).
Articles en science politique/droit	Duneau (1997), Baudrihaye (1999), Rabeharisoa et Callon (2002), Rabeharisoa (2003, 2006), Dalgalarondo (2007), Huard (2011).
Articles de la presse généraliste	Bader (1999), Grossetête (1999).
Articles médicaux	Aymé et al. (1998), Borensztein (2006), Chemtob-Concé (2006), Lamoril et al. (2007), Mercier et al. (2007).

5.1.2 Analyse des données

Dans une première phase d'analyse des données, nous avons cherché à déterminer les caractéristiques organisationnelles du champ de la santé en Europe entre 1985, date des premières tentatives de l'industrie pharmaceutique visant à créer un environnement institutionnel favorable au développement des médicaments orphelins, et 2000, date d'adoption du règlement CE 141/2000 concernant les médicaments orphelins. En référence à notre cadre théorique, nous avons cherché à identifier la survenue de chocs (Holm, 1995 ; Fligstein, 1997) de crises (Greenwood et al., 2002) et de problèmes aigus et multidimensionnels (Fligstein et Mara-Drita, 1996 ; Phillips et al., 2000 ; Wade-Benzoni et

al., 2002) ainsi que l'existence d'opportunités politiques (Eisinger, 1973 ; McAdam, 1982 ; Tarrow, 1989, 1994 ; Rao et al., 2000), d'arrangements institutionnels rivaux (Leblebici et al., 1991 ; Dorado, 2005) et de cadres fortement institutionnalisés (Greenwood et al., 2002 ; Fligstein, 1997). Nous avons ainsi cherché à identifier les conditions qui ont conduit à l'échec des premières tentatives de l'industrie pharmaceutique sur la période 1985-1993 et celles qui ont favorisé le succès de sa nouvelle stratégie politique sur la période 1994-2000.

Nous avons réalisé par la suite un compte rendu chronologique des événements ayant structuré le champ du médicament orphelin en Europe en recoupant l'ensemble des sources de données afin de vérifier les dates et l'enchaînement des événements dans le temps (Tableau 16). Puis nous avons rattaché ces événements aux acteurs en construisant une narration qui répond à la question : « *qui a fait quoi et quand ?* » (Hardy et Maguire, 2010 : 1371). Nous avons traité ces actions en nous appuyant sur le cadre théorique de l'entrepreneuriat institutionnel afin d'identifier les acteurs ayant contribué à la construction du champ du médicament orphelin en Europe à travers, d'une part, la création d'un enjeu commun aux différentes parties prenantes permettant la structuration de ce champ, et d'autre part, la conception des arrangements institutionnels qui forment le support réglementaire, normatif et cognitif des nouvelles institutions mises en place.

Nous avons ensuite rattaché les acteurs aux discours produits en cherchant à répondre à la question : « *qui a dit quoi et quand ?* » (Hardy et Maguire, 2010 : 1371). L'objectif de cette analyse est de comprendre les stratégies discursives utilisées par les acteurs afin d'influencer la construction du champ organisationnel. En référence à notre cadre théorique, nous avons cherché à mesurer l'influence de ces stratégies sur la création d'un enjeu commun aux différentes parties prenantes et sur la conception et l'adoption des nouveaux arrangements institutionnels à la base des institutions mises en place dans ce champ.

Tableau 17 : Chronologie des événements majeurs ayant structuré le champ du médicament orphelin en Europe

Dates	Évènements
1985	Organisation du colloque <i>Orphan Diseases and Orphan Drugs</i> à Kent (Royaume-Uni) à l'initiative de la Commission Fulbright et avec le soutien de l'industrie pharmaceutique.
1988	Organisation du colloque <i>Health Orphans</i> à Bruxelles (Belgique) à l'initiative de quatre <i>think tanks</i> financés par l'industrie pharmaceutique européenne.
1994	Rédaction du rapport <i>Les orphelins de la santé</i> par Annie Wolf à la demande du directeur général de l'Inserm en réponse à la sollicitation de plusieurs dirigeants de l'industrie pharmaceutique. Le rapport propose des mesures en faveur des maladies rares, une politique nationale et européenne d'incitation en faveur des médicaments orphelins et une réglementation européenne comparable à l'Orphan Drug Act (ODA).
1995	Création de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) . Le nouveau système d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) centralisée permet au marché européen de devenir le plus grand marché du médicament au monde avec une réglementation unifiée.
1995	Création de La Mission des Médicaments Orphelins à l'initiative de Simone Veil, ministre des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville. Présidée par Annie Wolf et directement rattachée au ministre, elle a pour objectif de contribuer à promouvoir une politique européenne à travers l'adoption d'un règlement européen et d'accompagner cette action par des mesures nationales.
1995	Publication du rapport <i>Médicaments Orphelins</i> par le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique qui appelle à la création d'un statut européen pour les médicaments orphelins et à la mise en place de mesures incitatives pour l'industrie pharmaceutique.
1996	Création d'Orphanet, portail d'information sur les maladies rares et les médicaments orphelins.
1996	Organisation d'un colloque sur les maladies rares et les médicaments orphelins au Sénat français à l'initiative de quatre associations françaises avec la participation de 150 associations européennes et de représentants des pouvoirs publics français et européens.
1997	Création d'Eurordis, alliance d'associations de patients actives dans le domaine des maladies rares, elle est l'interlocuteur privilégié des instances européennes notamment de la Commission.
1998	Proposition de règlement COM(1998) 450 final - 98/0240(COD) soumise au Parlement et au Conseil.
1998	Proposition de règlement COM(1999) 298 final - 98/0240(COD) modifiée soumise au parlement et au Conseil.
1999	Adoption du règlement (CE) n° 141/2000 concernant les médicaments orphelins . Dans la même logique que l'ODA, il instaure une série de mesures incitatives pour les promoteurs de médicaments orphelins, à savoir : exclusivité commerciale de 10 ans, avantages financiers et assistance technique.
2000	Création du COMP (Committee of Orphan Medicinal Products) qui assure la mise en œuvre du règlement européen.

5.2 L'action politique de l'industrie pharmaceutique dans le domaine du médicament orphelin en Europe (1985-1993)

Le succès croissant de l'Orphan Drug Act (ODA) a poussé un certain nombre d'entreprises pharmaceutiques opérant en Europe à entreprendre, à partir du milieu des années 1980, un ensemble d'actions politiques¹⁰⁵ en vue de créer un environnement réglementaire et économique favorable au développement et à la commercialisation des médicaments orphelins au niveau européen. Le choix de l'échelon communautaire s'est rapidement imposé au regard de l'étroitesse des marchés des États membres, incapables d'offrir des taux de rentabilités pour les médicaments orphelins aussi intéressants que ceux procurés par le marché américain, même avec des législations favorables. En revanche, pris ensemble, ces marchés constituent le plus grand marché solvable pour les produits pharmaceutiques au monde. Dans quel contexte se sont alors développées ces premières actions politiques ? Et pour quelles raisons n'ont-elles pas été couronnées de succès ?

5.2.1 Les premières tentatives

L'une des premières actions de l'industrie pharmaceutique dans le domaine des médicaments orphelins en Europe a été l'organisation d'un important colloque, intitulé *Orphan Diseases and Orphan Drugs* à Kent (Royaume-Uni) du 9 au 11 septembre 1985. Sous l'égide de la Commission Fulbright (*United States-United Kingdom Educational Commission*)¹⁰⁶, ce colloque avait réuni de nombreux chercheurs, praticiens, industriels et représentants des

¹⁰⁵ Nous parlons ici d'actions politiques plutôt que de stratégies politiques car ces actions ne formaient pas un ensemble coordonné et cohérent avec un objectif bien défini. En outre, il s'agissait le plus souvent d'initiatives individuelles et non d'actions collectives élaborées et mises en œuvre au niveau des associations professionnelles qu'elles soient nationales ou européennes.

¹⁰⁶ Organisation à but non lucratif créée en 1948 dans l'objectif de favoriser les échanges culturels américano-britanniques en permettant aux étudiants, chercheurs et professionnels intéressés d'effectuer des séjours aux États-Unis et au Royaume-Uni grâce à un programme de bourses d'excellence.

différentes autorités nationales de santé venus de plusieurs pays dont les États-Unis, le Royaume-Uni, la France, l’Australie, l’Allemagne et les Pays-Bas (Franklin, 1986 : ix).

Bien qu’ayant un caractère scientifique et médical, ce colloque avait consacré une partie de ses travaux à l’expérience législative américaine dans le domaine des médicaments orphelins et des maladies rares. Parmi les interventions les plus remarquées sur ce sujet, l’on citera celle du représentant Henry Waxman relatant l’histoire tumultueuse de l’adoption de l’ODA (Waxman, 1986) ainsi que celle de Marion Finkel qui détaille les différentes mesures incitatives accordées aux promoteurs des médicaments orphelins aux États-Unis et leur impact sur la croissance de ce marché (Finkel, 1986). Des représentants de l’industrie pharmaceutiques ont également été appelés à exposer leur point de vue sur les difficultés rencontrées dans le développement des médicaments orphelins et sur les opportunités que présente ce marché depuis l’adoption de l’ODA (e.g. Jaffe, 1986 ; Spilker, 1986).

Une autre initiative importante de l’industrie pharmaceutique a été l’organisation du colloque *Health Orphans* les 19 et 20 novembre 1987 à Bruxelles (Belgique). Le principal organisateur du colloque était le cabinet de lobbying « Prospective et Santé Publique » travaillant pour le compte de l’industrie pharmaceutique et dirigé par Michel Salomon¹⁰⁷. Les questions

¹⁰⁷ Médecin et journaliste connu notamment pour avoir été le coordinateur de l’appel d’Heidelberg. Ce texte signé par 264 scientifiques et intellectuels, dont 72 récipiendaires du prix Nobel, et publié le 1^{er} juin 1992 à la veille du sommet de la Terre à Rio (Brésil) dénonçait « l’émergence d’une idéologie irrationnelle qui s’oppose au progrès scientifique et industriel et nuit au développement économique et social ». Or, un mémo interne et confidentiel de Philip Morris, rendu public dans le cadre d’une action en justice contre le cigarettier américain, note que « l’origine de cet appel vient de l’industrie de l’amiante, mais elle est devenue un large mouvement indépendant en un peu moins d’un an ». « Nous sommes engagés aux côtés de cette coalition (...) mais nous restons discrets parce que des membres de la coalition s’inquiètent qu’on puisse faire un lien avec le tabac. Notre stratégie est de continuer à la soutenir discrètement et de l’aider à grandir, en taille et en crédibilité » ajoute la note de Philip Morris (Foucart, 2012). Cette stratégie s’est déclinée à travers la création de l’*International Center for a Scientific Ecology* (ICSC) « comme une continuité de l’appel d’Heidelberg, pour fournir aux gouvernements du monde entier des opinions sur ce qui constitue une science environnementale solide », note encore Philip Morris (Foucart, 2012). En collaboration avec Michel Salomon, l’ICSC s’était notamment chargé

réglementaires et industrielles avaient cette fois-ci dominé les débats. En effet, l'industrie pharmaceutique s'était saisi de cette occasion pour mettre en avant son engagement à développer des médicaments orphelins malgré les difficultés scientifiques, techniques et réglementaires rencontrées (Schwick, 1988). Le président de la CDRD au sein de la PMA, George Goldstein, avait quant à lui présenté le rôle de cette commission qu'il qualifia « d'agence d'adoption dont les bébés sont les projets de médicaments orphelins et les compagnies pharmaceutiques les futurs parents adoptifs » (Goldstein, 1988 : 59). L'industrie pharmaceutique fit aussi de ce colloque une tribune pour promouvoir le projet d'une législation européenne dans le domaine des médicaments orphelins sur la base du modèle américain de l'ODA comme en témoigne l'intervention du Professeur Jürgen Drews, directeur de la R&D au sein du laboratoire suisse Hoffman-La Roche :

Il est donc recommandé que la Communauté européenne mette sur pied une importante commission afin de mettre au point un projet de loi sur les médicaments orphelins qui, à terme, serait adopté par le Parlement européen (...) Elle [la loi] devrait définir le terme de médicament orphelin de façon plus précise, s'appuyer sur la capacité de l'industrie pharmaceutique à découvrir et développer des médicaments orphelins et alléger les charges financières pesant sur l'industrie comme conséquence inévitable du développement de ces mêmes médicaments (Drews, 1988 : 73).

Cet appel fut relayé par Abbey Meyers qui insista dans son intervention sur le rôle crucial des associations de patients dans l'adoption de l'ODA (Meyer, 1988). De son côté, Marlene

d'organiser des conférences sur les risques liés à la présence de cancérogènes à faibles doses dans l'environnement (pesticides, fibres d'amiante, fumée ambiante de tabac, etc.) animées par des intervenants soigneusement choisis pour minimiser le plus possible ces risques (l'examen de documents internes de l'industrie du tabac déclassifiés par la justice américaine a révélé l'existence de liens financiers entre la majorité des intervenants et l'industrie du tabac et de l'amiante). L'ICSC n'était en fait qu'une émanation du cabinet de conseil *Communications Économiques et Sociales* (CES) qui avait supervisé le lobbying des industriels de l'amiante en France entre 1982 et 1996. Dans une déclaration au journal *Le Monde*, son directeur confirmait que « l'appel d'Heidelberg est bien parti de CES » et que « Michel Salomon travaillait en free-lance pour nous » (Foucart, 2012).

Haffner, nouvelle directrice de l'OOPD, présenta un bilan très positif de cette réglementation en mettant l'accent sur le nombre de nouveaux médicaments orphelins désignés et approuvés par la FDA depuis son entrée en vigueur en 1983 (Haffner, 1988). Fernand Sauer, chef du service pharmacie à la Commission des Communautés européennes (CCE), souligna quant à lui la nécessité d'une politique européenne des médicaments orphelins à l'horizon 1992 qui pourrait résulter « soit d'un renforcement des mécanismes communautaires existants, soit d'une législation nouvelle spécifique » (Sauer, 1988 : 90). Enfin, Jacques-Émile Dumont, membre de la DG XII (Science, Recherche et Développement) de la Commission appela les représentants de l'industrie pharmaceutique à « donner les éléments –les faits et les idées– nécessaires, pour que les instances communautaires concernées fassent une proposition valide aux États membres [concernant une définition européenne des médicaments orphelins] » (Dumont, 1988 : 85).

Dans la foulée de ce colloque, l'éditeur spécialisé dans l'information et l'analyse stratégique pour l'industrie pharmaceutique SCRIP¹⁰⁸ édita un rapport intitulé *Orphan Drugs: Public Service ... and Private Profit?* Rédigé par Donald Macarthur, ce rapport examinait les évolutions réglementaires concernant les médicaments orphelins au niveau des États-Unis, du Japon et de l'Europe. Tout en reconnaissant la nécessité d'une politique européenne dans le domaine du médicament orphelin, il mettait en doute néanmoins la faisabilité à court terme d'un « European Orphan Drug Act » en raison du manque d'intégration du marché européen du médicament (Macarthur, 1987 : 74).

Il faut donc observer que l'industrie pharmaceutique européenne a adopté des actions politiques différentes de celles que son homologue américaine avait mis en œuvre aux États-

¹⁰⁸ SCRIP Newsletter est l'un des plus influents magazines d'information du secteur pharmaceutique et biotechnologique. Il publie également de nombreuses prises de position des entreprises et des associations professionnelles de ce secteur.

Unis avant la promulgation de l'ODA. En effet, si les entreprises américaines ont très tôt nié l'existence du problème des médicaments orphelins et tenté de minimiser son importance, les entreprises européennes ont élaboré plusieurs actions visant à mettre en avant ce problème et à promouvoir la solution législative déjà adoptée aux États-Unis. Le succès de l'ODA a incité l'industrie pharmaceutique à agir en tant qu'entrepreneur institutionnel du projet de construction d'un nouveau champ organisationnel en transposant des solutions existantes en vue de créer de nouvelles opportunités stratégiques sur un marché à très fort potentiel économique.

5.2.2 Les raisons de l'échec

Les premières actions de l'industrie pharmaceutique en vue de faire adopter une législation européenne favorisant le développement des médicaments orphelins n'ont pas atteint les objectifs visés. Cet échec s'explique par des facteurs relatifs (1) à l'agenda politique de l'industrie pharmaceutique, (2) à l'absence d'une procédure d'enregistrement européenne et (3) au manque de soutien de la part des associations de patients.

L'agenda politique de l'industrie pharmaceutique européenne.

L'analyse des priorités politiques de l'industrie pharmaceutique européenne entre 1980 et 1995 permet de saisir un élément important de l'échec des premières initiatives visant à créer une législation favorable au développement des médicaments orphelins en Europe. En effet, en raison des capacités de charge limitées de l'agenda politique de l'industrie pharmaceutique (Hilgartner et Bosk, 1988), l'action politique dans le domaine des médicaments orphelins n'a pas bénéficié des ressources nécessaires à son succès. Au cours de cette période, l'agenda politique de l'industrie pharmaceutique européenne était dominé par deux problématiques majeures : le renforcement des droits de propriété intellectuelle et le rapprochement des procédures nationales d'évaluation et d'autorisation des nouveaux médicaments.

En effet, depuis le début des années 1980, l'industrie pharmaceutique européenne a entrepris plusieurs actions dans l'objectif de renforcer les dispositifs de protection intellectuelle concernant les produits pharmaceutiques. Comme toute innovation technique, les médicaments sont protégés par des brevets. En vertu de la Convention sur le brevet européen (CBE) de 1973, les entreprises pharmaceutiques peuvent obtenir, au moyen d'une procédure de délivrance unifiée, des brevets protégeant leurs produits dans l'ensemble des États membres pour une durée de 20 ans. Cependant, la période qui s'écoule entre le dépôt d'une demande de brevet pour un nouveau médicament et l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dudit médicament réduit la durée effective d'exploitation couverte par le brevet. Les entreprises pharmaceutiques européennes, représentées par l'EFPIA, ont œuvré activement, à partir du début des années 1980, afin d'obtenir des mesures législatives permettant de compenser ce décalage (Permanand, 2006). Mettant en avant le processus de développement et d'enregistrement extrêmement long et la nécessité d'un système de protection intellectuelle européen compétitif et favorable à l'innovation, elles ont réussi à faire adopter le règlement 1768/92/CEE permettant la création d'un Certificat Complémentaire de Protection (CCP). Ce certificat permet de prolonger le brevet de base d'une durée égale à la période écoulée entre la date du dépôt de la demande du brevet de base et la date de la première AMM dans la Communauté, réduite d'une période de cinq ans¹⁰⁹.

La seconde priorité politique de l'industrie pharmaceutique européenne à partir du début des années 1980 a été le rapprochement des procédures nationales d'autorisation des nouveaux médicaments. Sous l'impulsion de la Commission, plusieurs directives ont été adoptées afin de favoriser l'intégration du marché européen du médicament notamment en matière d'évaluation et d'autorisation. Ce processus, bien que présentant plusieurs opportunités pour les entreprises pharmaceutiques européennes, avait suscité une grande méfiance de leur part

¹⁰⁹ Cependant, cette durée ne peut être supérieure à cinq ans.

pour trois raisons principales (Hauray, 2007). D'abord, la législation européenne en matière de santé était perçue comme un vecteur de renforcement des exigences réglementaires alors peu contraignantes au niveau des États membres. En effet, les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE avaient accru de manière significative les exigences de qualité, de sécurité et d'efficacité par rapport aux législations nationales. Ensuite, la centralisation de l'évaluation des médicaments risquait de faire perdre à la majorité des entreprises européennes à fort enracinement national un avantage concurrentiel important créé grâce au réseau de relations tissé avec les responsables des autorités nationales de santé et les experts externes au prix d'un fort investissement. Enfin, les entreprises pharmaceutiques craignaient que « se mette en place une logique du plus petit dénominateur commun, c'est-à-dire que les procédures européennes aboutissent à des AMM n'attribuant que les indications pour lesquelles toutes les autorités nationales auront donné leur accord » (Hauray, 2007 : 248). Ces facteurs ont conduit l'industrie pharmaceutique à déployer d'importantes ressources politiques afin de s'assurer que la construction du marché commun du médicament lui ouvre de nouvelles opportunités tout en réduisant les menaces que ce processus risquait d'engendrer.

L'absence d'une Autorisation de Mise sur le Marché européenne.

L'absence d'une AMM européenne avant 1995, constitue justement le deuxième facteur explicatif de l'échec de l'industrie pharmaceutique dans son effort en vue d'obtenir une législation européenne favorisant le développement des médicaments orphelins. En effet, la condition préalable à l'instauration d'un quelconque système incitatif au niveau européen est l'existence d'une procédure commune d'évaluation et d'enregistrement des médicaments. Les bases d'une telle procédure avaient été jetées par la directive 65/65/CEE qui instaurait l'AMM comme condition de circulation d'un médicament sur le territoire européen. Cependant, les autorités nationales de santé avaient rechigné à transposer cette directive (Hauray, 2006). Par la suite, une première procédure dite « multi-États » fut créée (directive 75/319/CEE). Elle

permettait, à partir d'une première AMM obtenue dans un État membre, l'extension de cet enregistrement dans d'autres États. Ces derniers devaient normalement reconnaître la validité de cette AMM. En cas de contestation par les États de cette première AMM, le Comité des spécialités pharmaceutiques (*Committee for Proprietary Medicinal Products* [CPMP]), composé de représentants des États, était chargé d'émettre une opinion européenne, qui n'avait cependant pas de caractère obligatoire. Légèrement réformé par les directives 78/420/CEE et 83/570/CEE, ce système fonctionnait mal. Il était peu utilisé par les entreprises pharmaceutiques, les États contestaient systématiquement les avis de leurs partenaires, les membres du CPMP parvenaient difficilement à construire des positions consensuelles et celles-ci étaient rarement suivies par les autorités nationales (CCE, 1988).

En l'absence d'une procédure d'enregistrement centralisée permettant d'obtenir une AMM unique valable sur l'ensemble du territoire européen, les promoteurs des médicaments orphelins ne pouvaient donc pas prétendre à une « désignation orpheline européenne » leur permettant par la suite d'obtenir des incitations au niveau communautaire. Par exemple, l'exclusivité commerciale, considérée au regard de l'expérience américaine comme la mesure d'incitation la plus efficace pour amener l'industrie pharmaceutique à investir dans le développement et la commercialisation de médicaments orphelins, ne pouvait être adoptée séparément par les États membres, car une telle disposition serait contraire à la directive 65/65/CEE. « L'adoption de telles mesures en ordre dispersé par les États membres créerait des entraves au commerce intracommunautaire, lesquelles entraîneraient des distorsions de concurrence et contrecarreraient le marché unique » (JO L 18 du 22.1.2000 : 2).

Le manque de soutien de la part des associations de patients.

Au début des années 1980, les associations de malades actives dans le domaine des maladies rares en Europe étaient peu nombreuses et mal organisées. À l'inverse des États-Unis, où la

National Organization for Rare Disorders (NORD) regroupait l'ensemble des associations de patients souffrant de maladies rares, aucun pays européen ne disposait à l'époque d'une fédération nationale d'associations de patients. De plus, aucune structure paneuropéenne de coordination entre les associations nationales spécialisées n'avait été mise en place. Deux phénomènes caractérisaient alors le mouvement associatif dans le domaine des maladies rares en Europe : d'une part, la méfiance des associations les unes envers les autres, d'autre part, leur hostilité à l'égard de l'industrie pharmaceutique.

Le paysage associatif européen dans le domaine des maladies rares était composé de plusieurs associations d'envergure nationale dont le domaine d'action se limitait à une maladie rare particulière (e.g. Association Française de lutte contre les Myopathies [AFM] créée en 1958, l'Association Française de Lutte contre la Mucoviscidose [AFLM]¹¹⁰ créée en 1965, *Cystinosis Foundation UK* créée en 1983). Leur capacité à mobiliser l'opinion publique et les responsables politiques était très restreinte vu le faible nombre de leurs d'adhérents et leurs ressources très limitées. D'une façon générale, ces associations se consacraient essentiellement au soutien moral et financier des patients et de leurs familles ainsi qu'au financement de la recherche (Rabeharisoa et Callon, 2006 ; Rabeharisoa, 2003, 2006). En outre, ces associations n'avaient pas pris conscience des enjeux communs à leurs maladies et ne voyaient donc aucun intérêt à fédérer leurs efforts. Bien plus, elles concevaient leurs relations sur la base d'une logique de concurrence autour de subventions et de dons publics et privés faiblement extensibles. Cette conception avait conduit, comme l'affirme Annie Wolf, à « une guerre entre les associations qui paraissait insurmontable » (Entretien, Annie Wolf : Mission des Médicaments Orphelins). Contrairement aux États-Unis, les associations de patients en Europe ne constituaient pas une force politique capable d'influencer les décisions des institutions européennes ou nationales comme l'affirme Walshe :

¹¹⁰ Devenue : Vaincre la Mucoviscidose (VLM).

In that country [United States] decisions can be influenced by pressure groups (cf. *New York Times*, 31 October 1982) in a way we do not see over here [in Europe]. Some of you may remember Dr. Quincy giving aid to the cause of Tourette's syndrome in a highly emotive television programme (Walshe, 1986: 3).

D'autre part, la relation entre les entreprises pharmaceutiques et les associations de patients était pour le moins tendue (Dalgarrondo, 2007 ; Chalamon, 2008, 2009 ; Huard, 2011). Ces dernières reprochaient à l'industrie pharmaceutique son manque d'engagement dans le développement de médicaments destinés à traiter leurs pathologies privilégiant les molécules les plus rentables. Comme l'exprime Jacques Bernard, de l'Association François Aupetit (AFA)¹¹¹, « c'est insupportable que l'on dépense des millions pour le développement de la 150^{ème} molécule destinée à l'hypertension, et que dans les maladies rares il n'y ait pas un poil de recherche, pas un poil d'intérêt de la part des laboratoires » (Entretien, Jacques Bernard : Association François Aupetit)¹¹². Cette frustration avait conduit les associations de patients à adopter une logique d'opposition frontale à l'industrie pharmaceutique, caractérisée par une dénonciation publique de ses choix stratégiques et un refus de coopérer avec elle dans ses projets politiques.

(...) on a eu une attitude d'affrontement au départ (...) quand j'intervenais en public j'étais dans l'affrontement, je décoiffais les gens, au sens symbolique du terme, que ce soit des médecins ou des industriels (Entretien, Jacques Bernard : Association François Aupetit)¹¹³.

¹¹¹ Créée en 1982, elle se consacre principalement au soutien et à l'information des malades ainsi qu'au financement de la recherche sur les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (MICI).

¹¹² Cité par Chalamon (2008 : 12).

¹¹³ Cité par Chalamon (2008 : 13).

5.3 La construction du champ du médicament orphelin en Europe (1994-2000) : un cas d'entrepreneuriat institutionnel collectif

Face à l'échec des premières tentatives visant à créer un environnement réglementaire et économique favorable au développement des médicaments orphelins en Europe, l'industrie pharmaceutique s'appuya, à partir du début de l'année 1994, sur la recherche publique française en lui confiant le rôle de publiciser le problème des médicaments orphelins appelant ainsi les pouvoirs publics français et européens à élaborer une politique de santé publique à ces deux niveaux. L'administration française se chargea aussi de fédérer les associations de patients au sein d'une coalition européenne devenue l'interlocuteur privilégié de la Commission, du Parlement et du Conseil européens. La collaboration étroite entre les représentants de l'industrie pharmaceutique, de l'administration française et des associations de patients permit de construire un enjeu commun aux différentes parties prenantes et de mettre en place les arrangements institutionnels formant le support des nouvelles institutions du champ du médicament orphelin en Europe.

5.3.1 Contexte

Au début de l'année 1994, les changements réglementaires, technologiques et structurels qui ont progressivement conduit à la recomposition de l'industrie pharmaceutique européenne et à la redéfinition de son agenda politique aboutissent à la création d'un nouvel environnement institutionnel appelant par là même les entreprises pharmaceutiques à élaborer une nouvelle stratégie politique visant à promouvoir le développement du marché des médicaments orphelins en Europe. Ce nouvel environnement peut être caractérisé par quatre phénomènes majeurs : (1) le succès de l'ODA aux États-Unis, (2) l'adoption par le Japon d'un régime d'incitation sur le modèle américain, (3) la structuration de l'industrie biotechnologique en

Europe et (4) l'achèvement du processus d'intégration du marché européen du médicament avec la création de l'Agence européenne du médicament.

Le succès de l'Orphan Drug Act aux États-Unis. Les premières années qui ont suivi l'adoption de l'ODA aux États-Unis ont été marquées par l'hésitation de l'industrie pharmaceutique à s'engager dans le développement des médicaments orphelins (U.S. Congress, 1994: Testimony of Abbey Meyers, President of NORD) et le tâtonnement de l'OOPD dans l'interprétation des dispositions de cette loi (Bohrer et Prince, 1999). En effet, au cours des trois premières années (1983-1985), seuls 11 nouveaux médicaments orphelins ont été approuvés par la FDA (FDA, 2011b)¹¹⁴. L'intérêt de l'industrie pharmaceutique pour ces médicaments s'est véritablement matérialisé après l'adoption des amendements de 1984 (*P.L. 98-551*) et 1985 (*P.L. 99-91*) précisant le seuil de définition d'une maladie rare (200 000 cas aux États-Unis) et étendant l'exclusivité commerciale aux substances brevetables. Grâce à une législation plus claire et une interprétation plus souple de la part de l'OOPD, les entreprises pharmaceutiques avaient commencé à investir plus massivement dans le développement des médicaments orphelins et à faire appel aux dispositifs incitatifs créés par l'ODA. Ainsi, au cours de l'année 1989, 12 médicaments orphelins ont été approuvés. Ce chiffre s'est stabilisé durant les deux années suivantes et avait atteint 14 médicaments en 1992 et 13 médicaments en 1993 (FDA, 2011b). Enfin, l'adoption des amendements de 1988 (*P.L. 100-290*) et de 1990 (*P.L. 100-190*) ainsi que du règlement définitif en 1992 (*Orphan Drug Regulations; Final Rule, 21 CFR Part 316*) précisant les notions de « supériorité clinique » et de « médicament similaire » a permis de lever les ambiguïtés restantes dans l'interprétation de cette loi. Le succès de l'ODA devenu incontestables, les entreprises pharmaceutiques avaient

¹¹⁴ Au regard du temps nécessaire au développement et à la mise sur le marché d'un nouveau médicament, il est évident que le développement de ces premiers médicaments a commencé avant la promulgation de l'ODA qui n'a fait qu'accélérer ce processus et renforcer l'engagement des entreprises à le poursuivre.

clairement réalisé l'intérêt pour elle d'agir en vue de faire adopter une loi sur le même modèle en Europe.

L'adoption d'une législation en faveur des médicaments orphelins au Japon. De son côté, le Japon, deuxième plus important marché pharmaceutique au monde, emboîta le pas aux États-Unis en adoptant une législation visant à promouvoir le développement et la commercialisation des médicaments orphelins en octobre 1993. Selon les dispositions de cette législation, le promoteur d'un médicament orphelin bénéficie d'une assistance technique dans la réalisation des protocoles d'essais cliniques et du dossier de demande d'AMM fournie gratuitement par le *Pharmaceutical and Food Safety Bureau* (PFSB) ainsi que d'une procédure d'évaluation prioritaire et accélérée. Il profite aussi de subventions de recherche pouvant aller jusqu'à 50% des frais des essais cliniques et non-cliniques, de déductions fiscales, d'une réduction des redevances d'enregistrement et surtout d'une exclusivité commerciale de dix ans. Cependant, à la différence des États-Unis, le Japon s'est doté d'une disposition permettant le retrait du statut orphelin attribué à un médicament si les conditions dont dépend son octroi ne sont plus remplies (e.g. augmentation de la population cible), si une irrégularité sur l'un des critères de désignation est observée au moment de l'évaluation du dossier d'enregistrement ou si le promoteur du produit n'est pas en mesure de poursuivre son développement ou sa commercialisation (Borensztein, 2006 ; Lamoril et al., 2007 ; Mercier et al., 2007). Avec l'adoption par le Japon de cette nouvelle législation, le retard technologique des entreprises pharmaceutiques européennes dans le domaine des médicaments orphelins pesait de plus en plus sur leur compétitivité globale face aux entreprises américaines et japonaises (en particulier dans le domaine des biotechnologies comme nous verrons par la suite). Il devenait urgent pour les entreprises pharmaceutiques européennes d'agir en vue de créer les conditions nécessaires à l'adoption par les instances européennes d'une législation apte à améliorer leur compétitivité dans le domaine des médicaments orphelins.

La structuration de l'industrie biotechnologique en Europe. Le succès fulgurant des premières entreprises biotechnologiques comme Genentech, Amgen et Genzyme, et l'entrée des grandes firmes pharmaceutiques (Hoffman-La Roche, Eli Lilly, Burroughs Wellcome, etc.) dans ce secteur ont fait des biotechnologies un enjeu stratégique autant pour les entreprises pharmaceutiques que pour les États. En outre, le poids politique des entreprises de ce secteur n'a cessé de croître en Europe grâce à leur regroupement en associations professionnelles dédiées. Ainsi, en 1989, plusieurs entreprises opérant en Europe créent le *Senior Advisory Group for Biotechnology* (SAGB) afin de « promouvoir un climat favorable aux biotechnologies en Europe (...), aborder les enjeux législatifs et réglementaires et faire des recommandations spécifiques » (SAGB, 1994 : 1). La création en 1992 de l'ENSBA (*European Secretariat of National Biotechnology Associations*), fédération regroupant six associations nationales de l'industrie biotechnologique, a permis de structurer d'avantage l'action politique des entreprises de ce secteur¹¹⁵. Elles se sont ainsi impliquées dans plusieurs projets législatifs au niveau de l'Europe notamment dans les discussions portant sur les dispositifs de protection intellectuelle des innovations en biotechnologie (brevetabilité du vivant) lancées en 1992. À partir de 1994, les médicaments orphelins ont constitué un enjeu majeur pour l'industrie biotechnologique. En effet, toutes les entreprises de ce secteur ont bâti leur succès sur des médicaments orphelins développés grâce aux incitations accordées par l'ODA (e.g. l'hormone de croissance [Protropin[®]] pour Genentech, l'érythropoïétine [Epogen[®]] pour Amgen)¹¹⁶. En 1993, les médicaments issus des biotechnologies représentaient plus de 17% des médicaments orphelins approuvés par la FDA (FDA, 2011b). Grâce à l'ODA, les entreprises basées aux États-Unis bénéficiaient d'un environnement très favorable et hautement compétitif par rapport aux autres marchés dans le monde. Les

¹¹⁵ Le SAGB et l'ESNBA fusionneront en septembre 1996 pour donner naissance à EuropaBio.

¹¹⁶ Voir Chapitre 6.

entreprises européennes avaient réalisé l'urgence de faire évoluer la législation pour permettre l'essor de l'industrie biotechnologique en Europe.

La création de l'Agence européenne du médicament. En juillet 1993, le Conseil européen adopta le règlement 2309/93/CEE instituant l'Agence européenne du médicament (*European Medicines Evaluation Agency* [EMA])¹¹⁷ et établissant une procédure communautaire, dite procédure centralisée, qui permet, sur la base d'une demande et d'une évaluation uniques, d'obtenir une AMM valable dans tous les pays de l'UE. Par ailleurs, la procédure de reconnaissance mutuelle des AMM nationales a été maintenue. Désormais, tout médicament devant être commercialisé dans plus d'un pays de l'Union européenne devait passer par l'une de ces deux procédures d'enregistrement. Cette réforme, entrée en vigueur le 1^{er} janvier 1995, a concrétisé l'avènement du marché européen du médicament fort d'une population de 370 millions d'habitants, de plus de 2 000 entreprises pharmaceutiques, 500 firmes de biotechnologies et d'un potentiel de recherche au moins équivalent à celui des États-Unis (Bader, 1999 ; Grossetête, 1999). Pour les maladies rares, ce marché représente un potentiel de 25 à 30 millions de patients (Eurordis, 2012). La création de l'EMA constituait donc l'opportunité pour les entreprises pharmaceutiques d'œuvrer pour l'institution d'un statut européen pour les médicaments orphelins qui permettrait par la suite d'obtenir un régime incitatif pour les promoteurs de ces produits.

5.3.2 La construction de l'enjeu du champ du médicament orphelin

Comme nous l'avons déjà montré plus haut, les médicaments orphelins présentent des enjeux différents pour un ensemble hétérogène d'acteurs. Capitalisant sur l'expérience américaine et sur l'échec des premières tentatives visant à créer un environnement institutionnel favorable au développement des médicaments orphelins en Europe, l'industrie pharmaceutique élaborera

¹¹⁷ Devenue l'EMA (*European Medicines Agency*) en décembre 2009.

à partir de 1994 une nouvelle stratégie politique basée sur la mobilisation de l'ensemble des parties prenantes autour de la construction d'un enjeu commun permettant de structurer le champ du médicament orphelin en Europe. Cette stratégie politique de mobilisation (Hillman et Hitt, 1999) se déclina en plusieurs étapes. Son succès est lié en grande partie à la capacité des instigateurs du projet à comprendre les enjeux que présentent les médicaments orphelins pour chaque acteur et à élaborer des stratégies discursives et des incitations spécifiquement adaptées pour les « enrôler » (Callon, 1986).

Enjeux pour les entreprises pharmaceutiques européennes.

Au début de l'année 1994, quelques entreprises pharmaceutiques opérant en Europe avaient pris conscience de la nécessité d'œuvrer en vue de créer un environnement institutionnel favorable au développement des médicaments orphelins. Les enjeux d'un tel projet étaient cependant perçus différemment par les grandes entreprises pharmaceutiques (les Big Pharma) et les Petites et Moyennes Entreprises (PME) biopharmaceutiques. En effet, malgré le succès commercial de certains médicaments orphelins comme le Retrovir[®], le Protopin[®] et l'Epogen[®] dont les ventes annuelles égalaient celles des médicaments non-orphelins les plus rentables, les grandes entreprises pharmaceutiques n'avaient pas encore saisi l'importance du potentiel économique de ces médicaments. Néanmoins, elles commençaient à appréhender la portée scientifique des recherches sur les maladies rares et leur capacité à offrir des modèles pertinents pour l'étude des maladies communes qui constituent le cœur de métier de la Big Pharma. En effet, le développement de certains médicaments orphelins avait permis la compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'œuvre dans des maladies plus fréquentes, permettant ainsi la mise au point de traitements innovants contre ces maladies¹¹⁸. Comme le résume Catherine Lassalle, directrice des Affaires Scientifiques au LEEM :

¹¹⁸ Voir Chapitre 7 pour un développement plus détaillé de ce point.

(...) quand une maladie rare a un mécanisme d'action bien connu, bien identifié, une cible précise, le fait de développer un médicament contre cette cible va pouvoir, d'une part, débiter sur une maladie rare et déboucher sur plusieurs autres maladies rares, c'est le cas du Glivec® de Novartis par exemple, ou alors va pouvoir offrir des solutions pour des maladies plus fréquentes. Par exemple, la maladie du vieillissement prématuré dont on a identifié le gène avec des cibles possibles, on va se dire que peut être que le médicament va pouvoir traiter cette maladie très rare (la progéria) mais peut être aussi qu'il servira à traiter l'ensemble du vieillissement de la population. Le fait de bien connaître le mécanisme d'action d'une maladie rare intéresse aussi la Big Pharma pour les extensions possibles, en particulier vers les maladies non-rares (Entretien : Catherine Lassalle, LEEM).

Par ailleurs, le marché du médicament orphelin, contrairement au marché pharmaceutique conventionnel, permet à des chercheurs et à des investisseurs de créer de petites entreprises par essaimage (*spin-off*) à partir des laboratoires publics de recherche ou des grandes entreprises pharmaceutiques. Grâce à des coûts de développement et de commercialisation relativement bas, plusieurs PME biopharmaceutiques ont été créées aux États-Unis suite à l'adoption de l'ODA dont certaines ont connu une croissance fulgurante (e.g. Amgen, Genentech, Genzyme, Celgene). Plusieurs acteurs étaient alors intéressés par la reproduction de ce modèle en Europe comme l'affirme Annick Schwebig, présidente du groupe Maladies Rares au LEEM :

(...) il y a la motivation de se dire ; c'est un marché de niche –et ça, c'est plutôt pour les petites entreprises qui vont se créer autour d'un médicament orphelin– donc je vais faire un développement qui ne sera pas très long, qui sera destiné à une faible population, je vais faire une production à l'échelon mondial et grâce à un prix correct assurer non seulement la pérennité de l'entreprise mais aussi permettre le développement d'autres médicaments (...) Ça c'est pour les petites entreprises qui, soit à partir d'une grande innovation soit à partir d'un médicament ancien, vont créer un laboratoire d'une dimension adaptée au marché des maladies rares (...) et c'est vrai que ça a été un peu le pari de se dire que [le règlement européen concernant les

médicaments orphelins] allait intéresser les petites entreprises qui pourraient répondre à la demande (Entretien : Annick Schwebig, LEEM).

Enjeux pour la recherche publique française.

La mise en œuvre de la nouvelle stratégie politique de l'industrie pharmaceutique passa d'abord par l'enrôlement des représentants de la recherche publique française. Ce choix n'était pas fortuit et se révéla crucial pour la réussite du projet ainsi que nous allons le voir par la suite. Les premiers contacts entre les représentants des deux parties en vue d'engager une réflexion sur la problématique des médicaments orphelins ont eu lieu au début de l'année 1994. À cette date, quatre dirigeants de l'industrie pharmaceutique¹¹⁹ avaient approché le directeur général de l'Inserm, Philippe Lazar, afin de lui faire « part de leur souhait de voir une coopération se développer entre l'industrie du médicament et la recherche publique de façon à ce que soit mieux pris en charge le développement de produits “orphelins” ou l'étude de maladies “orphelines” » (Wolf, 1994 : Annexe 1. Lettre de mission de Monsieur P. LAZAR). Cette demande cadrerait avec deux des principales missions de l'Inserm telles que définies dans ses statuts, à savoir 1) la réalisation de toutes études sur la santé de l'homme et la situation sanitaire du pays 2) et le développement de la coopération internationale, notamment avec les pays en voie de développement. Philippe Lazar décida alors de confier à Annie Wolf un travail de réflexion sur ce sujet. Dans sa lettre de mission datée du 1^{er} mars 1994, il fixait les objectifs de ce travail en trois points : prendre contact avec les dirigeants qui s'étaient exprimés sur ce thème afin qu'ils puissent préciser leurs attentes, brosser ensuite un

¹¹⁹ Il s'agit de (voir Annexe 2) :

- Pierre Simon : Elf-Sanofi, Directeur de la R&D ;
- Bernard Majoie : Laboratoires Fournier, Président Directeur Général ;
- Igor Landau : Rhône-Poulenc Santé, Président Directeur Général ;
- Édouard Sakiz : Roussel-Uclaf, Président du directoire.

tableau de la situation des médicaments orphelins en France et dans le monde pour pouvoir, au terme de cette phase de réflexion, formuler des propositions éventuelles (Wolf, 1994).

Deux raisons avaient motivé le choix de Philippe Lazar de confier cette mission à Annie Wolf. La première est son expérience dans le domaine des maladies tropicales. En effet, Philippe Lazar considérait les expressions “médicaments orphelins” et “maladies orphelines” « comme désignant prioritairement des domaines d’investigation concernant les pathologies dominantes des pays en développement ou les pathologies rares » (Wolf, 1994 : Annexe 1. Lettre de mission de Monsieur P. LAZAR). Annie Wolf semblait alors être la personne la plus qualifiée pour conduire cette mission au regard de son parcours professionnel et des actions qu’elle avait déjà menées dans ce domaine.

(...) et il y avait un autre sujet que je connaissais bien, et c’est pour ça d’ailleurs qu’il m’avait demandé ce rapport, c’était le sujet des maladies tropicales, c’est-à-dire les maladies parasitaires et infectieuses des pays en développement qui sont non prises en charge et qu’on appelle les maladies négligées, « *neglected diseases* ». Je le connaissais bien parce que j’avais depuis huit à dix ans travaillé sur ce sujet, j’ai fait des appels d’offres [en tant que responsable du département Médicament au Ministère de la Recherche] et je représentais la France à l’OMS sur ce sujet (Entretien : Annie Wolf, Mission des Médicaments Orphelins)¹²⁰.

La connaissance d’Annie Wolf de l’industrie pharmaceutique et de la recherche publique constitue la seconde raison ayant motivé le choix de Philippe Lazar. Docteur en pharmacie, Annie Wolf avait rejoint l’Inserm en 1980 après un passage par l’industrie pharmaceutique. Déjà à l’époque, le directeur général de l’Inserm voulait lui confier un poste de valorisation de la recherche publique. Mais elle choisit d’intégrer le Ministère de la Recherche où elle avait pris la direction du département Médicament. À ce poste, Annie Wolf avait entrepris plusieurs initiatives innovantes visant à rapprocher la recherche publique et l’industrie pharmaceutique.

¹²⁰ En outre, Annie Wolf est la corédactrice d’un livre blanc sur le paludisme publié par le Ministère de la Recherche (Wolf et Druet, 1992).

(...) c'était une nouveauté dans ce ministère, je travaillais avec l'industrie pharmaceutique, c'est-à-dire que j'associais systématiquement dans les appels d'offres l'industrie pharmaceutique et la recherche publique. Ça, c'était très nouveau. Avant, au Ministère de la Recherche, les industriels ne rentraient pas, et ça, les industriels s'en souviennent (Entretien : Annie Wolf, Mission des Médicaments Orphelins).

Pour réaliser sa mission, Annie Wolf adopta une double approche. Parallèlement à l'analyse d'articles et de rapports concernant le thème des médicaments orphelins, elle sollicita un certain nombre d'avis auprès d'industriels, de responsables des politiques de santé et du médicament à l'échelon français, européen et international, ainsi qu'auprès de personnalités intéressées par une réflexion prospective : chercheurs, cliniciens, universitaires, journalistes, représentants d'associations de malades, etc. (voir Annexe 3).

Annie Wolf acheva la rédaction de son rapport intitulé *Les orphelins de la santé* en juillet 1994. Elle y aborda séparément les problématiques des maladies rares et des maladies tropicales en raison des **enjeux différents** qu'elles présentent et des solutions, elles-mêmes différentes, qu'elles appellent (Wolf, 1994 : 19). Dans la partie consacrée aux maladies rares, Annie Wolf s'employa à présenter ce problème en tant que **problème de santé publique** en identifiant les patients atteints de maladies rares comme les victimes d'un choix social (celui de la marchandisation de la santé) et en amplifiant leur victimisation (Hunt et al., 1994 ; Jasper et Poulsen, 1995 ; Jenness, 1995). Elle écrit à ce propos :

(...) raisonner uniquement en terme de rentabilité économique en éludant la question éthique ne peut se justifier face à l'attente d'une solution thérapeutique par les malades et par leur entourage, qui vivent au quotidien la souffrance de la maladie et peut-être aussi l'intolérable sensation d'être des laissés-pour-compte de la santé (Wolf, 1994 : 2).

Elle présenta ensuite l'expérience américaine dans ce domaine et conclut que les dispositions de l'ODA « contribuent à soigner et sauver de nombreux malades et elles attirent l'attention

des Américains sur la dimension médicale mais aussi sociale des maladies rares, évitant ainsi l'exclusion de ces groupes de malades » (Wolf, 1994 : 6).

Annie Wolf proposa ensuite une série d'actions possibles dans le domaine des maladies rares et des maladies négligées. Pour les maladies rares, elle insista sur la nécessité d'une action coordonnée aux niveaux français et européen. À ce second niveau, les actions préconisées correspondaient, à quelques détails près, à la solution américaine (Wolf, 1994 : 19-20) :

- Création d'un statut européen de « médicament orphelin » basé sur une définition claire et des critères objectifs ;
- Définition d'une procédure centralisée de désignation et d'enregistrement ;
- Réduction des redevances et du délai d'enregistrement (procédure accélérée) ;
- Attribution d'une exclusivité commerciale de dix ans à compter de la délivrance de l'AMM pour les médicaments non brevetables ;
- Assistance à l'élaboration de protocoles de recherche fournie gratuitement par l'EMA ;
- Création d'un observatoire européen des maladies rares ;
- Financement de la recherche dans le domaine des maladies rares à travers les programmes communautaires de recherche (e.g. Programme BIOMED 1994-1998) ;
- Financement des essais cliniques entrant dans le cadre du développement des médicaments orphelins.

On constate ainsi qu'Annie Wolf avait dès le début opté pour la solution des incitations sur la base des modèles américain et japonais. Cette solution lui semblait alors la seule ayant une chance d'aboutir car elle prenait en compte les intérêts et le poids de l'industrie pharmaceutique ainsi que l'opposition de cette dernière à toute solution ne lui assurant pas des rendements suffisants.

(...) l'industrie disait : « nous on fait si on arrive à gagner de l'argent, si t'arrives à nous faire un texte, nous on fait dès demain, sinon on ne fait pas », c'était le discours de l'industrie (Entretien, Annie Wolf : Mission des Médicaments Orphelins).

Par ailleurs, à l'instar d'Henry Waxman et des associations de patients américaines, Annie Wolf doutait fortement de la capacité de la recherche publique à développer et à mettre à disposition des malades des médicaments orphelins d'une qualité au moins égale à celle des médicaments développés par l'industrie pharmaceutique et à des coûts raisonnables.

En formulant sa demande concernant les médicaments orphelins d'une manière globale, l'industrie pharmaceutique avait laissé le soin à la recherche publique de préciser les différentes catégories incluses sous cette notion. Mais il serait naïf de croire, comme nous y invite Huard par exemple, que ces catégories étaient « encore loin d'être stabilisées » (2011 : 194) et que les entreprises pharmaceutiques n'avaient pas d'objectif clair en rapport avec une catégorie déterminée (celle des maladies rares en l'occurrence). Comme nous allons le démontrer par la suite, seule une solution au problème des médicaments pour les maladies rares, construite sur les modèles américains et japonais, intéressait l'industrie pharmaceutique. Mais afin de susciter l'attention publique (Hilgartner et Bosk, 1988) envers les maladies rares, ce problème devait être reformulé en mettant l'accent sur la souffrance des patients, transformant ainsi un phénomène social en problème public (Neveu, 1999). Or, à défaut de bénéficier de la légitimité nécessaire pour mener à bien ce travail de publicisation, l'industrie pharmaceutique devait en confier la réalisation à la recherche publique et plus précisément à l'organisme compétent dans ce domaine, à savoir l'Inserm. Ainsi, l'industrie pharmaceutique faisait le pari que l'Inserm se focaliserait par la suite sur les maladies rares (pouvant seules être présentées en tant que problème de santé publique en France et en Europe) et soumettrait ce problème aux décideurs français et européens en donnant l'impression que la demande provient de la recherche publique et non initialement de l'industrie pharmaceutique.

Enjeux pour l'administration et le gouvernement français.

En effet, le rapport d'Annie Wolf avait déjà suscité l'intérêt des différents responsables des directions et agences du Ministère de la Santé, notamment le Directeur Général de la Santé, le Professeur Jean-François Girard, et le Directeur de l'Agence du Médicament, Didier Tabuteau, qui connaissaient Annie Wolf depuis plusieurs années (Entretien, Annie Wolf : Mission des Médicaments Orphelins). Ces deux derniers se sont chargés d'informer Simone Veil, alors ministre des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville, du contenu de ce rapport et de ses propositions. Simone Veil était intéressée par le travail d'Annie Wolf à double titre : d'une part, le problème des maladies rares tel que présenté dans ce rapport constitue un problème de santé publique puisqu'il touche une population vivant sur le territoire français et sa prise en charge fait partie, de ce fait, des prérogatives de son ministère, d'autre part, le Ministère de la Santé était à la recherche d'une proposition de projet dans le cadre de la Présidence française de l'Union européenne (janvier-juin 1995) et le problème des médicaments pour les maladies rares semblait se prêter parfaitement à une action européenne.

En novembre 1994, Annie Wolf fut invitée à présenter les résultats de son travail lors d'une réunion avec Simone Veil, quelques membres de son cabinet et les responsables des directions de la Santé. Dans sa présentation (voir Annexe 4), Annie Wolf aborda uniquement le problème des maladies rares et écarta celui des maladies négligées. En effet, elle avait la conviction que ce dernier ne pouvait pas faire l'objet d'une action au niveau européen.

Clairement, c'était évident que sur l'aspect maladies négligées, il fallait au niveau mondial faire quelque chose, je voyais bien comment ça pouvait se faire, mais en même temps, pour avoir été à l'OMS, j'avais compris que les choses n'étaient pas simples (...) et puis, il y avait la partie maladies rares, pour laquelle je voyais une issue européenne (Entretien, Annie Wolf : Mission des Médicaments Orphelins).

Annie Wolf proposa alors un ensemble d'actions à mener aux niveaux français et européen afin de stimuler le développement des médicaments pour les maladies rares et améliorer la prise en charge des patients. Elle souligna ensuite l'opportunité pour la France de proposer un projet d'action dans le cadre de sa Présidence de l'Union européenne.

De l'avis d'Annie Wolf, la possibilité d'une action européenne est un facteur déterminant pour le succès du projet. En effet, elle considérait que la fenêtre d'opportunité politique (Kingdon, 1984) disponible entre janvier et juin 1995 ne concernait que les maladies rares et excluait les maladies négligées.

Il faut savoir qu'à partir de Janvier 1995, la France prenait la présidence de l'UE, et la France, à travers les ministres, cherchait quelque chose d'intéressant à proposer à l'UE. Mais aussi des sujets qui pouvaient être européens, il y a des sujets qui ne peuvent pas l'être, ça ne sert à rien de les avancer (Entretien, Annie Wolf : Mission des Médicaments Orphelins).

Comme nous allons le démontrer, ce choix du périmètre géographique et du sujet d'intérêt correspond à une première délimitation du champ dans lequel Annie Wolf estimait pouvoir valoriser le mieux ses ressources (en particulier son capital social), construire une position favorable à la réalisation de son projet et bénéficier du soutien des agents les plus importants.

Simone Veil, qui « avait senti tout de suite que le sujet des “orphelins” était un très beau sujet » proposa alors à Annie Wolf de diriger une mission, la Mission des Médicaments Orphelins (ci-après la Mission), directement rattachée au ministre des Affaires Sociales, de la santé et de la Ville¹²¹. Dans sa lettre d'installation, elle souhaitait que la Mission réunisse « les

¹²¹ Sur l'idée de création de cette mission, Annie Wolf explique :

Elle [Simone Veil] était enthousiaste, elle voulait que j'entre à son cabinet. Ça ne me paraissait pas du tout bien (...) je lui ai dit : « vous savez, ça va être un sujet très long, si on se lance là-dedans, il faut continuer », et c'est là qu'elle a eu l'idée de mettre en place une mission ministérielle, dont je serais le responsable, seule. Je ne voulais pas, c'était clair, dépendre des directeurs de la maison, je pouvais utiliser leur travail, utiliser les directions, la Direction Générale de la Santé, la Direction des Affaires

représentants du directeur général de la santé, du directeur de la sécurité sociale, du directeur général de l'agence du médicament, du directeur général de l'Inserm, du directeur des hôpitaux et du chef de division des relations internationales » et que soient aussi associés à ce groupe « des experts français et étrangers, les représentants des diverses administrations concernées ainsi que les professionnels de santé et les associations de malades » (voir Annexe 5). Les objectifs prioritaires de la Mission étaient d'œuvrer pour l'adoption d'un règlement européen concernant les médicaments orphelins, de contribuer à fédérer les associations européennes de patients atteints de maladies rares afin de leur permettre d'influer sur la politique européenne des médicaments orphelins et de créer une banque de données sur les maladies rares et les médicaments orphelins accessible aux professionnels de santé, aux industriels et aux malades (Archives : Wolf, 1997).

De son côté, le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP) avait entrepris dès le début de l'année 1994 une réflexion sur les médicaments orphelins menée par un groupe *ad hoc* coordonné par Olivier Amédée-Manesme et Sylvie Paulmier-Bigot. Dès le début de l'enquête d'Annie Wolf en mars 1994, ce groupe de travail prit contact avec celle-ci afin de mettre en place une collaboration étroite entre le SNIP et l'Inserm. Le travail de ce groupe déboucha sur la rédaction d'un rapport intitulé *Médicaments Orphelins* consacré uniquement à la problématique des maladies rares. Ce rapport abordait les différentes mesures incitatives mises en place aux États-Unis et au Japon et reprenait quasiment les propositions développées par Annie Wolf dans son rapport (SNIP, 1995). Une copie du document final fut transmise « à titre confidentiel » par Olivier Amédée-Manesme à Annie Wolf en février 1995 (Annexe 6).

Sociales, la Direction Générale de l'Hospitalisation, l'Agence du Médicament, également l'Industrie et les Finances, mais je n'étais pas sous leurs ordres (...) c'est parce que je sentais qu'il fallait être au dessus de tout ça, je pouvais travailler avec l'ensemble des gens et ne pas être arrêtée dans le processus, le processus européen, il ne nous attend pas (Entretien, Annie Wolf : Mission des Médicaments Orphelins).

Finalisé en décembre 1994, le rapport du SNIP n'a été rendu public qu'en juin 1995 (Pharma Marketletter, 1995b). Dans un article paru en janvier 1995 dans le mensuel européen des biotechnologies *Biofutur*, Patrick Philipon, journaliste scientifique, s'étonnait de ce retard :

Le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique a rédigé un texte de recommandations. Pour des raisons qui lui appartiennent il refuse actuellement de le rendre public, mais on peut raisonnablement penser qu'il demande une définition des médicaments orphelins, des incitations financières, des aides scientifiques et une garantie d'exclusivité. De plus, un rapport officiel sur les médicaments orphelins a été soumis au ministre en novembre 1994, mais là encore son contenu est confidentiel. On peut supposer qu'il préconise des mesures inspirées du système américain (Philipon, 1995 : 22).

Deux questions se posent alors : pour quelles raisons le SNIP a-t-il repoussé l'échéance de diffusion de son rapport ? Et pourquoi le nom d'Annie Wolf n'apparaît-il pas sur le document final ?

Des éléments de réponse se trouvent dans la date choisie pour la publication de ce rapport. En effet, celle-ci est intervenue juste après l'adoption par le Conseil européen des ministres de la Santé, en date du 2 juin 1995, d'un mémorandum sur les médicaments orphelins présenté par la Présidence française et surtout après la création par Simone Veil, en mars 1995, de la Mission des Médicaments Orphelins. Le SNIP semblait donc agir de façon à ne pas donner l'impression d'être à l'origine des initiatives proposant la création de mesures incitatives pour l'industrie pharmaceutique. Aussi, mettait-il en avant le rapport d'Annie Wolf, comme l'affirme Marc Bouillet :

C'était Amédée-Manesme qui était directeur des Affaires Scientifiques et Techniques au SNIP et qui avait fait une brochure sur les médicaments orphelins. Alors, quand Annie [Wolf] était présente, il l'encensait en public en disant que sans elle rien n'aurait pu se passer (Entretien, Marc Bouillet : AFM).

L'industrie pharmaceutique estimait certainement qu'Annie Wolf était plus légitime à défendre ce projet auprès de Simone Veil (ce qu'elle fit d'ailleurs avec succès comme nous l'avons vu). Par la suite, le Ministère français des Affaires Sociales, « très peu soupçonnable de défendre en priorité les intérêts de l'industrie pharmaceutique », comme nous le confie Marc Bouillet, devait assurer la promotion de ce projet au niveau des instances européennes durant la Présidence française de l'UE (janvier-juin 1995). Ainsi que l'affirme Olivier Amédée-Manesme dans sa lettre adressé à Annie Wolf, la France devait jouer un rôle moteur au niveau de l'Europe dans la perspective d'une législation sur les médicaments orphelins :

Il me semble important que la France soit le moteur en ce qui concerne la réalisation du statut d'un médicament orphelin et que nous soyons ensemble en première ligne afin de le promouvoir (Annexe 6).

Enjeux pour les associations de patients européennes.

Si l'appui de l'administration française au projet de législation européenne dans le domaine des médicaments orphelins semblait indispensable, il s'avéra néanmoins insuffisant pour enrôler les instances européennes (Commission, Parlement et Conseil européens) dans ce projet. L'expérience américaine avait montré que ce travail ne pouvait aboutir qu'avec une mobilisation forte des associations de patients atteints de maladies rares et leur regroupement au sein d'une organisation structurée. Or, comme nous l'avons vu, les associations de patients au niveau européen étaient loin de pouvoir jouer un rôle politique majeur dans le champ du médicament orphelin à cause de leur dispersion, de leurs faibles ressources et de leur méfiance à l'égard de l'industrie pharmaceutique.

Dans ce contexte, les entreprises pharmaceutiques devaient inciter les associations de patients à se regrouper. Les premiers appels en ce sens avaient déjà été lancés lors des colloques de Kent (1985) et de Bruxelles (1987). William Gunnarsson, président et fondateur en 1990

d'Orphan Europe, l'une des premières entreprises spécialisées dans le développement des médicaments orphelins en Europe, insistait sur ce point dans son entretien avec Patrick Philipon, publié dans *Biofutur* :

(...) elles [les associations de patients] ont tout intérêt à se regrouper pour mieux défendre leurs intérêts. La division de l'Europe en plusieurs États rend difficile la constitution d'une association supranationale unique. Une première étape pourrait être de créer une association généraliste par pays, en regroupant les associations spécialisées, puis mettre sur pied une structure de confédération européenne (Philipon, 1995 : 22).

Mais c'est Annie Wolf qui va jouer un rôle décisif dans la création d'une fédération européenne des associations de patients atteints de maladies rares. En effet, Annie Wolf avait rapidement compris la nécessité de créer une telle structure. Comme elle l'affirme lors de notre entretien, « le problème des associations est crucial et il me semblait que pour essayer de faire comme les États-Unis, on ne pouvait le faire que si on avait une coordination européenne des associations de malades (...) Par rapport aux gouvernements, d'une façon générale, c'était important pour eux d'avoir une représentation unique et pas multiple comme cela se faisait auparavant ». Pour atteindre cet objectif, Annie Wolf tenta d'abord de fédérer l'ensemble des associations françaises.

Lorsque j'ai commencé à voir ce qu'il y avait, c'est-à-dire les associations françaises de maladies rares, je ne les connaissais pas, je les ai rencontrées, j'en ai vu 80, ce n'est pas grand-chose mais c'était quand même pas mal. J'ai réuni des gens, je leur avais présenté mon projet, ils trouvaient ça très bien, mais ils devaient travailler avec l'association du SIDA, la Ligue Nationale contre le Cancer [LNC], etc. et ils me disaient : « mais alors non, eux ils sont très riches, ils doivent avoir des sous que nous on n'a pas ». Il y avait une guerre entre les associations qui me paraissait insurmontable (Entretien, Annie Wolf : Mission des Médicaments Orphelins).

Face à cette situation, Annie Wolf opta pour une autre approche. Elle décida de s'appuyer sur son réseau personnel au sein des associations de patients les plus importantes pour créer un noyau dur capable de porter le projet d'une fédération européenne de maladies rares.

Donc, quand j'ai vu ça, j'ai réuni mes copains ; j'avais un copain à l'AFM, qui était Marc Bouillet, un copain à la Mucoviscidose [AFLM], un copain sur le SIDA [AIDES] c'était Yann Le Cam et un copain à la LNC. Je leur ai dit : « voilà, il faut absolument qu'on fasse une grande coordination déjà française ensuite européenne, j'ai besoin de vous », parce que eux c'était les plus importants, surtout médiatiquement, et ils avaient des sous, et je savais qu'ils étaient prêts à m'aider (Entretien, Annie Wolf : Mission des Médicaments Orphelins).

Marc Bouillet, secrétaire général de l'Institut de Myologie¹²², parvint aisément à convaincre Bernard Barataud, président de l'AFM, de l'importance de ce projet. En effet, mobilisée depuis 1958 contre les maladies neuromusculaires (myopathies), grâce notamment au Téléthon, lancé en 1987, l'AFM avait compris que le développement de traitements contre ce genre de maladies rares nécessitait un changement de l'environnement institutionnel qui ne pouvait se concrétiser que grâce à la mobilisation de l'ensemble des patients confrontés à cette même problématique de rareté. Comme le résume Christophe Duguet, responsable des actions revendicatives à l'AFM :

Notre stratégie scientifique s'est allié avec une **stratégie politique**, qui est que pour pouvoir développer des traitements innovants pour des maladies rares ou très rares, cela ne peut pas se faire simplement avec des approches scientifiques, il est aussi nécessaire de modifier l'environnement réglementaire, légal, politique, financier, absolument nécessaire pour faire prendre en compte, faire financer et permettre le développement de tels traitements (...) On a été donc sur un constat qui est que, comme les modèles classiques de développement des médicaments ne pouvaient pas s'appliquer aux maladies rares, qu'il y avait besoin de dispositifs spécifiques, et que pour les obtenir, ce n'était pas tout seuls qu'on pouvait les obtenir, c'était en se

¹²² Institut créée par l'AFM en 1993 au niveau de l'Hôpital de La Pitié-Salpêtrière (Paris).

mobilisant avec tous ceux qui sont concernés par cette même notion de rareté (Entretien, Christophe Duguet : AFM).

Usant de cet argument, Marc Bouillet réussit à convaincre l’AFLM d’adhérer au projet (la mucoviscidose étant la plus fréquente des maladies rares). La participation de la LNC était motivée par l’existence de plusieurs cancers rares, notamment ceux de l’enfant, qui ne bénéficiaient d’aucun traitement. Enfin, si le SIDA n’était plus une maladie rare en 1995, sa faible prévalence au début de l’épidémie le classait dans cette catégorie. Dans les années 1980, la recherche sur le VIH au États-Unis s’était développée en grande partie grâce à l’ODA. En outre, au milieu des années 1990, plusieurs infections opportunistes du SIDA étaient encore considérées comme des maladies rares et ne bénéficiaient d’aucun traitement. C’est ainsi, qu’AIDES, légitimement, apporta son soutien au projet.

Ce premier noyau s’étant constitué, l’étape suivante consistait à fédérer d’autres associations au niveau européen. Pour ce faire, les quatre associations, avec le soutien d’Annie Wolf, organisèrent le 20 septembre 1996 un important colloque au Sénat français (Palais du Luxembourg). 150 associations de malades, françaises et européennes, avaient répondu à l’appel des organisateurs de ce colloque qui avait aussi bénéficié de la participation de plusieurs représentants des pouvoirs publics français et européens ainsi que d’une importante couverture médiatique¹²³. Intervenue à la demande d’Annie Wolf, Abbey Meyers avait particulièrement ému l’assistance grâce au récit de son combat pour les maladies rares aux États-Unis. De son côté, Marlene Haffner, elle aussi sollicitée par Annie Wolf pour participer à cette manifestation, avait axé son intervention sur les mesures incitatives de l’ODA et leur impact en termes de nouveaux produits mis sur le marché et d’entreprises créées.

¹²³ Annie Wolf avait dès le début de sa mission associé un réseau de journalistes médicaux mais aussi « grand public » (Elle, Marie Claire, Le Figaro, Le Monde, etc.) pour sensibiliser les professionnels de santé et l’opinion publique à la problématique des maladies rares et des médicaments orphelins (Entretien, Annie Wolf : Mission des médicaments Orphelins).

Le colloque déboucha sur l'élaboration d'une plate-forme commune de propositions précisant la position des associations de malades vis-à-vis du projet de législation européenne concernant les médicaments orphelins. Ainsi, les associations de patients s'étaient prononcées clairement en faveur d'un système d'incitations pour les entreprises pharmaceutiques largement inspiré du modèle américain avec notamment une exclusivité commerciale de 10 ans, un crédit d'impôt et une assistance à l'élaboration de protocoles fournie gratuitement par l'EMA (AFLM et al., 1996 : 4).

Fortes de la mobilisation des associations européennes de patients lors de ce colloque, les quatre associations françaises annoncèrent la création en novembre 1996 de la Coordination Européenne des Associations de Maladies Rares. Cette coordination s'était fixé comme missions « l'organisation d'un lobbying européen en faveur d'une réglementation du médicament orphelin, la défense des intérêts des malades touchés par une maladie rare, la participation à une banque de données européenne sur ces maladies et la veille technologique sur les recherches en cours » (Communiqué de presse du 29 novembre 1996). Animée par Marc Bouillet et hébergée par l'Institut de Myologie, elle disposait pour son démarrage d'un budget de fonctionnement d'un million de francs octroyé par l'AFM. Abbey Meyers, qui avait « quasiment donné l'injonction aux associations anglaises de rejoindre la Coordination » fut nommée présidente d'honneur¹²⁴ (Entretien, Marc Bouillet : AFM). Le 16 avril 1997 la Coordination prit le nom d'Eurordis (*European Organization for Rare Disorders*), elle regroupait alors 75 associations européennes.

¹²⁴ Abbey Meyers avait déjà appelé, lors du colloque de Bruxelles, les associations européennes à se regrouper : (...) si les États européens décident de marcher ensemble vers une solution au problème des médicaments orphelins, le succès de leur projet dépendra sans aucun doute des patients atteints d'une maladie rare et de leurs familles. On perçoit les médecins et les firmes pharmaceutiques comme les défenseurs des intérêts des patients, alors qu'ils parlent en réalité au nom de l'économie de la santé. Par conséquent, l'émergence de groupes de pression de patients comme pouvoir politique est absolument vitale (Meyers, 1988 : 55).

L'industrie pharmaceutique avait accueilli la création d'Eurordis avec beaucoup de satisfaction. Comme l'affirme Yves Juillet, président de la commission des Affaires Scientifiques, Techniques et Réglementaires de l'EFPIA dans un entretien accordé à Michel Le Taillanter et publié dans le magazine *Pharmaceutiques* :

La création d'Eurordis est une très bonne initiative car les associations ont un rôle à jouer. Ainsi, au cours de la discussion de ce texte, elles ont pu le faire évoluer dans un sens tout à fait favorable à la défense de leurs intérêts. Elles ont leur place dans ce système (Le Taillanter, 1997 : 25).

Cette fédération était considérée comme « un pilier important » dans l'édifice européen en vue de l'adoption d'une législation concernant les médicaments orphelins (Le Taillanter, 1997 : 25). En effet, l'opposition qui caractérisait l'attitude des associations envers l'industrie pharmaceutique avait laissé place à une coopération fructueuse entre les deux acteurs. Comme l'affirme Annie Wolf :

(...) les associations ont été les premières à se battre auprès de l'industrie pour qu'ils aient les moyens de faire, donc qu'on leur donne, comme aux États-Unis ça avait été fait, des incitations (Entretien, Annie Wolf : Mission des Médicaments Orphelins).

Les associations de patients avaient compris qu'il y avait une « convergence des intérêts de l'industrie et des malades » et considéraient comme « normal » qu'elles « se battent pour que les industriels obtiennent des incitations » (Entretien, Françoise Antonini : AMR)¹²⁵. Ce soutien des associations était d'autant plus important qu'il délégitimait certaines accusations à l'encontre de l'industrie pharmaceutique concernant sa volonté d'obtenir des avantages injustifiés, ainsi que l'affirme Jérôme Soletti :

¹²⁵ L'Alliance Maladies Rares (AMR) créée le 24 février 2000, rassemble plus de 200 associations françaises actives dans le domaine des maladies rares.

(...) les associations ont réussi à battre en brèche l'argument qui était qu'on va donner des avantages aux industriels, on fait un cadeau, encore un cadeau aux industriels (Entretien, Jérôme Soletti : AIDES).

Eurordis bénéficia par la suite d'un soutien qui allait se révéler décisif, celui de Nelly Baudrihaye. Cofondatrice et directrice générale de l'EFPIA de 1978 à 1995, elle avait aussi été rédactrice en chef de Pharma Marketletter durant cette période et de SCRIP avant cela. Nelly Baudrihaye avait joué un rôle important dans l'adoption de plusieurs législations concernant l'industrie pharmaceutique et biotechnologique en Europe comme la création du CCP et de l'EMA (The Pharma Letter, 2011). Elle fut notamment chargée en 1994 par la Commission européenne d'élaborer un rapport sur les médicaments orphelins dans lequel elle avait plaidé pour une politique européenne commune (Baudrihaye, 2001).

Les premiers contacts entre Nelly Baudrihaye et Annie Wolf s'étaient noués en 1995 lors des nombreux déplacements de cette dernière à Bruxelles. Annie Wolf s'aperçut rapidement que Nelly Baudrihaye avait une grande expérience et une très bonne connaissance des rouages des institutions européennes : « elle connaissait comme sa poche les parlementaires et la Commission » affirme Annie Wolf. Elle demanda alors à Nelly Baudrihaye de l'aider sur le projet de législation européenne concernant les médicaments orphelins. Celle-ci accepta à condition d'être rémunérée en tant que représentante officielle d'Eurordis¹²⁶. À ce poste, Nelly Baudrihaye mena un important travail de lobbying au nom des associations de patients auprès de la Commission et des parlementaires comme l'affirme Annie Wolf :

(...) c'est vrai qu'elle a été une amie fidèle, c'est-à-dire, lorsque je demandais un rendez-vous à un parlementaire, qu'il disait : « oui, dans 3 semaines », elle allait le voir et elle disait : « demain », et on allait le lendemain voir le bonhomme. Elle les

¹²⁶ Marc Bouillet qui avait engagée Nelly Baudrihaye en tant que « lobbyiste officielle à Bruxelles d'Eurordis » précise que sa rémunération provenait au fait de l'AFM et que cette décision avait été validée par son président Bernard Barataud (Entretien, Marc Bouillet : AFM).

connaissait, elle était aimée et crainte de tout le monde, c'était une femme qui avait beaucoup, beaucoup d'autorité et de savoir-faire (Entretien, Annie Wolf : Mission des Médicaments Orphelins).

Il serait naïf de croire, là encore, que le soutien apporté par Nelly Baudrihayé à Annie Wolf et aux associations de malades découlait d'une initiative personnelle. On peut raisonnablement penser que Nelly Baudrihayé travaillait en concertation avec l'EFPIA qui pouvait ainsi contrôler le processus législatif en influençant les instances européennes de manière indirecte par le biais d'Annie Wolf et d'Eurordis tout en restant en retrait de ce processus.

Enjeux pour les instances européennes.

Les capacités et savoir-faire pragmatiques (Mathieu, 2002) apportés par Nelly Baudrihayé et Annie Wolf aux associations de patients jouèrent un rôle décisif dans l'enrôlement des instances européennes dans le projet d'élaboration d'une législation concernant les médicaments orphelins. Cet apport avait permis aux associations de patients de combler l'une de leurs principales lacunes, à savoir leur incapacité à élaborer un discours qui prenne en compte les enjeux des médicaments orphelins pour les instances européennes et qui soit adapté à leurs logiques propres de fonctionnement. Comme l'affirme Annie Wolf :

(...) les associations parlaient de rien, elles étaient trop jeunes, elles n'étaient pas capables de tenir un discours et d'expliquer ce qu'elles voulaient face aux parlementaires ou à la Commission. Ce n'était pas quelque chose de simple, ils n'allaient pas les voir pour leur dire : « c'est épouvantable nos maladies ; faites quelque chose », parce qu'avec ça, ils les mettaient à la porte. C'est ça se que les associations savaient dire (Entretien, Annie Wolf : Mission des Médicaments Orphelins).

Les nouvelles stratégies discursives utilisées par les associations de patients mettaient en avant deux enjeux importants des médicaments orphelins : l'enjeu éthique qui renvoie à la

responsabilité morale de la Société dans la prise en charge d'une population qui subit les conséquences indirectes d'un choix social (dimension publique du problème des maladies rares) et l'enjeu économique qui renvoie au manque de compétitivité des entreprises pharmaceutiques européennes par rapport à leurs homologues américaines et japonaises (dimension de retard technologique des entreprises européennes).

La dimension publique du problème des maladies rares a été soulignée par plusieurs acteurs souhaitant attirer l'attention des instances européennes sur leurs responsabilités dans ce domaine et les inciter à élaborer une politique publique adaptée¹²⁷. Les associations de patients ont fortement insisté sur cette dimension. En tant que représentants des malades et de leurs parents, elles sont les plus légitimes à parler de la souffrance que vivent les patients et leurs familles. Elles ont ainsi, par le biais de plusieurs canaux, mis en avant cet argument auprès de la Commission et des parlementaires européens. À titre d'exemple, nous pouvons citer le courrier adressé par les quatre présidents d'associations fondatrices d'Eurordis (l'AFM, l'AFLM, la LNC et AIDES) au président de la Commission européenne, Jacques Santer, à la suite du colloque organisé au Sénat.

De très nombreuses maladies graves se trouvent encore exclues du progrès médical, parce que leur rareté relative les rend peu attractives pour l'industrie pharmaceutique.

¹²⁷ Les représentants de l'industrie pharmaceutique avaient déjà insisté sur cette dimension. Dans une éloquente formulation, Jürgen Drews (Hoffman-La Roche) rappelait que :

(...) notre culture sociale est fondée sur le principe de solidarité : il faut donc remédier à l'adversité individuelle imméritée par la voie de l'entraide collective. Il est vraiment surprenant que cette notion qui a été imaginée dans les pays européens, qui est devenue partie intégrante de la législation sociale de ces pays et qui – dans l'ensemble – a si bien fonctionné pour les personnes âgées, les chômeurs, les handicapés et tous ceux qui souffrent de maladies fréquentes, ne soit pas encore appliquées au petit nombre des malheureuses victimes de maladies rares. L'élaboration d'un cadre législatif à l'intérieur duquel le potentiel innovateur existant pourrait être affecté à ce problème constitue une obligation morale pour notre société dans son ensemble, et devrait en même temps être considérée par les responsables de la politique européenne en matière de santé comme une preuve de compétence délibérément assumée (Drews, 1988 : 74).

Ces maladies dites « rares » sont au nombre de 5 000 au moins, ce qui représente une population totale importante, et un enjeu de Santé publique qui ne peut plus être négligé (Archives : AFM et al., 1996).

Pour sa part, Nelly Baudrihaye, en tant que représentante officielle d'Eurordis auprès de la Commission et du Parlement, a aussi fortement insisté sur cette dimension :

What, however is specific to orphan medicinal products, is the relative rarity of the affected people. Consequently, if, as explained above, only States could do something, for doing it properly they must nevertheless rely on a sufficient population. Thus in Europe, we have to consider the Community rather than the individual Member States. We are speaking of a collective need, a necessity for the whole community. Public Health protection is in the competence of the States, it is a duty for all of them, it is part of any governmental policy. Simultaneously, patients affected by rare diseases do have equal rights (and expectations also) than other patients to benefit from the most recent knowledge and from the progress of science. Consequently, there are not so many solutions and they can be condensed in one sentence “The European Community has to intervene”. It is an obligation for it, an ethical, social, and finally economic obligation (Baudrihaye, 1999: 83).

Le retard technologique des entreprises européennes par rapport à leurs homologues américaines et japonaises est un autre argument fréquemment utilisé dans l'objectif d'influencer les décisions des pouvoirs publics français et européens. Par exemple, dans une note résumant le rapport d'Annie Wolf et adressées à Philippe Bas, directeur-adjoint du cabinet de Simone Veil, Didier Tabuteau, directeur de l'Agence du Médicament, mettait déjà en avant (sous le titre : Enjeux) l'importance de la dimension économique du problème des médicaments orphelins :

Au-delà de l'aspect sanitaire, le sujet a également une importance économique, car la recherche et le développement des médicaments orphelins est source de dynamisme économique et industriel ; elle amène la création de petites entreprises innovantes

(start-up) ainsi qu'une créativité et une compétence scientifique accrues (Archives : Tabuteau, 1994).

La députée européenne Françoise Grossetête avait quant à elle fortement insisté sur cette dimension, comme en témoigne sa tribune publiée la veille de l'adoption du règlement européen concernant les médicaments orphelins (14 décembre 1999) dans laquelle elle revient sur les arguments qui avaient motivé cette initiative :

L'Europe est très en retard comparée au Japon et aux États-Unis, qui se sont dotés d'une loi, l'Orphan Drug Act, dès 1983. Ainsi, faute de cadre législatif adapté en Europe, quelques grands laboratoires, notamment les multinationales d'origine britannique implantées sur le sol américain, ont déposé des médicaments orphelins à Washington. Grâce à ces outils législatifs, ce sont environ 900 médicaments qui ont pu être désignés et près de 190 qui sont déjà commercialisés aux États-Unis et 45 au Japon (Grossetête, 1999).

Enjeux pour les chercheurs et les professionnels de santé.

Outre la disponibilité de traitements efficaces et de qualité à proposer à *leurs* patients, le développement des connaissances sur les maladies rares et les médicaments orphelins constitue un enjeu majeur pour les chercheurs et les professionnels de santé (Borensztein, 2006 ; Lamoril et al., 2007 ; Mercier et al., 2007). Suite aux recommandations du groupe de travail « Données sur les maladies rares et les médicaments orphelins », dirigé par le Docteur Ségolène Aymé, Annie Wolf décida de soutenir la création en décembre 1996 du portail d'information Orphanet. En effet, ce projet était considéré comme « la pierre angulaire de toute construction dans le domaine des maladies rares » et répondait à la nécessité de « centraliser l'information afin de la rendre facilement accessible aux professionnels de santé, aux patients et aux industriels » (Entretien, Ségolène Aymé : Orphanet). Financé par l'Inserm et la Direction Général de la Santé (DGS) et pour certaines rubriques par le SNIP et Eurordis,

Orphanet est un serveur d'information disponible sur Internet depuis avril 1997 et accessible gratuitement à tous les publics. En 1998, la base de données Orphanet contenait déjà « des informations sur plus de 500 maladies rares, les programmes de recherches en cours sur celles-ci, les laboratoires de diagnostic, les associations de malades et les consultations spécialisées, ainsi que les adresses des autres sites Internet consacrés à ces maladies dans le monde » (Aymé et al., 1998 : 376). Aujourd'hui, Orphanet est devenu un portail international mené par un consortium d'une quarantaine de pays coordonné par une équipe française de l'Inserm. Accessible en six langues, il est considéré comme le site de référence sur les maladies rares et les médicaments orphelins pour tous publics (Orphanet, 2013).

D'une façon générale, les chercheurs et les professionnels de santé ont soutenu l'ensemble des initiatives visant à promouvoir le développement des médicaments orphelins et la recherche sur les maladies rares aux niveaux français et européen.

À travers l'analyse des actions mises en œuvre par l'industrie pharmaceutique en vue de créer un environnement institutionnel favorable au développement des médicaments orphelins en Europe, nous constatons que ses actions ont convergé vers la mobilisation de l'ensemble des parties prenantes autour d'un enjeu commun : **créer un régime d'incitation permettant à l'industrie pharmaceutique de développer et commercialiser des traitements pour les maladies rares**. À partir d'enjeux différents et spécifiques à chaque acteur (Tableau 18), les instigateurs du projet ont su mobiliser des personnes et des organisations influentes grâce à des stratégies discursives spécifiquement adaptées.

Tableau 18 : Enjeux des médicaments orphelins pour les parties prenantes en Europe

Agents	Enjeux
Grandes entreprises pharmaceutiques	Développer des médicaments pour les maladies communes à partir des recherches sur les maladies rares et les médicaments orphelins
PME biopharmaceutiques	Créer un nouveau marché de niche adapté à leurs caractéristiques structurelles
Recherche publique française (Inserm)	Remplir ses missions (la réalisation de toutes études sur la santé de l'homme et la situation sanitaire du pays <i>et</i> le développement de la coopération internationale, notamment avec les pays en voie de développement)
Administration et gouvernement français	Prendre en charge un problème national de santé publique Proposer un projet dans le cadre de la Présidence française de l'UE
Associations de patients	Accéder à des traitements pour <i>leurs</i> maladies
Instances européennes	Prendre en charge un problème européen de santé publique Améliorer la compétitivité des entreprises pharmaceutiques européennes par rapport à leurs homologues américaines et japonaises
Chercheurs et professionnels de santé	Améliorer les connaissances sur les maladies rares Disposer de traitements à offrir à <i>leurs</i> patients

5.3.3 La conception des arrangements institutionnels du champ du médicament orphelin

Si l'industrie pharmaceutique a su à mobiliser l'ensemble des parties prenantes autour d'un enjeu commun (créer un régime d'incitation permettant à l'industrie pharmaceutique de développer et commercialiser des traitements pour les maladies rares) cela ne signifie nullement qu'elle a réussi à imposer l'ensemble de ses choix au cours du processus de construction du champ du médicament orphelin en Europe. En effet, la construction d'un nouveau champ organisationnel est un processus politique qui amène l'ensemble des acteurs qui s'y engagent à déployer leurs propres stratégies afin d'influencer ce processus dans le sens le plus favorable à leurs intérêts. La guerre de positions (Gramsci, 1971) à laquelle se livrent alors les différents acteurs se déroule essentiellement autour de la conception des

arrangements institutionnels formant le support réglementaire, normatif et cognitif des institutions (lois, règlements, normes, représentations partagées, etc.). Indiscutablement, c'est sur le terrain réglementaire que cette guerre de position fut la plus décisive dans le processus de construction du champ du médicament orphelin en Europe avec comme aboutissement l'adoption du règlement CE 141/2000 en décembre 1999.

Les travaux en vue de l'élaboration d'une législation européenne dans le domaine du médicament orphelin ont commencé avec l'adoption par le Conseil, en date du 20 décembre 1995, d'une résolution invitant « la Commission à étudier, en étroite coopération avec les États membres (...) la situation des médicaments orphelins en Europe, et à faire, le cas échéant, des propositions appropriées en vue d'améliorer l'accès aux médicaments destinés, notamment, aux personnes atteintes de maladies rares » (JO C 350 du 30.12.1995 : 4)¹²⁸. La Commission avait alors entamé des consultations avec les représentants des agences nationales de Santé, des entreprises pharmaceutiques et biotechnologiques, des professionnels de santé et des chercheurs dans le domaine médical ainsi que des associations de patients. Les directions générales concernées par ce projet sont la DG III (Industrie), la DG V (Emploi, Relations industrielles et Affaires sociales) et la DG XII (Science, Recherche et Développement). De longues tractations ont commencé portant sur trois points principaux :

¹²⁸ La résolution définit cinq éléments à prendre en compte :

1. Définition des termes « médicament orphelin »
2. Définition des termes « maladie rare », en tenant compte de la prévalence de la maladie concernée
3. Critères à retenir pour obtenir le statut de « médicaments orphelins » en Europe, en fixant les conditions de leur inclusion dans cette catégorie ou de leur exclusion, en tenant compte des changements intervenus éventuellement dans les conditions qui ont déterminé leur qualification
4. Mesures d'encouragement, au moyen d'incitations réglementaires (y compris les aspects de propriété intellectuelle) et financières, à la recherche, au développement, à l'autorisation de mise sur le marché et à la distribution des médicaments orphelins
5. Analyse des effets sanitaires, dans les États membres, et des effets économiques, au niveau de l'industrie européenne, d'une politique européenne des médicaments orphelins (JO C 350 du 30.12.1995 : 4).

(1) la forme juridique du texte à adopter, (2) les critères de définition à retenir et (3) les incitations à accorder aux promoteurs des médicaments orphelins.

La forme juridique du texte. Début 1996, la Commission européenne entreprend l'élaboration d'un projet de **directive** sur les médicaments orphelins. C'est Patrick Deboyser, chef de l'unité Produits Pharmaceutiques à la DG III (Industrie) qui est chargé de la rédaction de ce texte. Les associations de patients s'étaient exprimées en faveur de cette forme juridique lors du colloque organisé au Sénat en septembre 1996 (AFLM et al., 1996 : 4). La directive pouvait être adoptée plus rapidement qu'un **règlement** qui doit passer par une procédure de codécision et nécessite un accord entre le Conseil et le Parlement. En revanche, la directive fixe uniquement les objectifs et laisse aux instances nationales la compétence quant à la forme et aux moyens de les atteindre. Le règlement quant à lui offre l'avantage d'être obligatoire dans tous ses éléments et directement applicable dans tous les États de l'UE. C'est pour cette raison qu'Annie Wolf avait défendu dès le début cette forme juridique (Entretien, Annie Wolf : Mission des Médicaments Orphelins). De son côté, l'EFPIA considérait qu'un règlement permettrait de mieux exploiter les nouvelles procédures élaborées dans le cadre de la construction du marché commun du médicament (Baudrihayé, 2001). En outre, il permettrait à chaque État membre d'adopter des mesures complémentaires visant à promouvoir la recherche et le développement des médicaments orphelins au niveau national. Ainsi, les entreprises pharmaceutiques profiteraient de la procédure centralisée, mais pourraient aussi faire appel à des procédures nationales si elles jugeaient cette approche plus appropriée. Convaincues par Annie Wolf et Nelly Baudrihayé, les associations de patients ont soutenu par la suite le choix du règlement (Entretien, Marc Bouillet : AFM). Au regard du consensus qui s'était dégagé entre Annie Wolf, les entreprises pharmaceutiques et les associations de patients, la Commission a fini à son tour par accepter ce choix à l'été 1997 (Duneau, 1997 : 8).

Les critères de définition. La définition juridique d'un médicament orphelin a donné lieu à d'importantes tractations entre la Commission d'un côté et l'EFPIA, les associations de patients et Annie Wolf de l'autre. Le désaccord entre les deux parties portait sur deux éléments : les critères de désignation des médicaments orphelins et de définition des maladies rares. La Commission souhaitait retenir deux **critères cumulatifs** : un critère épidémiologique (prévalence de la maladie concernée) et un critère économique (présomption de non-rentabilité du médicament). En d'autres termes, pour qu'un produit soit désigné comme « médicament orphelin », il fallait que son promoteur soit en mesure d'établir que le produit est à la fois destiné à une maladie rare **et** non rentable. Cette proposition était soutenue par les représentants permanents du Royaume-Uni et de l'Autriche (Archives : Le Febvre, 1998). De leur côté, les associations de patients, Annie Wolf et les entreprises pharmaceutiques¹²⁹ estimaient qu'il était impossible de prouver qu'un médicament est non rentable durant les phases précoces de son développement comme l'explique Marc Bouillet :

J'ai eu connaissance du texte de la Commission par Annie [Wolf]. Il y avait des choses qui n'allaient pas. On s'est mis d'accord avec Annie, je suis allé défendre notre position (...) j'ai toujours pensé que la question de prouver que ça ne sera pas rentable, est un truc complètement farfelu et totalement irrationnel, puisqu'il y a plein de données que l'on n'a pas au départ, et on est sujet au bon vouloir de la commission d'évaluation à ce moment. Pourquoi je dis au bon vouloir de la commission, parce que la rentabilité va dépendre d'un développement qui n'est pas totalement établi au moment de la désignation, d'un prix dont on n'a pas la moindre idée et d'une population cible qui elle non plus n'est pas totalement établie. Autrement dit, les points critiques qui peuvent permettre un calcul de rentabilité ne sont pas connus à ce moment là. C'est ça ce que je suis allé dire à Deboyser, il faut que vous restiez sur un seul critère qui est le critère épidémiologique (Entretien, Marc Bouillet : AFM).

¹²⁹ Les entreprises pharmaceutiques étaient farouchement opposées à l'introduction du critère économique qui avait posé d'énormes difficultés aux entreprises et à la FDA aux États-Unis et qui fut amendé en 1984 (Baudrihayé, 1999).

Les deux parties ont fini par s'accorder sur une solution qui rende les deux **critères concurrents**. Les entreprises pouvaient alors s'appuyer sur l'un ou l'autre des deux critères pour motiver leur demande. Toutefois, le recours au critère économique semblait peu probable car l'expérience américaine avait montré que « toutes les désignations obtenues entre 1984 et 1992 l'ont été sur la base du seul critère épidémiologique » (CCE, 1998 : 7).

Le second élément de désaccord était le seuil de définition des maladies rares. S'inspirant directement des modèles américains (population inférieure à 200 000 personnes) et japonais (population inférieure à 50 000 personnes), la Commission voulait retenir une valeur absolue. Pour Marc Bouillet, cette solution était inacceptable puisque l'UE était engagée dans un processus d'élargissement qui allait augmenter sensiblement sa population, diminuant de ce fait la prévalence des maladies définies sur la base d'une valeur absolue. Le principe d'une prévalence des maladies, c'est-à-dire d'un taux correspondant au nombre de malades rapporté à la population générale a donc rapidement été accepté par la Commission. Restait encore à définir un seuil de prévalence. La Commission proposait le seuil de 0,5/1 000¹³⁰. Les délégations danoise et hellénique jugeaient cette prévalence trop élevée et voulaient la réduire à 0,4/1 000 (Archives : Le Febvre, 1999). De son côté, Yves Juillet (EFPIA), plaidait pour un seuil de 1/1 000 (Le Taillanter, 1997 : 24), qui était souhaité aussi par les associations de patients afin d'inclure certaines maladies à la limite du seuil proposé par la Commission. Patrick Deboyser faisait valoir alors que la Commission avait déjà retenu le seuil de 0,5/1 000 pour la définition des maladies rares dans sa communication COM(97) 225 final - 97/0146(COD) du 26 mai 1997 et qu'il était « quasi-impossible que la Commission se contredise sur une même définition » (Entretien, Marc Bouillet : AFM). Le seuil de 0,5/1 000

¹³⁰ Ce seuil est intermédiaire entre celui retenu au Japon (0,4/1 000) et celui de l'ODA (0,8/1 000) calculés sur la base des populations japonaise et américaine respectivement en 1995.

(cinq cas sur dix mille) étant tout de même raisonnable, les associations de patients et l'EFPIA ont fini par l'accepter.

Les mesures incitatives. L'exclusivité commerciale, unanimement reconnue comme la mesure incitative la plus efficace (CCE, 1998 : 10), a suscité beaucoup de débats. L'industrie pharmaceutique, par la voix de l'EFPIA et EuropaBio, soutenue par les associations de malades, souhaitait une **exclusivité totale** d'une durée de **dix ans** et couvrant l'indication thérapeutique, y compris lorsqu'il s'agit d'une extension d'indication (nouvelle indication pour une molécule déjà autorisée). Dans ce cas, la Communauté et les États membres doivent s'abstenir d'accorder une AMM à d'autres médicaments, même *différents*, pour cette même indication. À l'exception de la France, tous les États membres souhaitaient que cette exclusivité soit limitée à **six ans** et qu'elle couvre le **couple médicament/indication**, c'est-à-dire qu'elle fasse obstacle uniquement à la mise sur le marché d'un médicament *similaire* dans la même indication thérapeutique (Entretien, Marc Bouillet : AFM). En effet, plusieurs pays craignaient que cette exclusivité crée une situation de monopole contraire à l'intérêt des patients et des systèmes de santé. Cette question avait déjà fait l'objet de débats passionnés aux États-Unis, puisque plusieurs entreprises, notamment biotechnologiques, avaient profité de cette disposition afin de pratiquer des prix extrêmement élevés et générer des profits substantiels. Face à l'opposition des associations d'industriels, en particulier l'ABC (*Association of Biotechnology Companies*) et l'IBO (*Industry Biotechnology Association*), toutes les tentatives d'amendement visant à réduire la durée de cette exclusivité lorsque le médicament s'avérait très rentable avaient échoué (Philippon, 1995). D'autre part, **l'exonération totale ou partielle de la redevance d'enregistrement** au niveau de l'EMA, qui s'élevait en 1998 à 200 000 écus, était elle aussi contestée par la majorité des États membres. Les Ministères des Finances des pays européens, notamment le Ministère britannique, s'inquiétaient des coûts supplémentaires induits par cette disposition (Entretien,

Jérôme Soletti : AIDES). Or, cette mesure était fortement soutenue par les petites entreprises pharmaceutiques, comme l'affirme William Gunnarsson, qui précise qu'elle constitue « une incitation substantielle » pour elles (Pharma Marketletter, 1998a).

Pour convaincre la Commission et les États membres de l'importance de ces mesures incitatives, Annie Wolf fit appel à plusieurs reprises à « ses copines américaines », Marlene Haffner, directrice de l'OOPD, et Abbey Myers, présidente de NORD. Leurs déplacements à Bruxelles ont permis d'expliquer l'impact de ces mesures sur les entreprises pharmaceutiques, notamment en termes de création de petites entreprises innovantes, tout en assurant que les cas de médicaments orphelins très rentables étaient peu fréquents¹³¹. L'EFPIA, Eurordis, Annie Wolf et Nelly Baudrihayé ont joué aussi un rôle important dans ces tractations.

Au final, la Commission décida d'accorder une exclusivité commerciale de dix ans au couple médicament/indication. Toutefois, le texte de la Commission prévoyait la possibilité de ramener cette période à six ans, si à la fin de la cinquième année, les critères de désignation n'étaient plus satisfaits. Par ailleurs, une AMM pour un médicament similaire dans la même indication pouvait être accordée dans l'un des cas suivants : a) le titulaire de l'AMM du médicament initial a donné son consentement au second demandeur ou b) le titulaire de l'AMM du médicament initial n'est pas en mesure de fournir ce médicament en quantité suffisante ou c) le second demandeur peut établir, dans sa demande, que le second médicament, quoique similaire au médicament déjà autorisé, est plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects (JO C 276 du 4.9.1998 : 10). Enfin, la

¹³¹ La Commission estimait le pourcentage des médicaments orphelins « extrêmement rentables » à 1% des désignations (CCE, 1998 : 7). De son côté, Erik Tambuyzer, membre d'EuropaBio estimait que seuls 2% des médicaments orphelins désignés aux États-Unis étaient « extrêmement rentables » (Reuters Health Medical News, 1997). Ces estimations sont pour le moins contestables puisqu'elles rapportent les médicaments dits « extrêmement rentables » à l'ensemble des médicaments désignés dont la majorité sont encore en développement et de ce fait non commercialisés.

Commission laissait au directeur exécutif de l'EMEA le choix des taux d'exonération concernant les droits d'enregistrement.

Après plusieurs mois de concertations, trois avant-projets de propositions discutés et expliqués, notamment au niveau du Comité des spécialités pharmaceutiques et lors de nombreuses réunions publiques dans le cadre de l'intergroupe « Produits pharmaceutiques » du Parlement européen (CCE, 1998 : 6), la proposition de règlement COM(1998)450 final - 98/0240(COD) fut soumise au Parlement et au Conseil en date du 28 juillet 1998.

Ce texte propose de définir un médicament orphelin selon deux critères concurrents : un critère épidémiologique (prévalence inférieure à 5/10 000 cas) et un critère économique (le manque de rentabilité). L'article 4 de la proposition institue le Comité des médicaments orphelins (*Committee for Orphan Medicinal Products* [COMP]) chargé d'examiner les demandes de désignation. Celui-ci se compose d'un membre nommé par chaque État, de trois membres nommés par la Commission en vue de représenter les associations de patients et de trois membres nommés par la Commission sur recommandation de l'EMEA. Les mesures incitatives instituées par la proposition de règlement sont :

- Une procédure d'enregistrement centralisée au niveau de l'EMEA ;
- Une exemption totale ou partielle des droits d'enregistrement ;
- Une assistance à l'élaboration des divers tests et essais à réaliser pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament (assistance à l'élaboration de protocole fournie par l'EMEA) ;
- Une exclusivité commerciale de dix ans accordée au promoteur d'un médicament orphelin dans l'indication pour laquelle il a obtenu l'AMM européenne et qui s'applique à tous les médicaments orphelins quel que soit leur statut vis-à-vis des

règles de protection intellectuelle (molécules brevetables, non brevetables ou dont le brevet est tombé dans le domaine public)¹³² ;

- Un soutien à la recherche sur les maladies rares et les médicaments orphelins dans le cadre des programmes communautaires de recherche.

L'EFPIA s'est dite « globalement satisfaite » de cette résolution, estimant qu'il s'agissait « d'un bon début » (European Report, 1998). Elle a exprimé néanmoins quelques réserves. Premièrement, sur le critère économique, en estimant que les termes utilisés (peut raisonnablement s'attendre ... plus sûr, plus efficace ou cliniquement supérieur sous d'autres aspects) étaient trop vagues et pouvaient prêter à des interprétations subjectives. Deuxièmement, la notion de « bénéfice excessif », sur laquelle se base la Commission pour ouvrir la possibilité d'une réduction de la période d'exclusivité commerciale à six ans est difficile à clarifier, note Juergen Reden, conseiller en R&D à l'EFPIA (Pharma Marketletter, 1998b). Enfin, l'EFPIA estimait que les crédits alloués à l'EMEA pour compenser les exonérations de redevances devraient être plus importants. Pour sa part, EuropaBio considérait cette proposition « comme une contribution utile au développement à la fois de nouveaux médicaments et de petites entreprises au sein de l'UE » (European Report, 1998). Pouvant être encore améliorée sur des points de détails, « elle n'en constitue pas moins un grand pas en avant » estimait encore EuropaBio dans le même document. De son côté,

¹³² L'Article 8 précise :

1. Lorsqu'une autorisation de mise sur le marché est accordée en application du règlement (CEE) n° 2309/93 pour un médicament orphelin, la Communauté et les États membres s'abstiennent, pendant dix ans, d'accepter une autre demande de mise sur le marché, d'accorder une autorisation de mise sur le marché ou de prolonger une autorisation de mise sur le marché existante pour un médicament similaire eu égard à la même indication thérapeutique.
2. La période de dix ans susvisée peut toutefois être ramenée à six ans si, à la fin de la cinquième année, un État membre peut établir que les critères énoncés à l'article 3 ne sont plus satisfaits par le médicament concerné ou que le prix demandé pour ce médicament est tel qu'il permet la réalisation d'un bénéfice excessif.

l'industrie pharmaceutique américaine avait accueilli avec satisfaction cette proposition comme le rapporte Pharma Marketletter :

A spokesman for the Pharmaceutical Research and Manufacturers of America applauded the Commission's proposal overall, and told the Marketletter that it should have a positive impact on orphan drug development in Europe.

It is much better than the original proposal, which was strongly anti-industry in tone and contained virtually no incentives, he said, noting that with the assistance of Marlene Haffner of the US Food and Drug Administration, Abby Meyers of the National Organization for Rare Diseases and others, the proposal has become progressively more neutral and positive from an industry perspective. Clearly, progress is being made, he said (Pharma Marketletter, 1998a).

Les associations de patients ont aussi accueilli la proposition de la Commission favorablement. Eurordis estimait que les principaux points sur lesquels les associations s'étaient battues (critères de désignation, exclusivité commerciale et Comité des médicaments orphelins) ont été pris en compte. Les associations se félicitaient particulièrement du fait que la proposition réserve trois sièges aux représentants des patients, considérant qu'il s'agissait là d'une reconnaissance de leur compétence dans le domaine des maladies rares et des médicaments orphelins. Le COMP devait constituer ainsi le premier comité institutionnel de l'Union européenne dont les représentants des associations de patients sont membres à part entière et participent à la prise de décision à un niveau aussi important et au même titre que les experts nommés par les États membres ou la Commission.

Le 9 mars 1999, le Parlement européen approuva en première lecture la proposition de règlement moyennant une série d'amendements. À cette occasion, la Commission donna son point de vue sur ces amendements en précisant ceux qu'elle pouvait accepter et ceux qui ne pouvaient être retenus. Parmi ces derniers, figurait la proposition de Marie-Paule Kestelijn-Sierens, soutenue par l'industrie pharmaceutique, d'accorder au titulaire d'une AMM d'un

médicament orphelin destiné au traitement d'une maladie dont la prévalence est inférieure à 1/10 000 une prorogation pouvant aller jusqu'à six mois du CCP pour un médicament non orphelin de son choix. Elena Marinucci proposait quant à elle que le détenteur de l'AMM pour un médicament orphelin puisse bénéficier d'une prorogation de la durée du brevet initial d'une période pouvant aller jusqu'à cinq ans s'il s'engage à reverser 75% des bénéfices à un fonds consacré à la recherche sur ces médicaments. Enfin, Pierre Pradier estimait que la période d'exclusivité commerciale devait être ramenée à six ans, si à la fin de la cinquième année, la prévalence de la maladie dépassait le seuil retenu ou que les indications du médicament s'étaient élargies. Ces deux dernières propositions avaient suscité une opposition farouche de la part de l'industrie pharmaceutique (Industrie Pharmaceutique Hebdo, 1999).

Par la suite, la Commission soumit, en date du 16 juin 1999, une nouvelle proposition en apportant deux types de modifications [COM(1999)298 final-98/0240(COD)]. D'abord, elle accepta un certain nombre de nouvelles dispositions dont la majorité visaient soit à supprimer certaines ambiguïtés soit à développer un aspect précis de la proposition initiale. En second lieu, la Commission apporta des modifications mineures à la rédaction et à la présentation du texte. Ainsi, concernant les critères de désignation, la proposition modifiée maintenait les critères épidémiologique et économique, ce dernier étant applicable lorsque la prévalence de l'affection concernée ne satisfaisait pas au critère épidémiologique. La possibilité du recours au critère économique, qui s'appliquait initialement aux seules maladies transmissibles, fut étendue à toutes les affections graves et chroniques. Ces modifications furent introduites pour tenir compte des amendements 3 et 7 du Parlement et des inquiétudes des industriels et des associations de patients. En considération des amendements 19 et 20 du Parlement, la Commission supprima la définition de « médicament similaire » la remplaçant par une disposition requérant que la Commission adopte les définitions de « médicament similaire » et de « supériorité clinique » au moyen d'un règlement d'application et qu'elle adopte

également, en consultation avec les États membres, l'EMA et les parties concernées, des notes explicatives quant à l'application de cet article et du règlement d'application. Selon la Commission, ce choix permettrait d'adapter ces définitions au progrès scientifiques et techniques et de faire appel aux compétences scientifiques appropriées avant l'adoption d'un texte définitif.

Le 27 septembre 1999, le Conseil européen adopta une position commune qui « correspond presque complètement à la proposition modifiée de la Commission »¹³³ (JO C 317 du 4.11.1999 : 4). Le texte passa ensuite, en date du 25 novembre 1999, devant la Commission Environnement et Santé du Parlement européen qui l'adopta en deuxième lecture sans apporter aucun amendement. Le Parlement européen, réuni à Strasbourg le 15 décembre 1999 adopta sans débats, sans discussion et, fait rare, à l'unanimité le projet de règlement européen concernant les médicaments orphelins (Bader, 1999). Ce texte, après avoir été entériné au cours du Conseil des ministres du 16 décembre, fut publié au Journal Officiel des Communautés Européennes (JO L 18/1 du 22.1.2000) sous le titre : Règlement CE 141/2000 concernant les médicaments orphelins. La Commission adopta ensuite le règlement CE 847/2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique » (JO L 103/5 du 27.4.2000).

La première réunion du COMP (*Committee of Orphan Medicinal Products*) fut tenu en avril 2000. Trois représentants des associations de patients furent élus à ce comité : Yan Le Cam (élu aussi vice-président du COMP) et Moisés Abascal Alonso représentants Eurordis, et Alastair Kent pour EAGS. Le comité créa trois groupes de travail. Le groupe Biotechnologie

¹³³ « Dans quelques cas, le Conseil a apporté des précisions rédactionnelles ou des modifications mineures, qui sont toutefois compatibles avec l'orientation générale des amendements du Parlement européen et la proposition modifiée » (JO C 317 du 4.11.1999 : 4).

ayant en charge l'évaluation du « bénéfice notable » apporté par les médicaments orphelins biotechnologiques. Le groupe des experts externes travaillant en relation avec le COMP pour l'évaluation de la prévalence des maladies rares. Le groupe de coordination avec les parties prenantes travaillant avec les représentants des associations de patients, des industriels et de l'EMA (Chemtob-Concé, 2006). Outre sa mission d'évaluation des demandes de désignation orphelines, le COMP joue également un rôle consultatif auprès de la Commission sur les questions relatives à l'élaboration de lignes directrices et de coordination internationale des politiques du médicament orphelin. L'EMA de son côté publie régulièrement les taux d'exonération concernant les des droits d'enregistrement, les redevances post-autorisation, les frais d'inspection pré-autorisation et d'assistance à l'élaboration de protocoles. Ces taux sont calculés de façon à donner la priorité aux PME biopharmaceutiques.

Conclusion

La séquence d'interactions entre l'industrie pharmaceutique, la puissance publique et les associations de patients qui a permis la construction du champ du médicament orphelin en Europe diffère radicalement de celle observée aux États-Unis. En effet, si les entreprises pharmaceutiques ont de prime abord nié l'existence du problème des médicaments orphelins aux États-Unis, en revanche, elles ont en Europe déployé d'énormes ressources politiques pour publiciser ce problème et tenter d'obtenir des incitations équivalentes. En outre, les logiques d'affrontement et de méfiance qui ont caractérisé la relation des associations de patients avec l'industrie pharmaceutique en Europe ont progressivement laissé place à une collaboration étroite qui a joué un rôle majeur dans la construction de ce champ. Comme l'affirme Annie Wolf, le règlement européen concernant les médicaments orphelins est le fruit d'un travail collectif mené par l'industrie, les associations de patients et l'administration française.

Il est bien clair que si aujourd'hui nous avons un règlement sur les médicaments orphelins en marche à l'Agence Européenne du Médicament, c'est grâce aux lobbies. Et mon travail a été effectivement de m'entourer, dès le départ en 1995, des associations de malades concernées et également de l'industrie pharmaceutique et des syndicats français, bien sûr, mais aussi européens de l'industrie pharmaceutique et des biotechnologies. Donc, je crois vraiment que les lobbies sont tout à fait importants et c'est vrai que les associations de malades et l'industrie pharmaceutique sont vraiment nos relais essentiels, et nous devons continuer à travailler ensemble pour faire aboutir ces sujets (SNIP, 2000 : 140-141).

L'analyse des conditions de mise en œuvre de la stratégie politique de l'industrie pharmaceutique en Europe à partir de 1994 met en évidence l'importance de l'ouverture d'une

fenêtre d'opportunité politique (Kingdon, 1984) dans le succès de cette stratégie. En effet, la Présidence française de l'UE (janvier-juin 1995) a constitué une opportunité majeure pour l'industrie pharmaceutique de réaliser son projet visant à créer un environnement institutionnel favorable au développement des médicaments orphelin en Europe. Mais loin de constituer une opportunité spontanée, cette ouverture est le fruit d'un véritable travail institutionnel. Ainsi, s'il est vrai que l'administration française recherchait un problème à proposer à ses partenaires européens, en revanche, rien ne garantissait *a priori* au problème des médicaments orphelins l'accès à l'agenda politique de l'administration française. Comme nous avons pu le montrer, ce problème devait d'abord être construit en tant que problème de santé publique. Ce travail, confié par l'industrie pharmaceutique à Annie Wolf, a nécessité l'utilisation de stratégies discursives permettant l'identification des patients atteints de maladies rares comme les victimes d'un choix social (celui de la marchandisation de la santé) et l'amplification de leur victimisation (Hunt et al., 1994 ; Jasper et Poulsen, 1995 ; Jenness, 1995). Le problème des médicaments orphelins devait aussi être présenté de manière à correspondre aux valeurs politiques et sociales de l'administration et de la société françaises tout en écartant les autres problèmes de santé publique concurrents (Hilgartner et Bosk, 1988). Enfin, la solution proposée, c'est-à-dire celle des incitations, devait aussi cadrer avec ces mêmes valeurs, être techniquement faisable et économiquement viable (Hilgartner et Bosk, 1988). En présentant un bilan très positif des législations américaine et japonaise, basé essentiellement sur des critères quantitatifs, et en minimisant les dérives de ces systèmes, Annie Wolf a réussi à montrer que cette solution satisfaisait à l'ensemble des conditions précitées.

Cette étude de cas met également en relief le rôle de l'entrepreneur institutionnel dans la construction d'un enjeu commun à plusieurs agents autour duquel se structure le champ organisationnel. Cet enjeu commun peut également être conceptualisé dans le cadre de la

théorie de l'acteur-réseau comme le « point de passage obligé » qui permet l'enrôlement de l'ensemble des actants dans un même projet (Callon, 1986). Le cas de la construction du champ du médicament orphelin en Europe met aussi en évidence l'aspect politique du processus de conception des arrangements institutionnels qui forment le support réglementaire, normatif et cognitif des institutions (lois, règlements, normes, représentations partagées, etc.). Le règlement CE 141/2000 est le résultat d'un long processus de négociation et de compromis au cours duquel les différents agents ont mobilisé plusieurs ressources politiques (expertise technique et scientifique, réseau politique et médiatique, etc.) afin d'accroître leurs gains dans ce processus et par conséquent leur pouvoir dans le champ organisationnel.

Le rôle central d'Annie Wolf dans le processus de construction du champ du médicament orphelin en Europe est lié à la position particulièrement favorable qu'elle a réussi à créer et occuper. Cette position doit être conçue comme une position construite qui résulte de l'ensemble des actions qu'Annie Wolf a mené tout au long de son parcours professionnel et personnel. Elle est caractérisée par deux éléments : (1) c'est une position légitime aux yeux de l'ensemble des parties prenantes et (2) elle est centrale dans le champ et à l'intersection de plusieurs sphères institutionnelles.

Une position légitime aux yeux de l'ensemble des parties prenantes (Maguire et al., 2004). La légitimité d'Annie Wolf est le fruit d'un long parcours professionnel et personnel. Son combat pour les droits des femmes au sein du Mouvement Français pour le Planning Familial durant les années 1970 constitue pour les associations de patients une preuve de son engagement pour les causes sociétales. Annie Wolf a aussi démontré sa capacité à comprendre les enjeux économiques auxquels sont confrontées les entreprises pharmaceutiques grâce à ses actions novatrices à la tête du département Médicament au Ministère de la Recherche. Elle fut, à ce titre, la première à exiger que les laboratoires publics s'associent systématiquement aux

industriels dans leurs réponses aux appels d'offres. Pour les professionnels de santé et les chercheurs du secteur public, son statut de pharmacien, de chercheur à l'Inserm (avec une position proche du directeur général), ainsi que les actions qu'elle entreprenait régulièrement en faveur de la recherche publique (organisation de journées de réflexion, de conférences, etc.) témoignent de son souci permanent de valoriser cette recherche. Enfin, aux yeux des instances européennes, Annie Wolf est la voix de la France et sa capacité à prendre des décisions qui engagent toutes les autorités françaises constitue un atout majeur.

(...) j'avais le pouvoir absolu, que je n'ai jamais outrepassé. À chaque fois que j'allais à Bruxelles, j'engageais la France dans une direction et je ne demandais à personne (Entretien, Annie Wolf : Mission des Médicaments Orphelins).

Une position centrale dans le champ et à l'intersection de plusieurs sphères institutionnelles (Castel et Friedberg, 2010). Le poids politique de la France au niveau de l'Europe fait d'elle un pays central capable d'influer sur les politiques de santé européennes. En étant directement rattachée au ministre de la Santé, Annie Wolf a pu bénéficier du pouvoir d'influence de la France et de ses ressources politiques. Mais la position d'Annie Wolf n'est pas le résultat naturel du poste formel qu'elle occupait en tant que directrice de la Mission des Médicaments Orphelins. Elle résulte, d'une part, de sa grande mobilité inter-organisationnelle caractérisée par ses passages successifs du monde associatif, à l'industrie pharmaceutique, à la recherche publique (Inserm), au Ministère de la Recherche, puis au Ministère de la Santé, et d'autre part, de son travail de concertation et de coordination qu'elle avait entrepris dès les premières étapes de ce projet.

Chapitre 6 : Le médicament orphelin comme opportunité stratégique pour l'industrie pharmaceutique

Dans le but d'étudier la relation entre la critique à l'encontre des entreprises et les stratégies qu'elles mettent en œuvre afin d'y faire face et de l'exploiter, nous avons choisi le champ du médicament orphelin comme cas paradigmatique. Celui-ci met en évidence le rôle central de la critique, portée par les associations de patients, dans la création d'opportunités stratégiques nouvelles pour les entreprises pharmaceutiques. Nous avons ainsi analysé, dans les deux chapitres précédents, la manière dont les entreprises pharmaceutiques élaborent un ensemble de réponses stratégiques leur permettant d'influencer les autres constituants de l'environnement institutionnel et de créer les conditions favorables à leurs activités.

Ces réponses stratégiques hors-marchés de l'industrie, ne peuvent affecter les performances globales de l'entreprise que si elles structurent des stratégies concurrentielles permettant d'exploiter les conditions créées sur le marché grâce aux activités politiques de l'industrie. La construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis et en Europe a modifié les conditions concurrentielles sur le marché du médicament appelant les entreprises à élaborer de nouvelles stratégies concurrentielles pour tirer profit des opportunités créées.

Comment les entreprises pharmaceutiques exploitent-elles les conditions du champ du médicament orphelin afin d'améliorer leurs performances économiques ?

Ce dernier chapitre se divise en quatre sections. Après un exposé détaillé de la méthodologie de recherche adoptée (6.1), nous consacrons la deuxième section à l'analyse des médicaments orphelins approuvés aux États-Unis et en Europe en fonction de plusieurs dimensions réglementaires, scientifiques et économiques pour comprendre quels médicaments/entreprises

ont tiré avantage de la construction de ce nouveau champ (6.2). Dans la troisième section, nous analysons les pratiques des entreprises pharmaceutiques leur permettant de transformer des médicaments, par définition, non rentables en véritables blockbusters (6.3). Enfin, nous examinons dans la dernière section les apports qualitatifs de la recherche sur les maladies rares et les médicaments orphelins à l'industrie pharmaceutique pour montrer que les opportunités créées et exploitées ne concernent pas seulement la rentabilité à court terme mais contribuent à l'émergence d'un nouveau paradigme scientifique, organisationnel et stratégique (6.4).

6.1 Méthodologie

La méthodologie de recherche adoptée dans ce chapitre est basée sur trois approches : la conduite d'entretiens individuels semi-directifs, la recherche documentaire et la constitution d'une base de données concernant l'ensemble des médicaments orphelins approuvés en Europe entre 2000 et 2010. Les entretiens ont été menés auprès de cadres de l'industrie pharmaceutique impliqués dans différentes étapes de développement et de mise sur le marché des médicaments orphelins. La recherche documentaire s'est centrée sur les études d'évaluation d'impact des législations américaines et européennes dans le domaine des médicaments orphelins. Quant à la base de données relatives aux médicaments orphelins approuvés en Europe entre 2000 et 2010, elle a été constituée à partir de diverses sources publiques et concerne des aspects réglementaires, scientifiques et économiques liés à ces médicaments et aux entreprises qui les exploitent. L'analyse des données a fait appel à des méthodes qualitatives et quantitatives visant à comprendre la manière dont les entreprises pharmaceutiques exploitent les incitations instituées par les législations américaines et européennes, leurs pratiques dans le domaine des médicaments orphelins et l'apport de la recherche sur les médicaments orphelins et les maladies rares à l'industrie pharmaceutique.

6.1.1 Collecte des données

Quatorze entretiens individuels semi-directifs ont été réalisés entre mars 2009 et janvier 2013 auprès de cadres de l'industrie pharmaceutique impliqués dans différentes étapes de développement et de mise sur le marché des médicaments orphelins. Les personnes interviewées ont été choisies de façon à diversifier les caractéristiques des entreprises représentées et les fonctions impliquées dans le développement et la mise sur le marché des médicaments orphelins (Tableau 19). L'objectif de ces entretiens est de comprendre les décisions des entreprises pharmaceutiques en matière de développement de nouveaux

médicaments orphelins à travers des questions ciblées sur des projets de développement spécifiques.

Tableau 19 : Répartition des personnes interviewées par entreprise et fonction d'appartenance

Critère	Effectif	Pourcentage
Taille		
Grande entreprise	10	71%
PME	4	29%
Spécialisation/Diversification		
Moins de 3 domaines thérapeutiques	6	43%
Plus de 2 domaines thérapeutiques	8	57%
Nationalité de la maison mère		
France	4	29%
États-Unis	4	29%
Royaume-Uni	3	21%
Suisse	2	14%
Japon	1	7%
Fonction		
Direction générale	2	14%
Développement clinique	2	14%
Affaires médicales	4	29%
Affaires réglementaires	4	29%
Marketing	2	14%

La recherche documentaire s'est centrée sur les études d'évaluation d'impact des législations américaines et européennes dans le domaine des médicaments orphelins. Divers aspects réglementaires, scientifiques et économiques relatifs aux médicaments orphelins approuvés et aux entreprises exploitantes ont été examinés dans ces études. Les différentes méthodologies adoptées varient au niveau des approches utilisées (qualitative ou quantitative) mais aussi de la rigueur observée. Comme nous pouvons le constater à partir du Tableau 20, très peu d'études ont été consacrées aux médicaments orphelins approuvés en Europe et plusieurs aspects demeurent encore insuffisamment analysés, voire complètement ignorés. Afin de combler ce manque et comprendre la manière dont les entreprises pharmaceutiques exploitent

les incitations instituées par le règlement CE 141/2000, nous avons choisi d'analyser l'ensemble des médicaments orphelins approuvés en Europe entre 2000 et 2010 en fonction de plusieurs critères réglementaires, scientifiques et économiques.

Tableau 20 : Synthèse des principales études consacrées à l'évaluation de l'impact des législations américaines et européennes dans le domaine des médicaments orphelins

Référence	Période étudiée	Périmètre géographique	Nombre d'indications/médicaments étudiés
Asbury (1991)	1983-1990	États-Unis	42 indications orphelines
Shulman et Manocchia (1997)	1983-1995	États-Unis	102 indications orphelines
Seoane-Vazquez et al. (2008)	1983-2007	États-Unis	239 indications orphelines
Wellman-Labadie et Zhou (2010)	1983-2009	États-Unis	352 indications orphelines
Institute Of Medicine (IOM, 2010)	1983-2009	États-Unis	279 indications orphelines
CSDD (2008)	2000-2008	États-Unis	131 indications orphelines
Alcimed (2004)	2000-2003	Europe	10 médicaments orphelins
Aymé et Hivert (2011)	2000-2010	Europe	63 médicaments orphelins

La base de données relatives aux médicaments orphelins approuvés en Europe entre 2000 et 2010 a été constituée en plusieurs étapes. Afin d'établir la liste des médicaments orphelins en Europe, nous avons retenu uniquement les produits répondant à la définition « stricte » de « médicament orphelin », c'est-à-dire les « produits de santé ayant obtenu une désignation orpheline européenne (établie selon la loi CE 141/2000), suivie d'une autorisation de mise sur le marché européenne et d'une appréciation positive du service médical rendu » (Orphanet ; 2011 : 3). Cette liste a été établie à partir du croisement entre le registre des produits de santé ayant obtenus une désignation orpheline : *Community register of designated Orphan*

Medicinal Products (EC, 2011a) et le registre des produits de santé à usage humain ayant obtenus une autorisation de mise sur le marché européenne : *Community register of medicinal products for human use* (EC, 2011b). Elle comporte **58 médicaments orphelins** ayant obtenu une désignation orpheline et une AMM européennes depuis l'entrée en vigueur du règlement CE 141/2000 et sa mise en œuvre effective en avril 2000 jusqu'au 31 décembre 2010¹³⁴ (Annexe 7).

Pour chaque médicament orphelin de cette liste, nous avons établi le nombre de désignations orphelines correspondantes grâce à une requête effectuée sur le registre communautaire des désignations orphelines (EC, 2011a). Les désignations retirées ou postérieures au 31 décembre 2010 n'ont pas été comptabilisées. Pour chaque désignation orpheline, nous avons ensuite examiné le résumé public de désignation (*Public summary of opinion on orphan designation*) publié par le COMP afin d'établir :

- la date d'obtention de la désignation ;
- l'indication pour laquelle la désignation a été accordée ;
- la prévalence en Europe de la maladie correspondante au moment de la désignation.

Ensuite, nous avons analysé pour chaque médicament le rapport européen public d'évaluation (*European Public Assessment Report [EPAR]*)¹³⁵ publié par le comité d'évaluation des produits de santé à usage humain (*Committee for Medicinal Products for Human Use [CHMP]*) afin de déterminer :

- le code ATC¹³⁶ du médicament ;

¹³⁴ Nous avons exclu les produits dont la désignation orpheline ou l'AMM européennes ont été retirées avant le 31 décembre 2010 sur demande du titulaire de l'AMM ou pour des raisons de sécurité (5 produits).

¹³⁵ Document publié par l'EMA qui résume l'ensemble des données scientifiques sur lesquelles s'est basé le CHMP dans son travail d'évaluation (taille comprise entre 50 et 150 pages environs).

¹³⁶ Classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique des médicaments établie par l'OMS (voir plus loin).

- sa technologie de production (biotechnologie ou technologies conventionnelles) ;
- la (les) indication(s) approuvée(s) ;
- la date d'autorisation pour chaque indication ;
- si la molécule a déjà été approuvée en dehors de l'UE dans la même indication orpheline ;
- si la molécule a déjà été approuvée en dehors de l'UE dans une indication non-orpheline ;
- si la molécule a déjà été utilisée à l'intérieur de l'UE dans la même indication orpheline sans être approuvée ;
- si le promoteur du médicament a bénéficié de l'assistance à l'élaboration de protocoles et le cas échéant à quelle(s) étape(s) du développement du produit¹³⁷.

Nous avons par la suite recherché pour chaque médicament l'existence d'une désignation orpheline aux États-Unis et le cas échéant si cette désignation avait été approuvée. Ce travail a été réalisé grâce à une requête effectuée sur la base de données des désignations orphelines de la FDA : *Orphan Drug Product Designation Database* (FDA, 2011a). Les désignations retirées ou postérieures au 31 décembre 2010 n'ont pas été comptabilisées. Nous n'avons retenu que les médicaments commercialisés par la même entreprise aux États-Unis et en Europe, soit sous le même nom commercial (e.g. le dasatinib commercialisé sous le nom Sprycel[®] aux États-Unis et en Europe par BMS) soit sous deux noms commerciaux différents (e.g. l'imatinib mesilate commercialisé sous les noms Gleevec[®] aux États-Unis et Glivec[®] en Europe par Novartis) ou commercialisés par deux entreprises différentes dans le cadre d'un contrat de co-marketing, soit sous le même nom commercial (e.g. la nitisinone commercialisée sous le nom Orfadin[®] aux États-Unis par RDT et en Europe par Sobi) soit

¹³⁷ Pour des raisons de disponibilité des données, nous n'avons pu déterminer ces quatre derniers critères que pour la première indication approuvée pour chaque médicament (58 indications sur un total de 70 indications, taille de l'échantillon : 82,85%).

sous deux noms commerciaux différents (e.g. l'ambrisentan commercialisé sous le nom Volibris® en Europe par GSK et sous le nom Letairis® aux États-Unis par Gilead). Les noms commerciaux et les entreprises exploitantes aux États-Unis ont été déterminés grâce à une requête effectuée sur la base de données des médicaments autorisés aux États-Unis : *Drugs@fda* (FDA, 2011b).

Les données économiques sur le chiffre d'affaires réalisé par chaque médicament orphelin pour l'année 2010 ont été puisées à même les rapports annuels 2010 des entreprises exploitantes. Les nationalités de ces entreprises (localisation du siège social de la société mère) ainsi que leurs revenus mondiaux pour l'année 2010 ont été obtenus à partir du site d'information économique sur l'industrie pharmaceutique EvaluatePharma.

6.1.2 Analyse des données

Dans une première phase d'analyse des données, nous avons voulu évaluer l'impact global des législations américaines et européennes dans le domaine des médicaments orphelins sur l'engagement des entreprises pharmaceutiques à développer et à mettre sur le marché de nouveaux produits destinés au traitement des maladies rares. Nous avons à cet effet mesuré l'évolution du nombre de produits désignés et d'indications approuvées depuis l'entrée en vigueur de l'ODA et du règlement CE 141/2000 jusqu'en 2010. Dans un deuxième temps, nous avons recherché l'existence de catégories spécifiques de médicaments orphelins bénéficiant d'investissements plus importants de la part de l'industrie pharmaceutique. Pour cela, nous avons examiné la répartition des indications approuvées en fonction de trois critères susceptibles d'influencer les décisions des entreprises pharmaceutiques de poursuivre ou non le développement d'un médicament dans une indication orpheline donnée : le domaine thérapeutique visé, la prévalence de la maladie rare ciblée et la classe pharmaco-thérapeutique

du médicament en développement¹³⁸. Nous avons ensuite tenté d'apprécier le caractère innovant des médicaments orphelins approuvés en Europe selon des critères d'innovation plus stricts que ceux retenus dans les études antérieures. Puis, nous nous sommes intéressé aux entreprises exploitantes afin d'identifier l'existence de profils-types en fonction de certaines caractéristiques économiques et organisationnelles (nationalité de la société mère, taille, spécialisation/diversification). À la fin de cette étude, nous nous sommes intéressé aux revenus générés par les médicaments orphelins en Europe dans le but d'identifier les déterminants de leur succès commercial. L'analyse statistique a ainsi porté sur quatre variables : la taille de l'entreprise exploitante, la commercialisation du médicament aux États-Unis, le nombre d'indications approuvées et la technologie de production.

Ensuite, nous avons centré notre attention sur les tactiques mises en œuvre par les entreprises pharmaceutiques afin d'exploiter au mieux les incitations accordées par les différentes législations mises en place notamment aux États-Unis, au Japon et en Europe. Cinq tactiques ont ainsi pu être identifiées grâce à l'analyse documentaire et aux entretiens menés auprès des cadres de l'industrie pharmaceutique : pratiquer des niveaux de prix très élevés, développer des médicaments pour les maladies rares à forte incidence, multiplier le nombre d'indications pour un même médicament, recycler de vieilles molécules et inciter à la prescription hors-indications approuvées.

Enfin, nous avons exploré l'impact qualitatif de la recherche sur les médicaments orphelins et les maladies rares sur la performance globale de l'industrie pharmaceutique. À travers l'analyse de l'émergence d'un nouveau paradigme scientifique et organisationnel au niveau de la R&D pharmaceutique mondiale, nous avons tenté d'identifier la relation entre ce phénomène et le développement de la recherche sur les médicaments orphelins et les maladies

¹³⁸ Critères identifiés à partir de la revue de littérature et des entretiens menés auprès des cadres de l'industrie pharmaceutique.

rare grâce aux mesures incitatives adoptées par les trois pays leaders de l'industrie pharmaceutique dans le monde. D'autre part, l'étude historique de l'évolution du secteur des biotechnologies montre le rôle majeur joué par les différents régimes d'incitation pour les médicaments orphelins dans l'essor de ce secteur d'abord aux États-Unis puis au Japon et en Europe. L'essor de ce secteur contribue grandement au renouvellement de l'industrie pharmaceutique et au maintien de ses performances économiques exceptionnelles.

6.2 De l'esprit des lois à leur mise en application : l'exploitation des mesures incitatives par les entreprises pharmaceutiques

L'évaluation des législations américaines et européennes dans le domaine des médicaments orphelins a souvent fait appel à des critères généraux, se limitant ainsi à l'analyse de certains aspects réglementaires, scientifiques ou économiques relatifs aux médicaments approuvés et aux entreprises exploitantes. Or, seule une analyse rigoureuse et approfondie de l'ensemble de ces aspects permet de saisir la manière dont les entreprises pharmaceutiques exploitent sélectivement les différentes mesures incitatives afin de développer des produits très rentables leur permettant de maintenir leurs performances économiques exceptionnelles. C'est à cette analyse que nous consacrons la section suivante.

6.2.1 Un engagement croissant mais ciblé de l'industrie pharmaceutique

Le nombre de désignations orphelines accordées et d'indications approuvées constituent incontestablement les deux indicateurs les plus utilisés afin de mesurer le degré d'engagement des entreprises pharmaceutiques dans le développement de nouveaux médicaments orphelins (Haffner, 1991, 2001 ; Asbury, 1991 ; Alcimed, 2004 ; Haffner et al., 2002 ; COMP, 2010 ; IOM, 2010 ; Karst, 2011). Dans le cas des États-Unis, ce nombre a connu une augmentation très significative depuis l'adoption de l'ODA (Tableau 21). En effet, le nombre de dossiers soumis annuellement à l'OOPD pour l'obtention de la désignation « médicament orphelin » a connu une augmentation substantielle au fil des années passant d'une moyenne de 75,5 dossiers par an durant les dix premières années (1983-1992) à 93,3 puis à 208,1 dossiers par an sur les périodes 1993-2002 et 2003-2010 respectivement. Le nombre d'avis favorables, c'est-à-dire de désignations orphelines accordées après études de ces dossiers a aussi augmenté depuis 1983, passant d'une moyenne annuelle de 55,2 à 63,2 puis à 140,5 désignations sur les périodes 1983-1992, 1993-2002 et 2003-2010 respectivement. Le nombre d'indications

orphelines approuvées a aussi connu une progression positive depuis 1983. Sur les périodes 1983-1992, 1993-2002 et 2003-2010 le nombre moyen d'indications orphelines approuvées annuellement a été de 8,6 puis de 15,2 et 16,1 respectivement. D'après l'analyse de l'IOM (2010 : 299), **279 médicaments orphelins différents ont été approuvés par la FDA entre 1983 et 2009 ayant un total de 347 indications.**

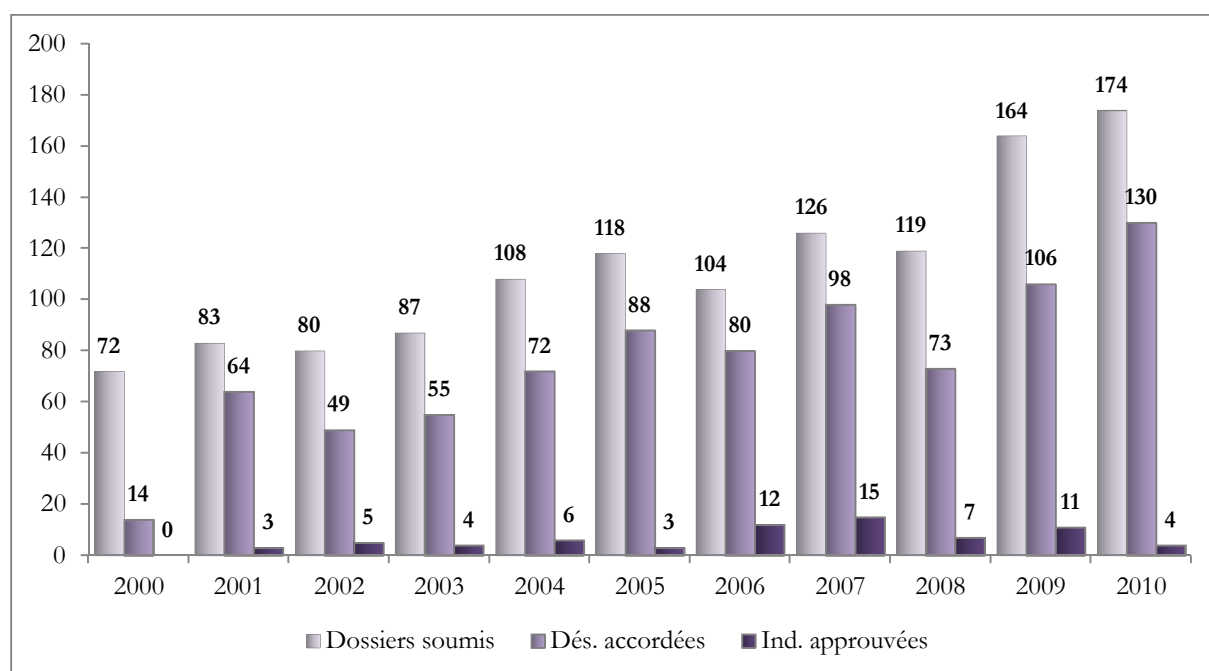
Tableau 21 : Nombre de demandes de désignation orpheline soumises, de désignations accordées et d'indications approuvées par la FDA (1983-2010)

Années	Dossiers	Désignations	Indications
1983	16	1	2
1984	48	41	3
1985	71	48	6
1986	58	32	6
1987	91	58	9
1988	88	73	10
1989	91	76	12
1990	131	88	12
1991	84	79	12
1992	77	56	14
Moy.	75,5	55,2	8,6
1993	72	62	13
1994	82	58	11
1995	73	55	12
1996	77	57	25
1997	72	51	18
1998	125	68	20
1999	94	74	20
2000	88	69	13
2001	129	76	6
2002	121	62	14
Moy.	93,3	63,2	15,2
2003	168	95	12
2004	174	130	14
2005	175	122	20
2006	190	141	22
2007	200	119	15
2008	185	165	15
2009	250	160	17
2010	323	192	14
Moy.	208,1	140,5	16,1
Total	3 353	2 308	367

Source : adapté de Karst (2011)

Le règlement CE 141/2000 a lui aussi eu un impact positif sur l'engagement des entreprises pharmaceutiques à développer des médicaments orphelins en Europe (Figure 3). En effet, le nombre de demandes de désignations orphelines soumises au COMP a connu une progression importante passant de 83 demandes en 2001 (première année pleine) à 174 demandes en 2010. Le nombre d'avis positifs pour ces demandes a aussi progressé passant de 64 en 2001 à 130 en 2010. Le nombre d'indications orphelines approuvées a connu quant à lui une progression irrégulière en moyenne annuelle. Néanmoins, deux tendances se dégagent sur les périodes 2001-2005 et 2006-2010. Ainsi, sur les cinq premières années ayant suivi l'entrée en vigueur du règlement européen, la moyenne annuelle des indications orphelines approuvées était de 4,2. Cette moyenne est passée à 9,8 sur la période 2006-2010 avec un maximum de 15 indications approuvées en 2007. **58 médicaments orphelins différents ont été approuvés par l'EMA entre 2001 et 2010 ayant un total de 70 indications.**

Figure 3 : Nombre de demandes de désignation orpheline soumises, de désignations accordées et d'indications approuvées par l'EMA (2000-2010)



Source : Dossiers soumis et Désignations accordées (EMA, 2010). Indications approuvées (analyse personnelle)

Le nombre d'indications orphelines approuvées en Europe reste cependant faible comparé à celui des indications orphelines approuvées aux États-Unis (Tableau 22). Malgré un système d'incitations qui se veut plus attractif que celui institué par l'ODA, notamment en termes d'exclusivité commerciale, l'UE peine encore à rattraper son retard dans le domaine des médicaments orphelins. Cette situation s'explique par la combinaison de plusieurs facteurs favorables aux États-Unis :

- Une plus grande compétitivité dans le domaine de l'innovation pharmaceutique grâce à de multiples avantages compétitifs nationaux¹³⁹ : importants investissements publics dans la R&D biomédicale, excellence des centres d'enseignement et de recherche, étroite collaboration entre la recherche publique et privée, présence de clusters spécialisés et de sociétés de capital risque dédiées à l'accompagnement des start-ups biopharmaceutiques, etc. ;
- Un effet d'apprentissage inter-organisationnel plus important qui résulte d'une plus longue tradition de coopération entre les acteurs du champ du médicament orphelin (entreprises, centres de recherche publics, agences réglementaires, associations de patients) grâce à l'antériorité de l'ODA (près de 17 ans par rapport au règlement européen) ;
- Un marché plus attractif du fait de la libéralisation des prix des médicaments aux États-Unis par rapport au marché européen où les États membres demeurent compétents en matière de fixation des prix et d'admission au remboursement avec comme conséquence des disparités intracommunautaires importantes au niveau des prix et de l'accès aux médicaments orphelins (Alcimed, 2004).

¹³⁹ Plusieurs rapports officiels parlent d'*innovation gap* entre les États-Unis et l'Europe et de « paradoxe européen » pour qualifier la faible productivité de l'industrie pharmaceutique européenne malgré l'excellence de sa recherche fondamentale (Heemstra et al., 2008b, 2009).

Tableau 22 : Comparatif du nombre d'indications orphelines approuvées aux USA et en Europe (2001-2010)

	2001-2005		2006-2010		2001-2010	
	États-Unis	Europe	États-Unis	Europe	États-Unis	Europe
Nombre d'indications	66	21	83	49	149	70
Moyenne annuelle	13,2	4,2	16,6	9,8	14,9	7

Le nombre croissant de désignations accordées et d'indications approuvées témoigne de l'intérêt de plus en plus important des entreprises pharmaceutiques pour le marché des médicaments orphelins. Toutefois, derrière l'engagement apparent des entreprises pharmaceutiques à rendre disponibles des traitements contre un grand nombre de maladies rares, se cache un intérêt ciblé pour des catégories restreintes de médicaments orphelins offrant des avantages économiques supérieurs en comparaison aux autres. Cet intérêt ciblé des entreprises pharmaceutiques a déjà été souligné dans plusieurs publications mais n'a jamais été étayé par une analyse poussée et systématique de l'ensemble des médicaments approuvés. Plusieurs facteurs ont ainsi été proposés afin d'expliquer l'engagement de l'industrie pharmaceutique à développer certaines catégories de médicaments orphelins au détriment d'autres. Nous allons, dans ce qui suit, évaluer trois facteurs liés d'une part à la maladie rare ciblée (domaine thérapeutique et prévalence) et d'autre part au médicament orphelin en développement (classe pharmaco-thérapeutique).

Domaine thérapeutique.

L'attractivité des différents domaines thérapeutiques pour les promoteurs des médicaments orphelins présente des disparités flagrantes que ce soit aux États-Unis ou en Europe. En effet, le domaine de la cancérologie (cancers rares) concentre à lui seul 28% des médicaments orphelins approuvés aux États-Unis. Il se place ainsi loin devant celui des maladies

infectieuses diverses (y compris le SIDA et ses infections opportunistes) qui regroupe 15% des médicaments approuvés. La neurologie et les déficits enzymatiques représentent respectivement 11% et 10% des médicaments approuvés. Plusieurs autres domaines thérapeutiques se partagent les 36% restants (IOM, 2010 : 300).

Pour mieux comprendre ces disparités, nous avons procédé à une analyse plus fine de la répartition des indications orphelines approuvées en Europe par domaine thérapeutique (Annexe 8). Nous constatons ainsi que les 70 indications orphelines approuvées se destinent au traitement de 53 maladies et conditions rares¹⁴⁰. Nous observons aussi que les entreprises pharmaceutiques concentrent leurs efforts de R&D sur un nombre restreint de domaines thérapeutiques. En effet, avec 31 indications (44% des indications approuvées), la **cancérologie** domine largement les autres domaines thérapeutiques. Les cancers rares (leucémies, myélome multiple, carcinome rénal, etc.) ont ainsi attiré des financements importants qui ont permis le développement et la commercialisation de plusieurs médicaments. Ces maladies ont tiré profit des avancées réalisées dans le traitement des cancers communs grâce à des investissements croissants de la part de l'industrie pharmaceutique et des centres de recherche publics destinés à faire face à l'augmentation rapide de l'incidence du cancer dans les pays développés. En retour, les recherches sur les cancers rares ont été à l'origine de progrès majeurs dans la compréhension de certains mécanismes tumoraux à l'œuvre dans des cancers très répandus. Ces progrès ont permis aux entreprises pharmaceutiques de développer de nouveaux traitements contre ces cancers soit par extension d'indication à partir des médicaments orphelins déjà approuvés soit par des modifications mineures sur ces médicaments (voir plus loin).

¹⁴⁰ Parmi les conditions rares, on peut citer l'exemple de l'extravasation d'anthracycline. Il s'agit d'un accident pouvant survenir lors de l'administration d'une chimiothérapie (groupe des anthracyclines) : le médicament est injecté en-dehors de la veine dans les tissus environnants provoquant de graves lésions tissulaires. Dans ce cas, des médicaments peuvent être utilisés comme antidotes (e.g. le dexrazoxane : Savene[®]).

Le deuxième domaine thérapeutique le plus représenté est celui des **déficits enzymatiques** avec 13 indications (19% des indications approuvées). L'identification relativement facile des cibles thérapeutiques (c'est-à-dire des enzymes déficitaires) et la possibilité soit de synthétiser une enzyme de substitution par les techniques de l'ADN recombinant (voir plus loin) soit d'administrer des médicaments capables de neutraliser les substances toxiques qui s'accumulent dans les tissus (e.g. le Cystadane[®] dans l'homocystinurie) ont encouragé certaines entreprises pharmaceutiques à se spécialiser dans ces maladies profitant de l'effet d'expérience pour mettre au point et produire plusieurs médicaments.

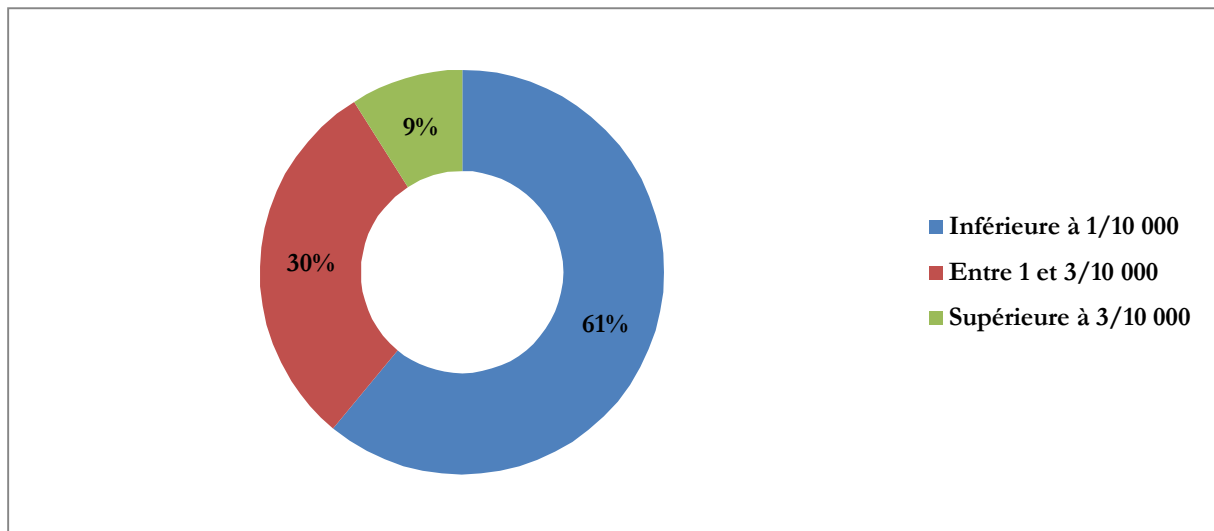
Les **indications cardiovasculaires** constituent le troisième domaine thérapeutique le plus représenté avec 6 indications (9% des indications approuvées). L'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) bénéficie à elle seule de 4 traitements (c'est la maladie rare qui bénéficie du plus grand nombre de médicaments orphelins en Europe). Le niveau de prix très élevé du premier médicament autorisé contre l'HTAP (Tracleer[®] : Actelion) et son succès commercial semblent avoir motivé d'autres entreprises pharmaceutiques à développer de nouvelles alternatives thérapeutiques. En effet, les prix des nouveaux médicaments s'alignent généralement sur celui du premier traitement disponible même en cas d'absence d'amélioration du service médical rendu (Even et Debré, 2012). En outre, l'augmentation de la prévalence de l'HTAP médicamenteuse (consécutive à la prise de l'Isoméride[®] et du Mediator[®]) a considérablement augmenté les ventes de ces médicaments.

Prévalence de la maladie rare ciblée.

D'après les résultats d'Heemstra et ses co-auteurs (2008a), les maladies rares "fréquentes" (i.e. prévalence supérieure à 1/10 000) ont plus de chances de bénéficier d'un traitement comparativement aux maladies "très rares" ou "rarissimes" (i.e. prévalence inférieure à 1/10 000). Cependant, notre analyse infirme ces résultats. En effet, la répartition des

indications orphelines approuvées en Europe montre que 61% des indications concernent des maladies rares dont la prévalence est inférieure à 1/10 000 alors que 39% des indications concernent des maladies dont la prévalence est supérieure à 1/10 000 (Figure 4).

Figure 4 : Répartition des indications orphelines en Europe par prévalence de la maladie rare correspondante



La probabilité pour une maladie rare de bénéficier d'un médicament orphelin ne semble donc pas liée à sa prévalence, ce qui signifie que les entreprises pharmaceutiques poursuivent le développement des médicaments orphelins indépendamment du caractère "fréquent" ou "rarissime" des maladies ciblées. Malgré les nombreuses difficultés pratiques rencontrées dans le développement des médicaments destinés au traitement des maladies "très rares" (absence d'animaux modèles de la maladie humaine, dispersion géographique des patients, variété des expressions phénotypiques et cliniques de la maladie, faible significativité statistique des critères retenus dans les études cliniques [Joppi et al., 2006, 2009 ; Heemstra et al., 2009]), il semble, comme le soulignent Aymé et Hivert, que le potentiel thérapeutique d'un produit et l'existence d'un réel besoin médical non satisfait l'emportent sur les considérations liées à prévalence de la maladie rare.

Therefore, although a “higher” prevalence could lead to an increased awareness of a disease and could facilitate some aspects of research such as clinical research, there is no clear correlation between the level of prevalence and the submission of an orphan designation, which means that industry is willing to develop products for diseases with a very low prevalence, providing that there is a real medical need and a good potential product (Aymé et Hivert, 2011: 46).

Grâce aux données de l’EMA (2010), nous pouvons calculer le taux de succès dans le développement des médicaments orphelins sur la période 2000-2010, c’est-à-dire le nombre d’indications approuvées (70) sur le nombre de désignations accordées (724), soit **9,67%**. Comme nous pouvons le constater à partir du Tableau 23, ce taux diffère en fonction de la prévalence de la maladie : il est plus important pour les maladies “très rares” (16,67%) comparativement aux maladies rares “fréquentes” (5,79%).

Tableau 23 : Taux de succès dans le développement des médicaments orphelins en Europe par prévalence de la maladie rare correspondante

Prévalence (Cas/10 000)	Désignations	Indications	Taux de succès
Entre 1 et 5	466	27	5,79%
Entre 1 et 3	385	21	5,45%
Entre 3 et 5	81	6	7,41%
Inférieure à 1	258	43	16,67%
Total	724	70	9,67%

Profitant du faible niveau d’exigence requis par l’EMA dans l’évaluation des demandes d’AMM des médicaments destinés au traitement de maladies “très rares”, les entreprises pharmaceutiques ont réussi à faire approuver plusieurs médicaments sans effectuer l’ensemble des essais nécessaires à la démonstration de leur qualité, sécurité et efficacité dans les conditions strictes des Bonnes Pratiques Cliniques (BPC). En effet, les demandes d’AMM de ces médicaments ont souvent été approuvées malgré le manque d’études de sécurité

préclinique et de la relation dose effet, d'études contrôlées et randomisées avec un comparateur actif, d'essais multicentriques de phase III avec un nombre approprié de patients, d'une exposition suffisante au traitement et de preuves acceptables du bénéfice clinique apporté (Joppi et al., 2006). Les dossiers déposés auprès de la FDA pour les médicaments orphelins destinés au traitement des maladies rares à très faible prévalence souffrent eux aussi des mêmes faiblesses. La FDA adopte la même approche que l'EMA dans son évaluation de ces dossiers en exigeant des niveaux de qualité, de sécurité et d'efficacité moins élevés que pour les autres médicaments orphelins (Pariser, 2010).

Classe pharmaco-thérapeutique.

La classe pharmaco-thérapeutique d'un médicament est déterminée par le système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique (ATC) élaboré par de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS). L'étude réalisée par l'EMA (2010) avait montré que les médicaments orphelins approuvés en Europe entre 2000 et 2010 se répartissaient d'une manière très inégale entre les différentes classes anatomiques¹⁴¹ que comporte le système de classification ATC. Mais aucune hypothèse concernant cette répartition n'a été avancée. En outre, cette étude est restée au premier niveau de la classification. Nous avons donc décidé d'analyser la répartition des médicaments orphelins approuvés en Europe en sous-classes thérapeutiques, pharmacologiques et chimiques afin d'observer l'existence (ou non) d'un intérêt spécifique de l'industrie pharmaceutique pour certaines sous-classes.

Comme nous pouvons l'observer à partir de l'Annexe 10, les disparités les plus intéressantes se trouvent au niveau des sous-classes chimiques. Ainsi les sous-classes des « enzymes » et des « inhibiteurs des protéines kinases » totalisent respectivement 7 et 6 médicaments

¹⁴¹ La classification ATC comporte cinq niveaux : classe anatomique ; sous-classe thérapeutique ; sous-classe pharmacologique ; sous-classe chimique ; substance active.

orphelins. La sous-classe des enzymes regroupe des médicaments produits par les techniques de l'ADN recombinant et utilisés dans le traitement des déficits enzymatiques au cours des maladies lysosomales (maladies de Fabry, Gaucher, Pompe et les mucopolysaccharidoses de type I, II et VI). Trois entreprises de biotechnologies se partagent ce marché très spécifique et fermé : Genzyme (Fabrazyme[®], Aldurazyme[®], Myozyme[®]), Shire (Replagal[®], Elaprase[®], Vpriv[®]) et BioMarin (Naglazyme[®]). La sous classe des inhibiteurs des protéines kinases regroupe des médicaments utilisés dans le traitement de plusieurs cancers rares et commercialisés par 4 géants de l'industrie pharmaceutique qui se partagent ce marché très lucratif : Novartis (Glivec[®], Tasigna[®], Afinitor[®]), Bayer (Nexavar[®]), Bristol-Myers Squibb (Sprycel[®]) et Pfizer (Torisel[®]). L'une des raisons qui expliquent l'attrait des entreprises pharmaceutiques pour ces deux sous-classes chimiques réside dans le succès commercial des chefs de file, à savoir l'imatinib mesilate (Glivec[®] : Novartis) pour les inhibiteurs des protéines kinases et l'αglucosidase (Ceredase[®] : Genzyme) pour les enzymes, qui a permis aux médicaments similaires (*follow-ons*)¹⁴² de bénéficier d'une bonne notoriété et d'un niveau de prix au moins comparable à celui des chefs de file.

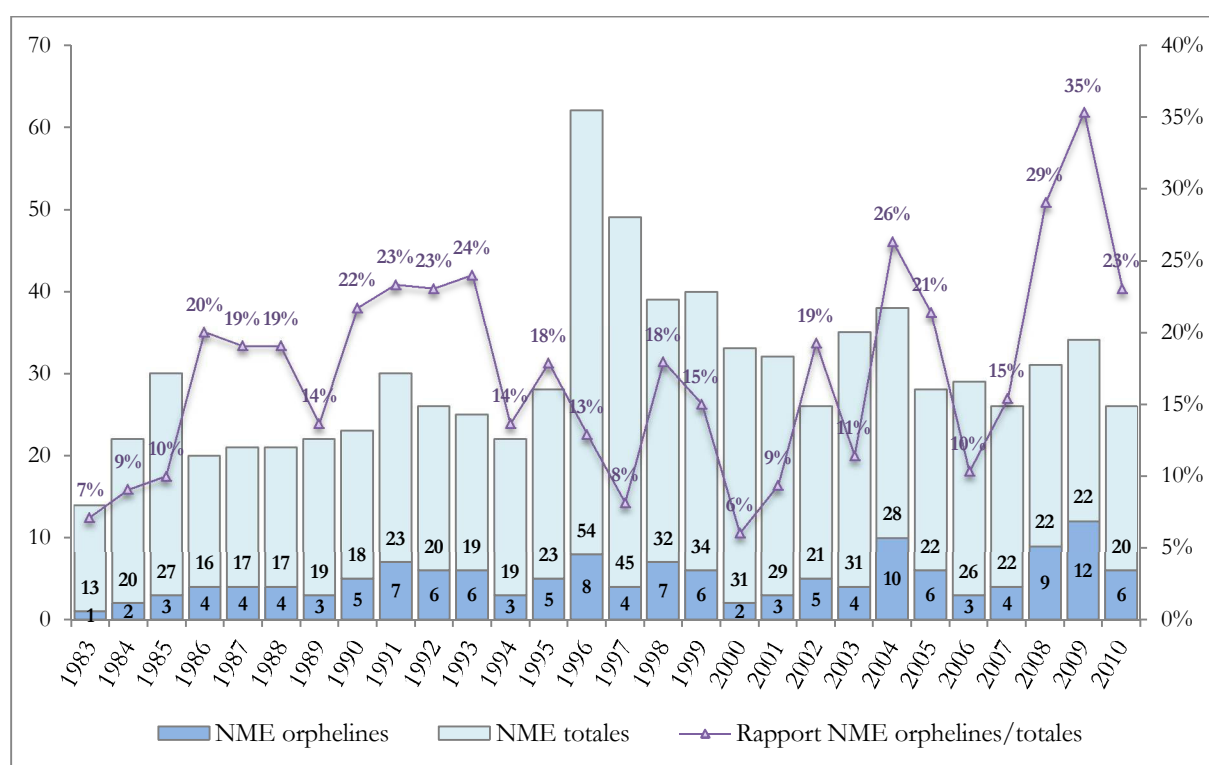
6.2.2 Des médicaments orphelins majoritairement peu innovants

Le critère d'évaluation principal du caractère innovant d'un produit pharmaceutique aux États-Unis est sa désignation par la FDA en tant que *New Molecular Entity* (NME), c'est-à-dire en tant que principe actif n'ayant jamais été approuvé auparavant aux États-Unis sous quelque forme pharmaceutique que ce soit. Sur la base de statut, Seoane-Vazquez et ses coauteurs (2008) ont estimé que 48% des médicaments orphelins approuvés par la FDA entre 1983 et 2007 sont des molécules innovantes. Ce statut permet aussi d'évaluer l'apport de la

¹⁴² Molécules appartenant à une classe thérapeutique existante, ayant une structure chimique, un mode d'action pharmacologique, un profil d'effets indésirables et des indications thérapeutiques très proches (Furberg et al., 1999 : 1202).

recherche sur les médicaments orphelins en termes de produits innovants par rapport à l'ensemble des nouveaux médicaments approuvés. Comme nous pouvons le constater sur la Figure 5, le pourcentage de NME approuvées avec une première indication orpheline par rapport au total des NME approuvées est passé de 14,91% sur la période (1983-1992) à 21,61% sur la période (2002-2010)¹⁴³.

Figure 5 : Évolution du nombre de NME orphelines par rapport au nombre de NME totales aux États-Unis (1983-2010)



Source : Nombre NME orphelines : 1983-2007 (Seoane-Vazquez et al., 2008), 2008-2010 (FDA, 2012a,b,c).
 Nombre NME totales : 1983-1998 (FDA, 2011c), 1999-2010 (EvaluatePharma, 2011a)

Cependant, l'utilisation du statut de NME comme critère de mesure de la nouveauté d'un médicament est de plus en plus contestée (Cockburn, 2007). En effet, certains médicaments utilisés et approuvés depuis plusieurs années en dehors des États-Unis se voient attribuer ce statut. Il en va de même pour certaines molécules qui ne présentent qu'une variation mineure

¹⁴³ D'après Coté et ses co-auteurs (2010), ce pourcentage est passé de 17% sur la période (1984-1988) à 31% sur la période (2004-2008). Cependant, leurs calculs ne tiennent pas compte des produits biologiques.

de structure par rapport aux chefs de file de classes thérapeutiques déjà connues. Se basant sur l'analyse des dossiers de demande d'autorisation de commercialisation publiés par la FDA concernant 81 médicaments orphelins approuvés entre 2000 et 2009, l'IOM avait mis en évidence que seuls 34% de ces médicaments pouvaient être considérés comme réellement nouveaux, c'est-à-dire comme étant chefs de file d'une nouvelle classe thérapeutique jamais approuvée auparavant dans le monde. Toujours selon ce rapport, 36% des médicaments étudiés étaient des dérivés appartenant à la même classe thérapeutique qu'un produit déjà approuvé ou en constituaient une nouvelle formulation (nouvelle voie d'administration, nouveau dosage, etc.). Enfin, 30% des médicaments étudiés étaient déjà disponibles aux États-Unis ou ailleurs dans le monde soit dans la même indication orpheline soit dans d'autres indications non-orphelines (IOM, 2010 : 302).

Le caractère innovant des médicaments orphelins en Europe a fait l'objet de très peu d'analyses dans les recherches antérieures. S'appuyant sur les notions de Service Médical Rendu (SMR)¹⁴⁴ et d'Amélioration de Service Médical Rendu (ASMR)¹⁴⁵ propres au système français d'évaluation médico-économique des médicaments, l'AFM avait estimé que les médicaments orphelins étaient « à la pointe du progrès thérapeutique » (2010 : 5). En compilant les données publiées par la Commission de la transparence (CT) de la Haute

¹⁴⁴ Le niveau de SMR attribué permet d'évaluer si le médicament a suffisamment d'intérêt clinique pour être pris en charge par la solidarité nationale. Il prend en compte la gravité de l'affection, l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique et son intérêt pour la santé publique. Cinq niveaux de SMR sont ainsi définis : Majeur, Important, Modéré, Faible et Insuffisant.

¹⁴⁵ Correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux autres médicaments de la même classe.

- AMSR I : Progrès thérapeutique majeur ;
- ASMR II : Amélioration importante ;
- AMSR III : Amélioration modeste en termes d'efficacité et/ou de réduction des effets indésirables ;
- ASMR IV : Amélioration mineure en termes d'efficacité et/ou d'utilité (commodité d'emploi, moindre risque d'interaction, etc.) ;
- AMSR V : Absence d'amélioration avec avis favorable au remboursement.

Autorité de Santé (HAS), l'AFM mettait en évidence que 95% des indications orphelines approuvées entre 2001 et 2009 avaient un niveau de SMR « important » et que 52 % avaient une ASMR de niveau I ou II. Toujours selon l'AFM, les médicaments orphelins représentent, sur cette même période, 27% des médicaments ayant eu une ASMR de niveau I et 29% des médicaments ayant eu une ASMR de niveau II alors qu'ils ne constituent que 18% des médicaments évalués par la CT (Tableau 24).

Tableau 24 : Comparatif des niveaux d'ASMR des médicaments orphelins et non-orphelins

ASMR	Total médicaments évalués	Répartition total médicaments	Répartition médicaments orphelins	Part médicaments non-orphelins	Part médicaments orphelins
ASMR I	37	9%	14%	73%	27%
ASMR II	94	23%	38%	71%	29%
ASMR III	141	35%	23%	89%	11%
ASMR IV	129	32%	25%	76%	14%
Total	401	100%	100%	82%	18%

Source : AFM, 2010

Toutefois, le système français d'évaluation médico-économique est très critiqué (e.g. Even et Debré, 2012) et il s'avère peu pertinent dans le cas des médicaments orphelins puisqu'il n'y a, dans la majorité des cas, aucune alternative thérapeutique disponible (pas de comparateur pour la détermination de l'ASMR qui est alors automatiquement surévaluée). Pour une évaluation plus poussée du caractère innovant des médicaments orphelins en Europe, nous avons choisi d'analyser plus en détails les dossiers de demandes d'AMM soumis à l'EMA (à travers l'analyse des rapports publics d'évaluation [EPAR] publiés par le CHMP).

Comme pour les autres médicaments, les dossiers de demande d'AMM pour les médicaments orphelins comprennent des données issues de la littérature scientifique publiée et/ou d'études réalisées par le promoteur lui-même. En fonction du caractère nouveau de la molécule et de

l'indication sollicitée ainsi que des connaissances scientifiques disponibles au moment où la demande est soumise à l'EMA, le promoteur pourra s'appuyer sur l'une ou l'autre de ces sources ou les combiner. Les États-Unis, le Japon et l'UE ont adopté un format commun pour tous les dossiers de demandes d'AMM qui comprend cinq modules (EMEA, 2004) :

- Module 1 : Informations administratives;
- Module 2 : Résumés des modules 3, 4 et 5 ;
- Module 3 : Qualité (caractéristiques chimiques, pharmaceutiques et biologiques) ;
- Module 4 : Sécurité (développement non-clinique (préclinique) chez l'animal) ;
- Module 5 : Efficacité (développement clinique chez l'homme).

Notre analyse portant sur les 58 médicaments orphelins européens, montre que 37 médicaments (64%) avaient déjà été approuvés en dehors de l'Europe dans la même indication orpheline sollicitée dans la demande d'AMM centralisée (la majorité de ces médicaments ayant été approuvés aux États-Unis). Dans ce cas de figure, le dossier de demande d'AMM se trouve déjà complété et rédigé au format standardisé. La probabilité pour que le médicament soit autorisé en Europe dans la même indication est alors très importante par rapport à un médicament n'ayant jamais été approuvé ailleurs dans le monde (Heemstra, 2008a : 549). Les entreprises pharmaceutiques recourent à cette stratégie d'expansion géographique afin d'accéder rapidement et à des coûts relativement faibles à un nouveau marché très attractif par sa taille et par les incitations qu'il offre.

Notre analyse montre aussi que 38% des médicaments orphelins en Europe (22 médicaments) ont été développés par « extension d'indication »¹⁴⁶ à partir de médicaments déjà approuvés

¹⁴⁶ Le terme « extension d'indication » est réservé au cas où le promoteur d'un médicament introduit une demande de modification d'une AMM existante en sollicitant une nouvelle indication. Dans le cas des médicaments orphelins, le règlement européen CE n° 141/2000 impose d'introduire des demandes d'AMM

dans des indications non-orphelines¹⁴⁷. Le promoteur dispose alors des données sur la qualité (Module 3) et la sécurité (Module 4) du médicament et doit fournir des données supplémentaires sur son efficacité dans la nouvelle indication orpheline. Cette stratégie d'extension d'indication offre l'avantage de réduire les coûts et les délais de développement des médicaments orphelins et d'étendre l'utilisation des médicaments existants à de nouvelles populations tout en bénéficiant de la période d'exclusivité commerciale (valable uniquement pour l'indication orpheline) et de nouveaux droits de propriété intellectuelle.

Par ailleurs, nos résultats mettent aussi en évidence que 26% des médicaments orphelins européens (15 médicaments) étaient déjà utilisés en Europe dans la même indication orpheline sollicitée par le promoteur dans sa demande d'AMM centralisée. Ces médicaments étaient disponibles soit sous-forme de substances à usage chimique (non approuvées en tant que médicaments), soit dans le cadre d'un usage compassionnel ou expérimental avec une dérogation spéciale. Parmi ces 15 médicaments, 4 médicaments (7% des médicaments orphelins en Europe) ont été approuvés sur la base d'un « usage médical bien établi » (*well-established medical use*)¹⁴⁸, c'est-à-dire avec une demande d'AMM étayée uniquement par des références bibliographiques à la littérature scientifique publiée sans que le promoteur n'ait besoin de réaliser des études supplémentaires. Il s'agit du busulfan (Busilvex[®] : Pierre Fabre/Otsuka), de l'amifampridine (Firdapse[®] : BioMarin), du mitotane (Lysodren[®] : HRA Pharma/Bristol-Myers Squibb) et du thiotepa (Tepadina[®] : Adienne). Pour les 11 autres médicaments (14% des médicaments orphelins en Europe), le dossier de demande d'AMM

distinctes et d'utiliser des noms commerciaux différents pour les indications orphelines et non-orphelines. Dans la pratique, la nouvelle demande est traitée comme une demande d'extension d'indication.

¹⁴⁷ Par exemple, l'everolimus a été développé par Novartis et approuvé en France le 15 avril 2004, sous le nom commercial Certican[®] pour la prévention du rejet de greffe (AFSSAPS, 2011). Par la suite, l'everolimus a obtenu la désignation orpheline dans le traitement du cancer du rein, en date du 5 juin 2005 (EC, 2011a) et a été approuvé dans cette indication le 3 août 2009 (EC, 2011b) sous le nom commercial Afinitor[®].

¹⁴⁸ Conformément à la directive CE 83/2001.

était basé essentiellement sur des références bibliographiques complétées par un nombre très limité de tests réalisés par le promoteur. Cette stratégie permet l'obtention d'une AMM européenne pour un médicament orphelin déjà disponible de manière rapide et à moindres frais tout en bénéficiant de l'ensemble des incitations accordées par le règlement européen. L'exclusivité commerciale accordée à l'entreprise détentrice de l'AMM européenne lui garantit ensuite le monopole de la production et de la distribution du produit (les autres fabricants étant obligés d'interrompre leurs activités) et permet la multiplication du prix initial par un facteur pouvant aller jusqu'à 50 (voir plus loin).

D'après notre analyse, **seuls 11 médicaments orphelins en Europe (19%) peuvent être considérés comme réellement nouveaux**, c'est-à-dire comme étant des molécules jamais approuvées ni disponibles auparavant dans aucun pays au monde y compris en Europe (Tableau 25). Ce faible taux montre que la politique d'accès au marché global adoptée par les entreprises pharmaceutiques reste axée sur le marché américain comme lieu d'enregistrement initial avant toute expansion géographique vers d'autres marchés. Les États-Unis demeurent ainsi le marché le plus attractif pour les promoteurs des médicaments orphelins en raison notamment du caractère libre et unifié des prix des produits pharmaceutiques contrairement à l'Union européenne où l'AMM centralisée n'offre qu'un accès administratif au marché communautaire et où les négociations sur les prix et l'accès au remboursement se font aux niveaux nationaux avec des disparités importantes entre les États membres (Alcimed, 2004).

Tableau 25 : Médicaments orphelins en Europe (2000-2010) considérés comme réellement innovants

Médicament	Entreprise	Date AMM	1 ^{ère} indication approuvée en Europe
DIACOMIT	Biocodex/Desitin	04/01/2007	Syndrome de Dravet
FABRAZYME	Genzyme	03/08/2001	Maladie de Fabry
FIRAZYR	Shire	11/07/2008	Angio-œdème héréditaire
INOVELON	Eisai	16/01/2007	Syndrome de Lennox-Gastaut
MEPACT	Takeda	06/03/2009	Ostéosarcome
MYOZYME	Genzyme	29/03/2006	Maladie de Pompe
PRIALT	Eisai/Azur Pharma.	21/02/2005	Douleurs chroniques
REPLAGAL	Shire	03/08/2001	Maladie de Fabry
SOMAVERT	Pfizer	13/11/2002	Acromégalie
YONDELIS	Zeltia/Sobi	17/09/2007	Sarcome des tissus mous
ZAVESCA	Actelion	20/11/2002	Maladie de Gaucher de type I

Cependant, cette analyse doit être nuancée. Car si l'apport quantitatif de la recherche dans le domaine des médicaments orphelins pour l'innovation pharmaceutique semble faible, en revanche, son apport qualitatif est incontestable. En effet, plusieurs molécules innovantes apportant des progrès thérapeutiques majeurs ont été développées grâce aux recherches sur les médicaments orphelins et les maladies rares. Comme nous allons le voir par la suite, la recherche sur les maladies rares et les médicaments orphelins est à l'origine de plusieurs avancées thérapeutiques majeures dont les bénéfices s'étendent à un grand nombre de maladies communes.

6.2.3 Une domination progressive des *Big Pharma* sur le marché des médicaments orphelins

Les caractéristiques économiques et structurelles des entreprises pharmaceutiques engagées dans le développement et la commercialisation des médicaments orphelins aux États-Unis et en Europe ont fait l'objet de peu d'analyses. Un tel travail est pourtant indispensable afin

d'évaluer l'impact spécifique des différentes mesures incitatives instituées par les législations américaines et européennes et la manière dont elles sont différemment exploitées par les entreprises pharmaceutiques en fonction de certaines caractéristiques comme la taille, la spécialisation et la nationalité de la société mère.

Notre analyse portant sur les 58 médicaments orphelins européens approuvés entre 2000 et 2010 montre qu'ils sont commercialisés par 39 entreprises différentes (Annexe 10). Les entreprises américaines sont les plus représentées avec 11 entreprises commercialisant 24 médicaments ayant un total de 29 indications. La France est le deuxième pays le plus représenté en termes de nombre d'entreprises (5 entreprises) mais avec seulement un produit par entreprise et une indication par produit. 3 entreprises suisses commercialisent 8 produits ayant un total de 17 indications et 2 entreprises britanniques commercialisent 9 produits ayant chacun une indication (Tableau 26). Toutefois, en raison des nombreuses fusions-acquisitions transnationales ainsi que des accords de licences inter-entreprises qui caractérisent l'industrie pharmaceutique, cette répartition demeure en constante évolution.

Tableau 26 : Répartition des entreprises exploitant des médicaments orphelins en Europe par pays d'origine

Pays	Nombre Ent.	Nombre Pro.	Nombre Ind.	Pays	Nombre Ent.	Nombre Pro.	Nombre Ind.
États-Unis	11	24	29	Suède	2	3	4
France	5	5	5	Espagne	1	1	2
Allemagne	4	5	6	Danemark	1	1	1
Suisse	3	8	17	Canada	1	1	1
Italie	3	6	6	Irlande	1	1	1
Japon	3	4	4	Israël	1	1	1
Royaume-Uni	2	9	9	Pays-Bas	1	1	1

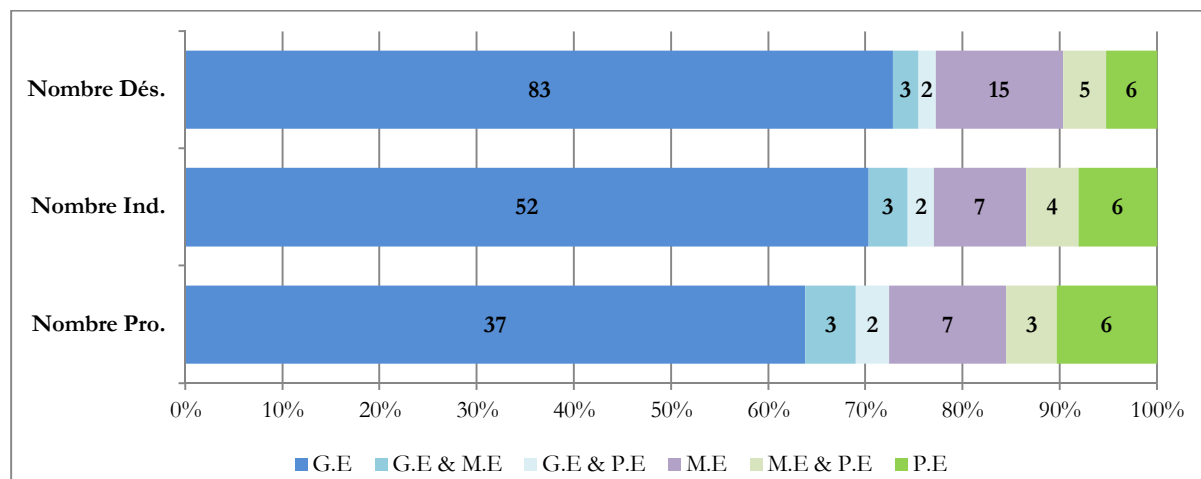
Les grandes entreprises pharmaceutiques, définies par des ventes annuelles de médicaments de prescription supérieures à \$1 milliard en 2010, représentent 51% (20 entreprises) de l'ensemble des entreprises exploitant des médicaments orphelins européens. Parmi ces

entreprises, 8 ont réalisé des ventes totales en 2010 supérieures à \$10 milliards. Nous retrouvons dans ce groupe les deux plus grandes entreprises pharmaceutiques mondiales : Pfizer (États-Unis) et Novartis (Suisse), respectivement numéro 1 et 2 du secteur pharmaceutique, ainsi que le leader mondial des biotechnologies : Amgen (États-Unis). Parmi les entreprises ayant réalisé des ventes totales en 2010 comprises entre \$1 et \$10 milliards, plusieurs sont spécialisées dans un nombre restreint de domaines thérapeutiques : Gilead Sciences (États-Unis) en infectiologie, Genzyme et Shire (États-Unis) en enzymothérapie substitutive, Celgene (États-Unis) en oncologie, Cephalon (États-Unis) dans les maladies du système nerveux central et Actelion (Suisse) en cardiologie. Les moyennes entreprises, définies par des ventes annuelles de médicaments de prescription comprises entre \$100 et \$999 millions, représentent 21% des entreprises exploitant des médicaments orphelins européens (8 entreprises). Ce sont des entreprises qui opèrent principalement dans leur pays d'origine comme Pierre Fabre et Biocodex (France), Recordati (Italie), Swedish Orphan Biovitrum (Suède) et Desitin (Allemagne). Enfin, les petites entreprises, qui ont réalisé des ventes totales de médicaments de prescription égales ou inférieures à \$99 millions en 2010 représentent 28% des entreprises exploitant des médicaments orphelins en Europe (11 entreprises). Ce sont des entreprises spécialisées dans les marchés de niche et qui possèdent un portefeuille de produits très réduit.

La répartition des médicaments orphelins entre grandes entreprises et PME est très inégale (Figure 6). **64% des médicaments orphelins en Europe (37 médicaments) sont commercialisés par de grandes entreprises pharmaceutiques qui totalisent 70% des indications approuvées (52 indications) et 73% des désignations octroyées (83 désignations).** L'ensemble des PME commercialisent 27% des médicaments orphelins (16 médicaments) représentant 23% des indications approuvées (17 indications) et 23% des désignations octroyées (26 désignations). 9% des médicaments orphelins (5 médicaments)

sont exploités conjointement par de grandes entreprises et des PME représentant 7% des indications approuvées (5 indications) et 4% des désignations octroyées (5 désignations).

Figure 6 : Répartition des médicaments orphelins en Europe par taille de l'entreprise exploitante



	G.E	G.E & M.E	G.E & P.E	M.E	M.E & P.E	P.E
Produits	37 (63,79%)	3 (5,17%)	2 (3,45%)	7 (12,07)	3 (5,17%)	6 (10,34)
Indications	52 (70,27%)	3 (4,05%)	2 (2,70%)	7 (9,46%)	4 (5,41%)	6 (8,11%)
Désignations	83 (72,81%)	3 (2,63%)	2 (1,75%)	15 (13,16%)	5 (4,39%)	6 (5,26%)

La domination actuelle des grandes entreprises contraste avec la situation qui prévalait durant les premières années ayant suivi l'entrée en vigueur du règlement CE 141/2000. D'après l'étude réalisée par Alcimed, les PME représentaient 80% des promoteurs des médicaments orphelins européens en 2003 (2004 : 8)¹⁴⁹. La montée en puissance des grandes entreprises pharmaceutiques se confirme aussi aux États-Unis où la part des indications orphelines obtenues par ces entreprises est passée de 36% sur la période 2000-2002 à 56% sur la période 2006-2008 (CSDD, 2010 : 3)¹⁵⁰.

¹⁴⁹ Le critère utilisé afin de déterminer la taille de l'entreprise n'est pas précisé dans cette étude (nous pouvons supposer qu'il s'agit du nombre d'employés). En outre, l'étude prend en compte le détenteur de l'AMM européenne qui peut être différent de l'entreprise exploitante.

¹⁵⁰ Les grandes entreprises sont définies par un chiffre d'affaires annuel supérieur à \$1 milliard pour les entreprises pharmaceutiques et des effectifs supérieurs à 500 employés pour les entreprises biotechnologiques.

Afin d'accéder au marché des médicaments orphelins, les grandes entreprises pharmaceutiques font appel à plusieurs stratégies :

- Création de divisions dédiées au développement des médicaments orphelins (e.g. création par GlaxoSmithKline en février 2010 d'une unité autonome pour le développement des médicaments orphelins) ;
- Acquisition d'entreprises spécialisées dans le développement des médicaments orphelins (e.g. acquisition de Genzyme par Sanofi en avril 2011) ;
- Contrat de recherche et de développement avec paiement initial (*upfront payment*) et versements d'étapes (*milestone payments*) en contrepartie des droits exclusifs d'exploitation et d'un partage des bénéfices (e.g. développement de l'ofatumumab [Arzerra[®]] par Genmab pour le compte de GlaxoSmithKline) ;
- Achat des droits d'exploitation (e.g. acquisition par Merck KGaA des droits exclusifs de commercialisation en Europe de la saproptérine [Kuvan[®]] auprès de BioMarin).

Grâce à leur savoir-faire scientifique et technologique et à leurs importantes ressources humaines et matérielles, les grandes entreprises pharmaceutiques parviennent à mener plusieurs projets de développement de médicaments/indications simultanément, augmentant ainsi leur potentiel de médicaments/indications approuvés. Dans le domaine des médicaments orphelins l'une des difficultés majeures du processus de R&D réside dans l'élaboration des protocoles d'essais cliniques. Pour faire face à ce problème, l'ODA et le règlement CE 141/2000 avaient institué une assistance à l'élaboration de protocoles (PA) fournie gratuitement par la FDA et l'EMA sur demande du promoteur. Concernant les médicaments orphelins approuvés en Europe entre 2000 et 2010, nous avons constaté que cette assistance a été sollicitée dans 25 cas, ce qui représente 43% des indications approuvées¹⁵¹ (Tableau 27). Elle a concerné uniquement les aspects cliniques dans 11 cas (44%), les aspects cliniques et

¹⁵¹ Données disponibles uniquement pour les premières indications approuvées (58 indications).

non cliniques dans 5 cas (20%) et les aspects cliniques et de qualité dans 5 autres cas (20%). Dans 4 cas (16%), elle a concerné ces trois aspects. Mais étonnamment, les PME pharmaceutiques ont très peu sollicité cette assistance. Sur les 19 PME ayant obtenu une AMM européenne pour des médicaments orphelins, seules Alexion, Medac et Addmedica avaient sollicité les recommandations de l'EMA, alors que 80% des grandes entreprises (e.g. Pfizer, Novartis, GlaxoSmithKline, Shire) avaient sollicité ces recommandations presque systématiquement. L'importance de l'assistance à l'élaboration de protocole s'avère d'autant plus grande que l'on sait, d'après Llinares Garcia (2010 : 47), que le taux d'échec dans l'obtention de l'AMM pour les promoteurs qui se conforment à ces recommandations est de seulement 2% alors qu'il est de 70% pour les promoteurs qui ne s'y conforment pas.

Tableau 27 : Nombre de procédures d'assistance à l'élaboration de protocoles obtenues par entreprise en Europe (2000-2010)

Entreprise	Taille	Produits	PA	Entreprise	Taille	Produits	PA
Shire	G. E.	5	4	Gilead	G. E.	2	1
Novartis	G. E.	4	3	BMS	G. E.	1	1
GSK	G. E.	4	3	Amgen	G. E.	1	1
Celgene	G. E.	3	2	Takeda	G. E.	1	1
Bayer	G. E.	2	2	Merck KGaA	G. E.	1	1
Genzyme	G. E.	5	1	Alexion	M. E.	1	1
Pfizer	G. E.	3	1	Medac	P. E.	1	1
Actelion	G. E.	3	1	Addmedica	P. E.	1	1

6.2.4 Des “orphelins” très rentables

Les différentes incitations accordées aux promoteurs des médicaments orphelins (crédit d'impôt recherche, assistance à l'élaboration de protocoles, subvention de recherche, exemption des droits d'enregistrement) et le nombre relativement faible de patients nécessaires à leur développement, notamment durant les essais de phase III, contribuent à abaisser sensiblement les coûts de développement et d'enregistrement de ces médicaments. En effet, selon EvaluatePharma (2013), le nombre moyen de patients enrôlés dans les essais

de phase III pour les médicaments orphelins est de 633 patients contre 3 758 patients pour les médicaments non orphelins. Le coût de ces essais, quant à lui, est estimé à \$85 millions en moyenne pour les médicaments orphelins contre une moyenne de \$186 millions pour les médicaments non orphelins. Grâce à un crédit d'impôt recherche de 50% aux États-Unis, le coût moyen des essais de phase III pour les médicaments orphelins est en définitive de \$43 millions. Les essais cliniques de phase III coûtent donc en moyenne 4,33 fois moins pour les médicaments orphelins que pour les médicaments non orphelins¹⁵². Par ailleurs, grâce à des niveaux de prix très élevés, les médicaments orphelins offrent des retours sur investissement (ROI) supérieurs comparativement aux autres médicaments. Toujours selon EvaluatePharma (2013 : 10), le ROI attendu par rapport aux coûts des essais de phase III pour un médicament orphelin est de 10,3 fois contre 6 fois pour un médicament non orphelin. La rentabilité des médicaments orphelins est donc 1,72 fois supérieure à celle des médicaments non orphelins.

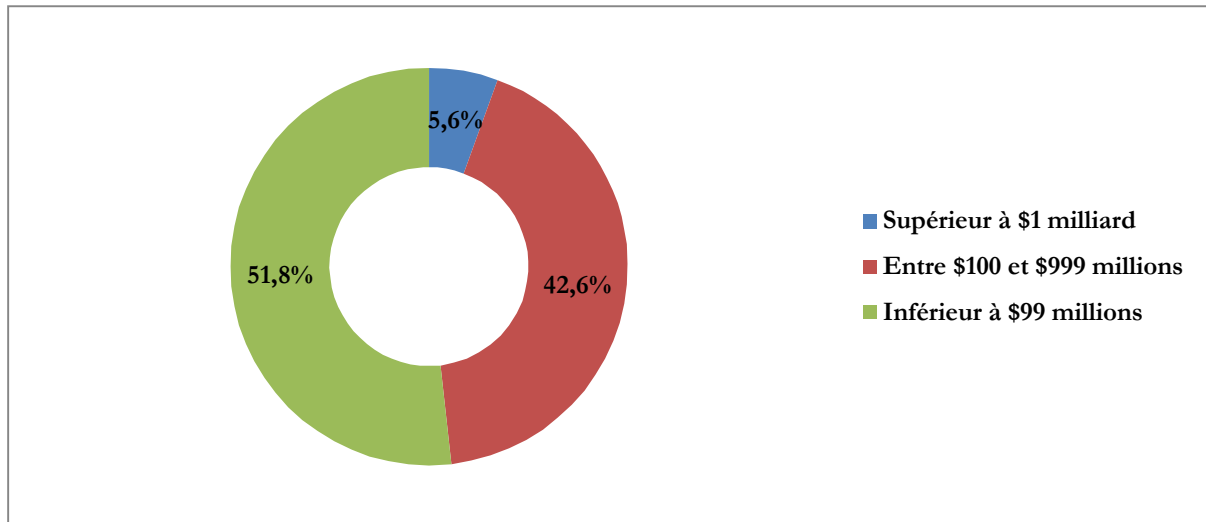
Afin d'approfondir l'analyse des aspects économiques des médicaments orphelins en Europe, nous avons classé les médicaments approuvés entre 2000 et 2010 par chiffre d'affaires décroissant pour l'année 2010 (Annexe 11)¹⁵³. À partir de ce classement, nous constatons que trois médicaments orphelins (5,6%) ont généré des revenus supérieurs à \$1 milliard durant l'année 2010, atteignant ainsi le statut de blockbuster. À la tête de ces médicaments, on retrouve l'imatinib (Glivec[®]) de Novartis avec un chiffre d'affaires annuel mondial de \$4 265 millions. Les deux autres blockbusters sont la lénalidomide (Revlimid[®]) de Celgene et le bosentan (Tracleer[®]) d'Actelion avec des revenus annuels équivalents à \$2 469 millions et

¹⁵² D'après l'EFPIA (2013), le coût des essais cliniques de phase III représente 44,54% du total des dépenses de R&D préclinique et clinique (pourcentage calculé sur les données 2010).

¹⁵³ En raison de la possibilité offerte aux entreprises pharmaceutiques d'utiliser un seul nom commercial pour les médicaments ayant des indications orphelines et non-orphelines aux États-Unis, il nous a été impossible de déterminer, à partir des données publiques disponibles, la part de ces deux types d'indications dans le chiffre d'affaires mondial pour 4 médicaments orphelins européens commercialisés aux États-Unis. Ces médicaments ont par conséquent été exclus de cette analyse.

\$1 573 millions respectivement. 23 autres médicaments (42,6%) ont réalisé un chiffre d'affaires mondial en 2010 compris entre \$100 et \$999 millions. Enfin 28 médicaments (51,8%) ont réalisé un chiffre d'affaires mondial en 2010 inférieur à \$99 millions (Figure 7).

Figure 7 : Répartition des médicaments orphelins en Europe par chiffre d'affaires mondial en 2010



Nous avons défini la notion de succès commercial pour un médicament orphelin sur la base du consensus existant au sein de l'industrie pharmaceutique pour considérer le seuil de \$100 millions par an de chiffre d'affaires comme le seuil de succès d'un médicament (Wellman-Labadie et Zhou, 2010). Deux groupes ont ainsi été constitués : les médicaments ayant réalisé un chiffre d'affaires mondial en 2010 égal ou supérieur à \$100 millions (26 médicaments) et les médicaments ayant réalisé un chiffre d'affaires mondial en 2010 inférieur à \$100 millions (28 médicaments). Nous avons ensuite recherché, en utilisant le test du khi-deux de Pearson (au seuil de 5%), l'existence d'une relation entre l'appartenance à l'un des deux groupes et l'une des quatre variables suivantes : la taille de l'entreprise exploitante, la commercialisation aux États-Unis, le nombre d'indications et la technologie de production (biotechnologie ou technologies conventionnelles). L'interprétation détaillée des résultats est donnée dans l'Annexe 12. Le Tableau 28 résume les principaux résultats.

Tableau 28 : Déterminants du succès commercial des médicaments orphelins en Europe

Déterminant	Ventes inférieures à \$100 millions	Ventes supérieures à \$100 millions	Total	Khi-2	ddl*	Signification asymptotique (bilatérale)
Taille de l'entreprise exploitante				8,548	1	0,003
Grande entreprise	13	22	35			
PME	13	3	16			
Total	26	25	51			
Commercialisation aux USA				7,362	1	0,007
Oui	17	24	41			
Non	11	2	13			
Total	28	26	54			
Nombre d'indications				8,610	1	0,003
1 indication	27	17	44			
2 indications et plus	1	9	10			
Total	28	26	54			
Technologie de production				5,679	1	0,017
Technologies conventionnelles	25	16	41			
Biotechnologie	3	10	13			
Total	28	26	54			

*Degré de liberté

Taille de l'entreprise exploitante. Il existe une relation statistiquement significative entre la taille de l'entreprise exploitante et le succès commercial d'un médicament orphelin en Europe (khi-deux : 8,548 ; signification asymptotique bilatérale : 0,003). Sur les 26 médicaments orphelins réalisant un chiffre d'affaires supérieur à \$100 millions, 22 (85%) sont exploités par de grandes entreprises pharmaceutiques, 3 médicaments (12%) sont exploités par des PME et un seul médicament (3%) est exploité conjointement par une grande et une moyenne entreprise. S'il apparaît que les grandes entreprises s'intéressent aux médicaments orphelins dont le chiffre d'affaires est compris entre \$10 et \$99 millions (77% sont exploités par de grandes entreprises), elles ne commercialisent en revanche que 20% des médicaments orphelins dont le chiffre d'affaires est égal ou inférieur à \$9 millions. Grâce à leur important

réseau de distribution mondial, à l'efficacité de leurs actions de promotion médicale auprès des médecins prescripteurs et à leur fort pouvoir de négociation avec les autorités nationales d'évaluation médico-économique et avec les organismes d'assurance maladie publics et privés, les grandes entreprises pharmaceutiques peuvent assurer les volumes et les prix de vente nécessaires au succès commercial d'un médicament orphelin. Ces activités engagent des ressources financières, organisationnelles et politiques importantes dont les PME pharmaceutiques disposent rarement en dehors d'un partenariat avec les grandes entreprises.

Présence sur le marché américain. L'analyse statistique montre aussi une relation significative entre la commercialisation d'un médicament orphelin aux États-Unis et son succès commercial (khi-deux : 7,362 ; signification asymptotique bilatérale : 0,007). Seuls 2 médicaments sur les 26 réalisant un chiffre d'affaires annuel mondial égal ou supérieur à \$100 millions (8%) ne sont pas commercialisés aux États-Unis. Sur les 13 médicaments non commercialisés aux États-Unis, 11 médicaments (85%) ont des ventes annuelles inférieures à \$100 millions. La majorité des médicaments orphelins européens non commercialisés aux États-Unis sont exploités par des PME européennes faiblement internationalisées. Ces entreprises ne disposent généralement pas des ressources nécessaires pour faire approuver leurs produits par la FDA et pour les distribuer sur le territoire américain. La présence sur le marché américain est donc déterminante pour le succès commercial d'un médicament orphelin. Les États-Unis restent le plus grand marché au monde pour les produits pharmaceutiques avec plus de 45% des ventes en valeur (\$307 milliards) en 2010 (IMS, 2011 : 3) pour une dépense mondiale totale en médicaments estimée à \$675 milliards (EvaluatePharma, 2011 : 6). De plus, grâce à leur avantage historique dans l'adoption de mesures en faveur des médicaments orphelins, les États-Unis demeurent le marché le plus important et le plus attractif pour les promoteurs de ces médicaments.

Nombre d'indications par médicament. Les médicaments orphelins ayant plusieurs indications ont une probabilité plus grande d'atteindre des revenus annuels supérieurs à \$100 millions (khi-deux : 8,610 ; signification asymptotique bilatérale : 0,003). Seul 10% des médicaments orphelins ayant 2 indications ou plus n'ont pas atteint le seuil de \$100 millions. Cependant, avec une seule indication approuvée, 17 médicaments ont réussi à dépasser ce seuil (représentant 65% des médicaments ayant réalisé un chiffre d'affaires égal ou supérieur à \$100 millions). La multiplication du nombre d'indication permet d'augmenter la population cible et de prolonger la protection du médicament par de nouveaux droits de propriété intellectuelle et par l'exclusivité commerciale accordée à la nouvelle indication permettant ainsi de maintenir des prix élevés (voir plus loin).

Technologie de production. L'analyse statistique montre une relation significative entre la technologie de production d'un médicament orphelin (biotechnologie ou technologies conventionnelles) et son succès commercial (khi-deux : 5,679 ; signification asymptotique bilatérale : 0,017). On constate ainsi que 77% des médicaments orphelins issus des biotechnologies ont généré des revenus annuels en 2010 supérieurs à \$100 millions. Nécessitant un savoir-faire technologique très complexe pour leur développement et leur production, ces médicaments ne sont exploités que par un nombre restreint d'entreprises. En outre, contrairement aux médicaments conventionnels, les médicaments biotechnologiques ne sont pas génériques¹⁵⁴. Ces deux facteurs contribuent à diminuer l'intensité concurrentielle (Porter, 1980) du marché des médicaments orphelins biotechnologiques et permettent aux entreprises qui s'y engagent de pratiquer des niveaux de prix très élevés. Cependant, il faut noter que plusieurs médicaments orphelins issus des technologies conventionnelles ont réussi à générer des revenus importants dépassant parfois le milliard de dollar.

¹⁵⁴ Parce que le processus de production d'un médicament biotechnologique influence le produit final, il est impossible d'obtenir deux molécules biologiques parfaitement identiques.

6.3 Du médicament orphelin au blockbuster : les pratiques des entreprises pharmaceutiques dans le champ du médicament orphelin

Pour comprendre le succès commercial important des médicaments orphelins, il est nécessaire d'analyser les tactiques utilisées par les entreprises pharmaceutiques afin d'exploiter au mieux les incitations accordées par les différentes législations mises en place notamment aux États-Unis, au Japon et en Europe. Cette analyse permet d'identifier cinq tactiques qui s'appuient sur la pratique de niveaux de prix très élevés, le développement de médicaments pour les maladies rares à forte incidence, la multiplication du nombre d'indications pour un même médicament, le recyclage de vieilles molécules et l'incitation à la prescription hors-indications approuvées.

6.3.1 Pratiquer des niveaux de prix très élevés

L'histoire des médicaments orphelins a connu un tournant important le 17 octobre 1985 lorsque la FDA approuva la demande de commercialisation soumise par Genentech pour le Protropin[®]. Cette hormone de croissance (ou somatropine) recombinante¹⁵⁵ qui contient 192 acides aminés (contrairement à l'hormone naturelle qui en contient 191) est indiquée dans le traitement au long cours, chez l'enfant, du retard de croissance dû à un déficit de sécrétion de l'hormone endogène. Le 9 décembre 1985, le Protropin[®] obtient la désignation « médicament orphelin » et l'exclusivité commerciale dans cette indication pour une durée de 7 ans¹⁵⁶. Suite à la mise sur le marché du Protropin[®], la FDA décida d'interdire l'utilisation de la somatropine isolée à partir d'hypophyses de cadavres humains en raison des risques accrus de transmission de la maladie de Creutzfeldt-Jakob.

¹⁵⁵ Produite par la technique de recombinaison génétique ou ADN recombinant (voir plus loin).

¹⁵⁶ Un médicament pouvait obtenir la désignation orpheline dans une indication donnée même après son autorisation dans cette indication. Les amendements de 1988 (*P.L. 100-29*) ont introduit l'obligation pour le promoteur de solliciter cette désignation avant son autorisation dans l'indication sollicitée.

L'exclusivité commerciale assurait à Genentech le monopole dans cette indication. Monopole d'autant plus important qu'à la même époque, plusieurs autres firmes, parmi lesquelles Eli Lilly, Ares-Serono, Biotechnology General ainsi que Nordisk Gentofte, étaient à des phases très avancées dans le développement de leurs propres somatropines recombinantes. Le 8 mars 1987, Eli Lilly obtient l'autorisation de commercialisation pour l'Humatrope[®], sa version de la somatropine qui contient 191 acides aminés. Malgré l'opposition de Genentech et un procès intenté à la FDA pour l'empêcher d'approuver l'Humatrope[®], cette dernière campât sur sa position arguant que l'Humatrope[®] était un produit « différent » du Protropin[®] et qu'il lui était « cliniquement supérieur » car plus proche de l'hormone naturelle et par conséquent moins antigénique (Kenny, 1988 : 667). De ce fait, Genentech et Eli Lilly se partageaient l'exclusivité commerciale dans le traitement du retard de croissance empêchant les autres entreprises d'introduire leurs produits sur ce marché.

Conséquence de ce duopole, les deux entreprises pouvaient pratiquer des prix extrêmement élevés pour leurs produits, générant ainsi des revenus très importants. Dans son rapport annuel pour l'année 1986, Genentech décrivait le Protropin[®] comme :

(...) one of the most successful first-year prescription pharmaceuticals ever introduced in the United States (Genentech Annual Report 1986 cited by Richardson, 1987: 197).

Avec un coût annuel estimé à \$11 000 par patient, les revenus du Protropin[®] se sont élevés à \$44 millions en 1986 et à \$86 millions en 1987¹⁵⁷ (Richardson, 1987 : 197). En comparaison, les ventes du terfenadine (Seldane[®] ; Marion Merrel Dow), un antihistaminique couramment utilisé étaient de \$102 millions en 1990 (Basara et Montagne, 1994).

Genentech et Eli Lilly venaient d'ouvrir une brèche dans l'Orphan Drug Act à travers laquelle d'autres entreprises n'allaient pas tarder à s'engouffrer. Les entreprises pharmaceutiques

¹⁵⁷ Genentech et Eli Lilly ont fortement bénéficié de l'usage de l'hormone de croissance par les sportifs comme dopant et par certaines personnes comme « élixir de jeunesse » pour augmenter leurs ventes.

commençaient à saisir l'opportunité de pratiquer des prix extrêmement élevés pour des produits destinés à des marchés de niches sur lesquels elles pouvaient exercer un monopole total grâce à l'exclusivité commerciale qui leur était accordée. Comme en témoigne David Taylor de l'*Association of the British Pharmaceutical Industry* (ABPI), ces entreprises avaient sous-estimé le potentiel économique de ces marchés et comptaient bien se rattraper.

On the question of orphan conditions in rich countries, the industry might have underestimated the potential for innovative products where volume demand was low. The existence of a comprehensive health system meant that the price paid for treatments could be relatively high (Taylor, 1986 cited by Macarthur, 1988: 30).

Rapidement, d'autres médicaments destinés au traitement de maladies très rares sont arrivés sur le marché avec des prix annuels par patient supérieurs à \$200 000. Selon un classement établi par *Forbes* pour l'année 2009, les cinq médicaments les plus chers au monde en termes de coût annuel moyen par patient¹⁵⁸ sont des médicaments orphelins dont le nombre de patients au niveau mondial est inférieur à 4 000. Malgré ce nombre réduit, ces médicaments ont réussi à générer des revenus annuels allant de \$169 à \$797 millions (Tableau 29).

Tableau 29 : Liste des médicaments les plus chers au monde en 2009

Médicaments	Entreprises	Coût moyen par patient	C.A. (millions)	Indications	Nombre de patients
Soliris®	Alexion	\$409 500	\$387	Hémoglobinurie paroxystique nocturne	945
Elaprase®	Shire	\$375 000	\$425	Mucopolysaccharidose type II	1 133
Naglazyme®	BioMarin	\$365 000	\$169	Mucopolysaccharidose type VI	463
Myozyme®	Genzyme	\$300 000	\$325	Maladie de Pompe	1 083
Cerezyme®	Genzyme	\$200 000	\$797	Maladie de Gaucher type I	3 985

Source : Adapté d'Herper (2010)

¹⁵⁸ Ce coût représente une moyenne, il varie en fonction de la posologie qui dépend de l'âge du patient, de son poids et de la phase de la maladie. Le coût annuel pour un patient adulte peut dépasser \$1,5 million.

Parce qu'ils sont destinés au traitement de maladies graves, lourdement invalidantes et souvent mortelles, les assureurs privés et les programmes fédéraux Medicaid et Medicare ne peuvent refuser de prendre en charge le coût de ces médicaments comme l'affirme Steven Russek, vice-président des prestations pharmaceutiques chez Medco :

I'm not aware of any [insurance] plans that have looked at any of these categories and said we don't pay for these (Steven Russek, cited by Herper, 2010).

En Europe, les organismes payeurs se trouvent dans la même situation acceptant les prix imposés par les entreprises pharmaceutiques et le remboursement intégral des coûts de ces traitements (Alcimed, 2004). En outre, ces organismes subissent une énorme pression de la part des associations de patients qui réclament l'accès inconditionnel à ces traitements même dans les cas où leur bénéfice clinique est contestable. Le combat de Pamela Northcott contre le *National Health Service* (NHS) et le *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) au Royaume-Uni illustre bien cette situation. Atteinte d'un carcinome rénal en 2005, Pamela Northcott était destinée à mourir en quelques mois car les traitements conventionnels n'avaient pas réussi à faire régresser son cancer. Mais un nouveau médicament orphelin approuvé en juillet 2006 par l'EMA dans le traitement du carcinome rénal et hépatocellulaire, le Nexavar[®], offrait un nouvel espoir pour elle. Cependant, ce médicament n'était pas commercialisé au Royaume-Uni car le NICE avait émis un avis défavorable à son remboursement par le NHS en raison d'un rapport coût/efficacité jugé insuffisant. En effet, le prix de £27 000 par patient proposé par Bayer était jugé excessif par rapport aux bénéfices cliniques attendus (allongement moyen de l'espérance de vie de trois mois seulement). Suite à une action en justice, Pamela Northcott obtint la prise en charge par le NHS de son traitement par le Nexavar[®]. À sa mort, sa fille décida de créer une fondation portant son nom qui réussit à obtenir la création d'un fonds public de £200 millions consacré au financement des anticancéreux non remboursés par le NHS (BBC News, 2009).

6.3.2 Développer des médicaments pour les maladies rares à forte incidence

La commercialisation du Retrovir[®] (zidovudine ou azidothymidine, plus connue sous les noms d'AZT ou de ZDV) constitue une autre étape importante dans la découverte par l'industrie pharmaceutique du formidable potentiel économique de certains médicaments orphelins. La zidovudine a été synthétisée pour la première fois en 1964 par des chercheurs américains dans le cadre d'un projet fédéral financé par les NIH en vue de son utilisation comme agent anticancéreux (Horwitz et al., 1964). Mais elle s'est avérée inefficace et présentait des effets secondaires trop importants. Elle demeura inexploitée jusqu'en février 1985, lorsque des chercheurs du *National Cancer Institute* (NCI) en collaboration avec la firme Burroughs Wellcome commencèrent à étudier son potentiel thérapeutique dans le traitement du Syndrome d'Immunodéficience Acquise (Arno, 1992).

Le 17 octobre 1985, la zidovudine obtint la désignation orpheline dans le traitement du SIDA, la FDA considérant alors cette maladie comme rare au vu du nombre de cas diagnostiqués aux États-Unis qui ne dépassait pas les 16 000 patients (CDC, 1985). Le Retrovir[®] fut autorisé pour la commercialisation le 17 mars 1987 et obtint l'exclusivité commerciale dans cette indication pour une durée de 7 ans à partir de cette date. À son lancement, le Retrovir[®] était proposé par Burroughs Wellcome au prix annuel de \$10 000 par patient, ce qui faisait de lui l'un des médicaments les plus chers de l'histoire (Hilts, 1989). Face à une importante campagne médiatique menée par les associations de patients¹⁵⁹ et sous la pression du Congrès, Burroughs Wellcome décida de réduire le prix de sa thérapie de 20% à deux reprises en décembre 1987 et en septembre 1989 (O'Reilly, 1990). Ces réductions, conjuguées à un changement de posologie, se sont traduites par une diminution du coût annuel par patient qui ne s'élevait plus qu'à \$3 000. Mais l'augmentation constante de la prévalence du SIDA

¹⁵⁹ Notamment Act Up, fondée en 1987 à New York par Larry Kramer et dont les actions de blocage de la bourse à Wall Street et du siège de Burroughs Wellcome ont eu un fort impact médiatique.

continua à booster les revenus du Retrovir[®]. Lors de son autorisation en 1987 le nombre de cas de SIDA aux États-Unis était estimé à 50 000 (CDC, 1987). En 1988, ce nombre est passé à plus de 82 000 (CDC, 1988) permettant au Retrovir[®] de générer plus de \$225 millions. En 1990, avec l'augmentation du nombre de cas de SIDA aux États-Unis à plus de 161 000 (CDC, 1990) les revenus du Retrovir[®] sont passés à \$290 millions (O'Reilly, 1990).

Comprenant le potentiel commercial énorme de cette molécule, Burroughs Wellcome chercha à étendre l'indication du Retrovir[®] à l'ensemble des personnes HIV-séropositives (et non seulement à celles qui sont en phase 3 du SIDA) ce qui représente une population potentielle de plusieurs millions de personnes dans le monde. Après des essais cliniques concluants, le Retrovir[®] obtient effectivement cette extension d'indication en 1990. Par la suite les ventes de la zidovudine seule ou en association (trithérapie) ont généré pour Glaxo Wellcome (issue de la fusion en 1995 de Burroughs Wellcome et de Glaxo) plus de \$775 millions en 1997 et \$1,1 milliards en 2000 (Schoofs, 2000).

Le cas du Retrovir[®] illustre bien une pratique assez utilisée par les entreprises pharmaceutiques qui investissent dans le développement de médicaments destinés au traitement de pathologies rares dont la prévalence (nombre de cas au moment de la désignation) est faible mais dont l'incidence (nombre de nouveaux cas par an) est élevée. Les maladies génétiques, qui représentent 80% des maladies rares (Orphanet, 2012), sont à cet égard très intéressantes puisque bon nombre d'entre elles se déclarent à l'enfance et nécessitent des traitements qui doivent être pris durant toute la vie. Ainsi, le nombre de patients mis sous traitement progresse continuellement.

L'amélioration des méthodes de diagnostic et de dépistage est un autre facteur qui contribue à l'augmentation rapide du nombre de cas connus d'une maladie rare et par voie de conséquence du nombre de patients traités. En effet, la plupart des maladies rares ne disposent

pas de tests diagnostics et de dépistages fiables. Lorsqu'une entreprise parvient à faire approuver son produit pour le traitement d'une maladie donnée, elle cherche à développer des tests plus spécifiques et surtout accessibles au plus grand nombre de personnes. Cet effort se double d'un travail d'information sur la maladie, en apparence complètement désintéressé, qui vise à accroître la capacité des médecins à la diagnostiquer et la propension des gens à consulter ou à se faire dépister. Pour cela, plusieurs techniques sont alors utilisées :

- Les campagnes de sensibilisation, dites « *disease awareness* », sous-forme de « messages de santé publique » dont le but est de faire connaître la maladie et ses symptômes et qui invitent à consulter un site Internet consacré à la maladie paraissant complètement indépendant mais financé en réalité par l'entreprise pharmaceutique (e.g. le site www.focusonfabry.fr dédié à la maladie de Fabry et dont les mentions légales précisent qu'il est « produit et financé par Shire » qui commercialise le Replagal[®] contre cette maladie) ;
- Le financement des associations de patients qui servent de relai à l'entreprise dans l'information des malades (e.g. l'Association Française des Malades du Myélome Multiple (AF3M) partenaire de Celgene qui développe la Thalidomide Celgene[®] et le Revlimid[®] contre cette maladie) ;
- Le financement des sociétés savantes afin d'influencer leurs recommandations en matière de stratégie thérapeutique à adopter dans la prise en charge de la maladie rare de manière à accorder une place privilégiée à leurs produits dans cette stratégie.

Rappelons enfin que le critère épidémiologique du règlement européen CE 141/2000 et de l'ODA concerne la prévalence d'une maladie rare en Europe ou aux États-Unis seulement. En développant un médicament orphelin, une entreprise pharmaceutique anticipe toujours les ventes qu'elle peut réaliser en dehors de ces deux territoires.

6.3.3 Multiplier le nombre d'indications par médicament

Pour être approuvé, un médicament doit apporter la preuve de son efficacité dans l'indication sollicitée dans le dossier de demande d'autorisation. Généralement, l'indication ne correspond pas à l'ensemble de la population atteinte par la maladie. L'indication accordée par les agences d'évaluation correspond au sous-groupe pertinent sur le plan médical, c'est-à-dire le sous-groupe de patients sur lesquels le médicament est susceptible d'agir *sans* être susceptible d'agir sur le reste de la population (Coté¹⁶⁰, 2011)¹⁶¹. Comme nous l'avons déjà indiqué, afin d'obtenir la désignation « médicament orphelin », le sous-groupe pertinent sur le plan médical doit respecter le critère épidémiologique de désignation (moins de 200 000 cas aux États-Unis et moins de 5/10 000 cas dans l'UE). Mais comme cette désignation est accordée par indication et non par molécule, un médicament orphelin peut avoir plusieurs désignations et par la suite plusieurs indications avec un total de patients dépassant le seuil de définition.

Le cas de l'imatinib mesilate (Gleevec[®] aux États-Unis, Glivec[®] en Europe) développé par Novartis est illustratif de cette pratique. Après avoir obtenu une première indication orpheline aux États-Unis en 2001, le Gleevec[®] a été approuvé en 2002 pour une nouvelle indication puis en 2006 pour cinq autres indications. Il a aussi obtenu en 2010 une nouvelle désignation orpheline pour le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) que Novartis espère faire approuver rapidement.

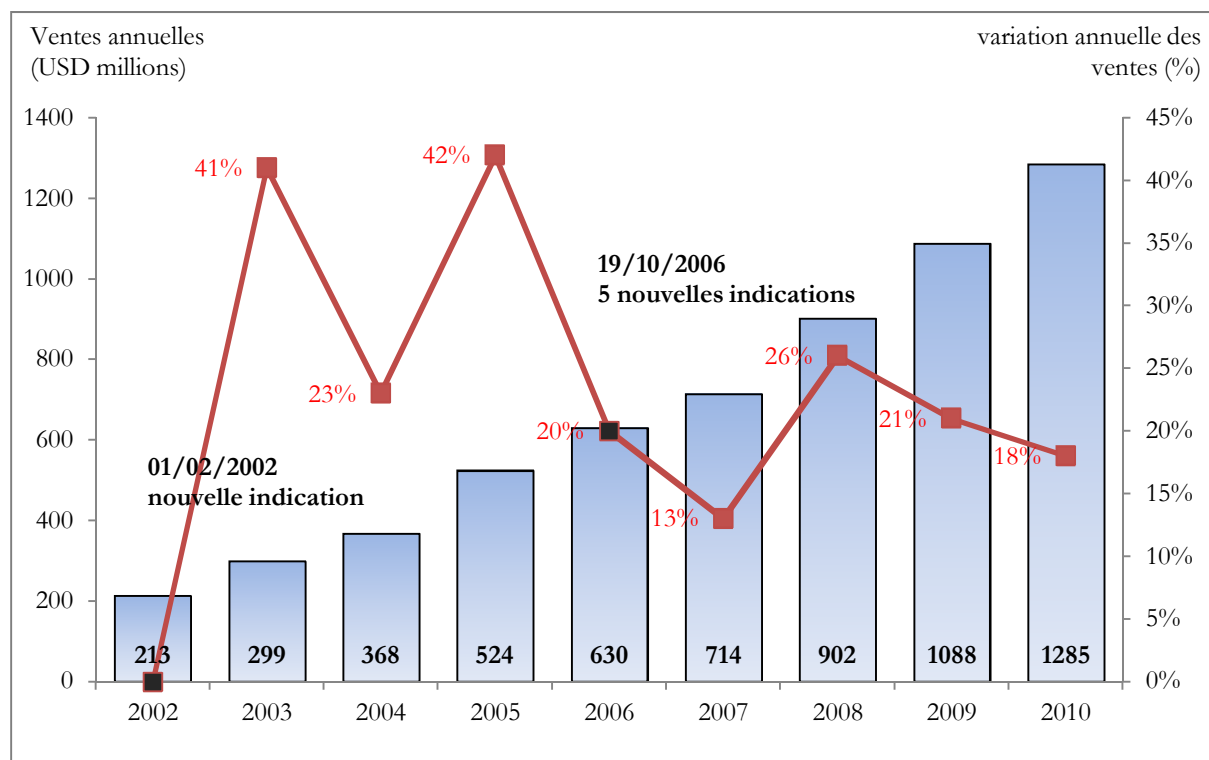
Grâce à ces nouvelles indications, le chiffre d'affaires annuel du Gleevec[®] aux États-Unis a connu une augmentation importante comme nous pouvons le constater sur la Figure 8.

¹⁶⁰ Tim Coté est le directeur de l'*Office of Orphan Products Development* (OOPD).

¹⁶¹ Par exemple, l'indication du mifamurtide (Mepact[®]) est la suivante : « MEPACT est indiqué chez les enfants, les adolescents et les jeunes adultes dans le traitement de l'ostéosarcome non métastatique de haut grade résecable après une exérèse chirurgicale macroscopiquement complète. La sécurité et l'efficacité ont été évaluées au cours d'études incluant des patients âgés de 2 à 30 ans au moment du diagnostic initial ».

Généralement, les ventes d'un médicament atteignent un plateau à la cinquième année suivant son lancement (EvaluatePharma, 2012). Dans le cas du Gleevec[®], nous pouvons voir que, grâce aux cinq nouvelles indications approuvées en 2006, les ventes ont continué à progresser de manière importante au-delà de cette échéance¹⁶².

Figure 8 : Ventes annuelles du Gleevec[®] aux USA (2002-2010)



Source : Novartis (Rapports annuels 2002-2010)

Un médicament approuvé dans une indication orpheline peut aussi solliciter une nouvelle indication non-orpheline (soit sous le même nom commercial soit sous un autre nom commercial selon les obligations réglementaires dans chaque pays). C'est le cas de la toxine botulique de type A (Botox[®]; Allergan). Le Botox[®] a été approuvé dans deux indications orphelines en 1989 (traitement du strabisme et du blépharospasme associés à la dystonie cervicale chez l'adulte) puis dans une troisième indication orpheline en 2000 (traitement de la

¹⁶² Cette figure est donnée à titre indicatif ; l'augmentation du chiffre d'affaires annuel et du taux de variation annuelle des ventes ne peut s'expliquer uniquement par l'obtention de nouvelles indications.

dystonie cervicale chez l'adulte pour atténuer la position anormale de la tête et les douleurs de la nuque). Il a par la suite été approuvé dans quatre autres indications dans des maladies non-orphelines dont la migraine chronique qui constitue un marché de plusieurs millions de malades. Au-delà de son usage médical, le Botox[®] a aussi été approuvé en 1991 pour des utilisations cosmétiques (traitement des rides de la partie supérieure du visage). D'après le rapport annuel d'Allergan pour 2008, le Botox[®] est commercialisé dans 75 pays pour un total de 21 indications différentes. Il a réalisé pour cette même année un chiffre d'affaires de \$1 310 millions dont la moitié provient de l'utilisation cosmétique du médicament.

Le développement de nouvelles indications pour un médicament déjà approuvé, qui s'inscrit dans une stratégie plus globale de repositionnement (*Drug Repositioning/Repurposing*) (Ashburn et Tor, 2004 ; Carley, 2005a,b ; Boguski et al., 2009), n'est pas exclusivement réservé aux médicaments orphelins. D'après Reilly et Yost (2006 : 10), 60% des entreprises pharmaceutiques ayant déjà un produit sur le marché explorent de nouvelles indications pour leurs produits. L'objectif de cette stratégie est de répondre aux besoins d'une nouvelle population et de préserver ou d'étendre la durée de protection des brevets. Néanmoins, dans le cas des médicaments orphelins, cette stratégie donne lieu à des abus spécifiques. Car certaines entreprises n'hésitent pas à pratiquer ce qu'il est devenu courant d'appeler le *salami slicing* :

(...) where a company takes a prevalent disease like cancer and slices it down to the rarest subcategory of disease in order to qualify under the 200,000 patient limit. In this manner, they could prevent competition and charge extraordinary prices for seven full years while they knew very well that their market for the drug was actually quite large (U.S. Congress, 1994: Testimony of Abbey Meyers, President of NORD).

En multipliant le nombre d'indications orphelines et non-orphelines pour une même molécule, les entreprises pharmaceutiques poursuivent une stratégie en deux temps : « (1) demander la désignation orpheline et ainsi obtenir d'une part, des avantages économiques substantiels lors

des phases de développement, d'homologation et de commercialisation et exiger un prix élevé en raison du faible taux de prévalence de la population cible initiale ; (2) étendre les ventes en obtenant de nouvelles indications thérapeutiques, orphelines ou non, tout en maintenant le prix de départ » (Côté et Keating, 2010 : 197).

Il semble cependant que ce phénomène soit surestimé. En effet, s'il est évident, au vu du nombre de désignations orphelines obtenues par molécule, que les entreprises pharmaceutiques poursuivent le développement de plusieurs indications pour un même médicament, il est cependant peu fréquent qu'une entreprise réussisse à faire approuver l'ensemble de ces désignations en raison du taux d'attrition élevé dans la R&D pharmaceutique (Haffner, 1988 : 46). Comme nous pouvons le constater à partir du Tableau 30, 84% des médicaments approuvés aux États-Unis (1983-2009) et 86% des médicaments approuvés en Europe (2001-2010) n'ont qu'une seule indication orpheline.

Tableau 30 : Nombre d'indications orphelines par médicament aux USA (1983-2009) et en Europe (2000-2010)

Nombre de médicaments ayant :	Effectif (en valeur absolue)	Effectif (en pourcentage)
États-Unis (1983-2009)		
1 indication	233	83,5%
2 indications	36	13%
3 indications	5	1%
4 indications	3	8%
7 indications	2	1%
347 indications	279 médicaments	100%
Europe (2000-2010)		
1 indication	50	86,21%
2 indications	7	10,07%
6 indications	1	1,72%
70 indications	58 médicaments	100%

Source : États-Unis (IOM, 2010). Europe (analyse personnelle)

6.3.4 Recycler de vieilles molécules

Une autre pratique utilisée par les entreprises pharmaceutiques dans le domaine des médicaments orphelins consiste à solliciter une indication orpheline pour un médicament déjà approuvé dans une indication commune. Citons par exemple les cas du sildénafil citrate (Viagra[®], Pfizer) et du tadalafil (Cialis[®]; Eli Lilly) tous deux indiqués dans le traitement des troubles de l'érection et développés par la suite comme traitement de l'HTAP sous les noms de spécialité Revatio[®] et Adcirca[®] par Pfizer et Eli Lilly respectivement. En 2011, les ventes mondiales du Revatio[®] de l'Adcirca[®] avaient atteint \$535 et \$101 millions respectivement. Cette pratique n'est pas marginale, car comme nous l'avons vu plus haut, 34% des médicaments approuvés par la FDA (1983-2009) et 38% des médicaments approuvés par l'EMA (2001-2010) avaient déjà été approuvés dans des indications non-orphelines préalablement à leur autorisation en tant que médicaments orphelins.

Cette pratique semble être particulièrement privilégiée par l'industrie pharmaceutique dans le cas des molécules tombées dans le domaine public ou retirées du marché en raison de leur toxicité. Profitant de l'exclusivité commerciale, certaines entreprises pharmaceutiques développent ces molécules dans des indications orphelines, parfois sur la base d'une simple compilation des données bibliographiques existantes (usage médical bien établi), pour pratiquer ensuite des prix extrêmement élevés.

C'est le cas par exemple de la colchicine, l'une des plus anciennes drogues connues dans la pharmacopée, reconnue pour son action antalgique et anti-inflammatoire dans la goutte depuis plus 3 000 ans (Sassolas, 2003 ; Kesselheim et Solomon, 2010). La colchicine est connue aussi pour être un « traitement très efficace » contre la Fièvre Méditerranéenne Familiale (FMF) et elle est commercialisée dans plusieurs pays, y compris aux États-Unis, depuis les années 1960 (Touitou, 2004). Le 25 septembre 2005, URL Pharma a obtenu la désignation

orpheline pour la colchicine (Colcrys®) dans le traitement de la FMF puis l'autorisation de commercialisation du Colcrys® dans cette indication le 29 juillet 2009 sur la base d'un dossier bibliographique compilant les essais cliniques déjà réalisés par des équipes de recherche indépendantes (Colcrys®, Label). Grâce à l'exclusivité commerciale de sept ans accordée au Colcrys®, URL Pharma a fait interdire, suite à une action en justice, à toutes les autres entreprises la commercialisation de la colchicine sur le territoire américain. Profitant de son monopole, URL Pharma a multiplié le prix de la colchicine par un facteur de plus de 50, passant de \$0,09 par comprimé à \$4,85 par comprimé, avec un coût supplémentaire pour Medicaid estimé à plus de \$50 millions par an (Kesselheim et Solomon, 2010 : 2046).

Le cas de l'acide carglumique est un autre exemple criant à ce sujet. Cet acide aminé utilisé depuis 1982 dans le traitement du déficit en N-acétylglutamate synthétase (NAGS), une maladie métabolique rarissime, a été développé par Orphan Europe en tant que médicament orphelin sous le nom de Carbaglu®. Le dossier de demande d'AMM soumis à l'EMA se base essentiellement sur des références bibliographiques aux essais cliniques conduits par des équipes de recherche indépendantes (Carbaglu®, EPAR). Depuis son autorisation en 2003, le Carbaglu® est devenu la seule forme d'acide carglumique autorisée en Europe et a vu son prix au Royaume-Uni passer de £11 à £262,90 le gramme, soit de £4 015 à £95 000 par an pour un enfant de 10 kg et pour un traitement à vie (Leonard et Richmond, 2009).

Le développement de la thalidomide est encore plus illustratif de cette pratique. À l'origine de l'un des plus grands scandales sanitaires au XXème siècle, cette molécule a trouvé une seconde vie grâce à l'ODA et a fait au passage le succès de l'entreprise Celgene. Cette petite entreprise fondée en 1986 a commencé à s'intéresser au potentiel thérapeutique de la thalidomide au début des années 1990, obtenant entre 1993 et 2004, neuf désignations orphelines pour la thalidomide dans le traitement de différentes maladies rares. En juillet 1998, une première indication (traitement de l'érythème noueux lépreux) a été approuvée par

la FDA permettant à Celgene le lancement commercial de son médicament sous le nom de Thalomid[®]. Mais c'est grâce à l'obtention en mai 2006 d'une deuxième indication dans le traitement du myélome multiple, un cancer rare à forte incidence (Raab et al. 2009), que le Thalomid[®] a multiplié ses revenus. En même temps, Celgene poursuivait le développement d'un dérivé de la thalidomide : la lénalidomide (Revlimid[®]). En juin 2006, Revlimid[®] a été approuvé aux États-Unis dans le traitement du myélome multiple chez les patients ayant déjà reçu au moins un traitement antérieur. Grâce à ces deux médicaments, Celgene a réussi à dominer le marché du myélome multiple avec des revenus en 2010 pour le Revlimid[®] et le Thalomid[®] qui s'élèvent à \$2 469 millions et \$390 millions respectivement.

6.3.5 Inciter à la prescription hors-indications autorisées (*off-label*)

Lorsqu'une entreprise pharmaceutique assure la promotion de ses produits auprès des médecins prescripteurs, elle doit respecter scrupuleusement les informations contenues dans la notice (*label*), qui précise la ou les indications du produit sur la base des preuves d'efficacité et de sécurité apportées par le promoteur dans le dossier de demande d'autorisation. En revanche, au nom du principe de la liberté de prescription, les médecins sont libres de ne pas s'en tenir aux recommandations de la notice et prescrire le médicament dans d'autres indications s'ils estiment que cela est dans l'intérêt du patient. On parle dans ce cas de prescription hors-indications (*off-label*) (Chevalier, 2011).

D'après les résultats d'une enquête réalisée en 2003 aux États-Unis, les prescriptions *off-label* représentent 21% de l'ensemble des prescriptions (Radley et al., 2006). La prescription hors-indications offre certains avantages aux patients comme l'introduction de nouvelles pratiques cliniques, notamment lorsque les traitements approuvés ont échoué, et permet l'accès précoce à des médicaments potentiellement efficaces (Stafford, 2008). Mais elle comporte aussi des inconvénients. Ainsi, les entreprises dont les produits sont largement utilisés en *off-label*,

deviennent très réticentes à conduire les essais cliniques indispensables pour garantir la sécurité et l'efficacité de leur produit dans la nouvelle indication.

Les entreprises pharmaceutiques ont l'interdiction formelle de faire la promotion de leurs produits dans des indications non-approuvées sous peine de se voir infliger de fortes amendes. Plusieurs grandes entreprises sont déjà tombées sous le coup de cette sanction. Par exemple, en 2009, Eli Lilly a été condamné à payer une amende de \$1 415 millions pour la promotion hors-indications de l'olanzapine (Zyprexa[®]), la même année, Pfizer a été condamné pour les mêmes faits concernant le valdécoxib (Bextra[®]) à \$2 300 millions (Chevalier, 2011).

Dans le cas des médicaments orphelins, cette pratique semble particulièrement répandue (Côté et Keating, 2010 ; Ariyanchira, 2008). L'exemple de l'éptacog alpha ou facteur VII activé recombinant (NovoSeven[®] ; Novo Nordisk) est assez illustratif à ce sujet. NovoSeven[®] a été approuvé aux États-Unis dans cinq indications relatives à des conditions extrêmement rares dans le traitement des accidents hémorragiques et la prévention des hémorragies survenant lors d'interventions chirurgicales ou de procédures invasives chez les patients hémophiles. Mais Novo Nordisk a réussi à augmenter considérablement l'usage de son traitement passant de 125 cas traités en 2000 à 17 813 cas en 2008 rien qu'aux États-Unis. Selon les NIH, il y a environ 18 000 hémophiles aux États-Unis, mais seul un petit nombre d'entre eux nécessite l'utilisation du NovoSeven[®], qui coûte entre \$2 000 et \$10 000 le flacon (Silverman, 2011). Malgré cela, les ventes mondiales du NovoSeven[®] ont atteint \$1 400 millions en 2010. En réalité, NovoSeven[®] était utilisé dans 97% des cas dans des indications non autorisées telles que les traumatismes hémorragiques, les hémorragies intracrâniennes et les chirurgies diverses. En juin 2011, Novo Nordisk a accepté le paiement d'une amende de \$25 millions en règlement d'une poursuite dans laquelle l'entreprise était accusée de promouvoir illégalement l'utilisation du NovoSeven[®] en *off-label*. Selon les termes de la poursuite, Novo Nordisk aurait promu le NovoSeven[®] auprès de médecins militaires et civils,

par le biais de subventions, de frais de conférences et autres pots de vin pour encourager les médecins à soutenir publiquement l'usage du médicament dans les unités de traumatologie afin de contrôler les saignements chez des patients non hémophiles (DOJ, 2011).

Le bécacizumab (Avastin[®] : Roche) offre un autre exemple de l'utilisation hors-indications des médicaments orphelins. L'Avastin[®] est approuvé aux États-Unis dans le traitement de trois cancers rares (cancer colorectal métastatique, le glioblastome et le carcinome rénal métastatique) et en Europe uniquement dans le traitement du cancer colorectal métastatique. Il est cependant très utilisé en dehors de ces indications, notamment pour le traitement de la Dégénérescence Maculaire Liée à l'Âge (DMLA). Cette maladie constitue la première cause de baisse d'acuité visuelle chez les personnes de plus de 50 ans dans les pays développés. Avec 2 millions de patients atteints en France, elle représente le principal problème de santé publique ophtalmologique (Proença Pina et al., 2007). L'Avastin[®] est aussi utilisé dans d'autres indications ophtalmologiques moins fréquentes comme la rétinopathie diabétique proliférative, les néovaisseaux choroïdiens maculaires en dehors de la DMLA et les occlusions veineuses rétiniennes (Rosenfeld, 2006). Bien qu'il soit difficile d'évaluer la part de ces indications dans les revenus de l'Avastin[®], il est clair qu'elles contribuent pour une part non négligeable aux \$6 214 millions de chiffre d'affaires annuel de ce produit.

Le Tableau 31 offre quelques exemples d'utilisations *off-label* de certains médicaments orphelins. Nous constatons que les utilisations hors-indications en oncologie sont largement dominantes. Cela s'explique par le fait que certains médicaments (comme les anti-VEGF) ont des mécanismes d'action qui peuvent être mis à profit dans le traitement de plusieurs cancers. Les entreprises pharmaceutiques semblent utiliser les médicaments orphelins comme un moyen rapide et relativement peu coûteux pour entrer sur le marché, sachant qu'elles peuvent par la suite obtenir un usage plus large de ces médicaments en *off-label* grâce à un arsenal de techniques promotionnelles indirectes comme la formation médicale continue, les bourses

d'études et les subventions de recherche (Stafford, 2008). Comme nous l'avons déjà vu plus haut, le faible niveau d'exigences requis par les agences réglementaires et les coûts de développement et d'enregistrement relativement bas font que ces médicaments constituent un excellent point d'entrée sur le marché.

Tableau 31 : Exemples d'utilisations *off-label* de certains médicaments orphelins

Médicament	Utilisation hors-indications
Gleevec®	Carcinome hépatocellulaire Cancer de l'utérus Arthrite rhumatoïde
Arzerra®	Lymphome non-hodgkinien
Busilvex®	Médulloblastome
Litak®	Mastocytose systémique sévère Histiocytose langerhansienne Leucémie lymphocytaire T chronique
Tracleer®	Myélome multiple Lupus érythémateux systémique (phénomène de Raynaud)
Revlimid®	Lymphome à cellules du manteau Lymphome B diffus à grandes cellules Lymphome folliculaire Lymphome nodulaire à cellules B de la zone marginale Lymphome de type MALT (<i>Mucosa-Associated Lymphoid Tissue</i>)
Vidaza	Leucémie aiguë myéloblastique
Rituxan®	Lymphome B à grandes cellules
Sprycel®	Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes Cancer de la prostate Leucémie lymphoïde chronique

Source : www.off-label.com

6.4 Au-delà du champ du médicament orphelin : apport de la recherche sur les médicaments orphelins et les maladies rares à l'industrie pharmaceutique

La recherche sur les maladies rares et les médicaments orphelins a accompagné l'émergence d'un nouveau paradigme de la R&D pharmaceutique caractérisé par un abandon progressif des méthodes heuristiques et leur remplacement par des méthodes plus rationnelles. Nous verrons que l'application de ce nouveau paradigme dans la recherche sur les maladies rares et le développement des médicaments orphelins a permis la réalisation de plusieurs avancées majeures dont les bénéfices s'étendent à un grand nombre de maladies communes. En outre, les différents régimes d'incitation adoptés dans le monde en faveur des promoteurs des médicaments orphelins ont grandement contribué à l'essor de l'industrie biotechnologique d'abord aux États-Unis puis au Japon et en Europe. Les entreprises de biotechnologie ont su utiliser les médicaments orphelins comme un moyen d'accès au marché qui permet de générer, *via* des investissements relativement peu élevés, des revenus supérieurs à ceux que procurent les médicaments conventionnels. Grâce à ces revenus initiaux, elles ont réussi à diversifier leurs activités en développant de nouveaux médicaments orphelins et non orphelins réalisant ainsi une croissance soutenue et des progrès thérapeutiques majeurs.

6.4.1 Apport de la recherche sur les maladies rares à la R&D pharmaceutique

Nature is nowhere accustomed more openly to display her secret mysteries than in cases where she shows tracings of her workings apart from the beaten paths; nor is there any better way to advance the proper practice of medicine than to give our minds to the discovery of the usual law of nature, by careful investigation of cases of rarer forms of disease.

William Harvey, 1657

Plusieurs siècles après l'observation de William Harvey, les maladies rares continuent d'offrir à la recherche médicale des modèles permettant l'étude des processus physiopathologiques à

l'œuvre dans plusieurs maladies communes. En effet, les recherches sur les maladies rares, stimulées par les différents régimes d'incitations instaurés dans le monde, ont permis plusieurs avancées majeures en médecine dont la portée dépasse largement le périmètre de ces seules maladies. Par exemple, les recherches sur la Tumeur de Wilms (ou néphroblastome), un cancer pédiatrique rare, ont été citées comme modèle pour la compréhension de la biologie moléculaire, génétique et épigénétique et de plusieurs cancers pédiatriques et non pédiatriques (Feinberg et Williams, 2003). Les études sur la maladie de Tangier, une maladie rarissime causée par une mutation du gène associé à la dégradation du cholestérol, ont permis d'identifier une nouvelle cible pour des thérapies visant à réduire les risques de maladies cardiaques (Delude, 2009). Les recherches sur le syndrome de Liddle, maladie rénale héréditaire associée à une hypertension sévère, ont contribué à la connaissance du mécanisme de l'hypertension artérielle (Lifton et al., 2001). Enfin les études sur l'anémie de Fanconi ont apporté plusieurs éclairages sur les mécanismes à l'œuvre dans l'insuffisance médullaire, le cancer et la résistance à la chimiothérapie (D'Andrea, 2010).

En outre, les recherches sur les maladies rares et les médicaments orphelins ont initié ou accompagné plusieurs révolutions scientifiques et thérapeutiques. Ainsi, ces recherches ont permis la mise au point de plusieurs molécules d'un grand intérêt thérapeutique et de techniques révolutionnaires dont les applications thérapeutiques et diagnostiques ne cessent d'être élargies. Les incitations accordées aux promoteurs des médicaments orphelins, notamment l'exclusivité commerciale dans le cas des molécules non-brevetables, le financement de la recherche fondamentale par des fonds publics ou associatifs, la connaissance des mécanismes physiopathologiques des maladies rares, la constitution de registres de patients, etc. sont autant de facteurs qui ont grandement contribué à ces avancées.

Parmi les molécules qui ont été développées dans le cadre de la recherche sur les maladies rares et qui ont eu un fort impact sur la santé publique, nous pouvons citer le cas des

inhibiteurs des protéines kinases. Le chef de file de cette sous-classe chimique est l'imatinib (Gleevec[®]/Glivec[®]) qui a été approuvé dans le traitement de plusieurs formes de leucémies. Par la suite, cette sous-classe s'est enrichie avec plusieurs médicaments orphelins (e.g. Nexavar[®] dans le traitement du carcinome rénal et hépatocellulaire et Torisel[®] dans le traitement du lymphome des cellules du manteau). Parallèlement, d'autres inhibiteurs de protéines kinases ont été développés contre des cancers plus fréquents. Nous pouvons citer l'exemple du géfitinib (Iressa[®]) indiqué dans le traitement du cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) qui représente environ 75 à 80% de l'ensemble des cancers bronchiques et qui constitue la première cause de décès par cancer dans le monde (Binder-Foucard, 2013). Un autre exemple est celui du lapatinib (Tyverb[®]) indiqué dans le traitement du cancer du sein qui constitue le plus fréquent des cancers féminins (Binder-Foucard, 20013).

Révolution thérapeutique majeure, notamment en cancérologie où ils constituent l'une des premières thérapies ciblées, les anticorps monoclonaux ont largement bénéficié des efforts de recherche consentis dans le domaine des maladies rares. Le rituximab (MabThera[®]/Rituxan[®]), indiqué dans le traitement des lymphomes non hodgkiniens (indication orpheline), fut l'un des premiers anticorps monoclonaux mis sur le marché. D'autres anticorps monoclonaux ont été développés à la fois pour le traitement de cancers rares et non rares. C'est le cas du bévacizumab (Avastin[®]) indiqué dans le traitement du carcinome rénal (indication orpheline), du cancer colorectal, du cancer du sein et du CBNPC. En dehors de la cancérologie, les anticorps monoclonaux trouvent d'autres utilisations comme en rhumatologie (e.g. Humira[®]), en cardiologie (e.g. Reopro[®]) ou en hématologie (e.g. Soliris[®]).

La technique de recombinaison génétique (ADN recombinant) constitue une autre révolution thérapeutique majeure ayant bénéficié des recherches sur les maladies rares et les médicaments orphelins. Cette technique permet d'obtenir des protéines thérapeutiques (hormones, enzymes, facteurs sanguins de la coagulation, etc.) à partir de microorganismes

dont l'ADN a été modifié grâce à l'introduction d'un nouveau gène. Cette technique constitue une alternative plus sûre et plus économique à l'extraction de ces protéines à partir d'animaux ou de tissus humains grâce à un meilleur rendement et une plus grande pureté¹⁶³. L'hormone de croissance (Protropin[®]) fut la deuxième hormone humaine, après l'insuline, à être synthétisée par la technique de l'ADN recombinant. Par la suite, d'autres hormones recombinantes ont été mise au point pour le traitement d'un grand nombre de maladies (e.g. Luveris[®] pour le traitement de l'infertilité et Forsteo[®] pour le traitement de l'ostéoporose). Les enzymes recombinantes offrent un autre exemple d'application de cette technique. Dans les déficits enzymatiques, l'accumulation de métabolites toxiques au niveau des organes (poumons, cœur, foie, rate, cerveau, etc.) entraîne des troubles graves et irréversibles. Les enzymes recombinantes permettent de remplacer les enzymes déficitaires et empêchant ainsi l'accumulation de ces métabolites (e.g. Replagal[®] pour le traitement de la maladie de Fabry et Myozyme[®] pour le traitement de la maladie de Pompe).

La thérapie génique est une autre approche innovante née des recherches sur les maladies rares et dont le potentiel d'application dans les maladies fréquentes semble extrêmement prometteur. « La thérapie génique consiste à introduire un gène normal dans une cellule malade afin de lui permettre de fabriquer la protéine manquante ou déficiente. Le gène-médicament est amené dans les cellules au moyen de transporteurs appelés « vecteurs » qui sont le plus souvent des virus rendus inoffensifs » (Généthon, 2013). Les premiers succès de cette technique ont été réalisés sur des maladies rares. En effet, en 1999, des enfants atteints de déficit immunitaire combiné sévère lié au chromosome X (DICS-X) ont été traités par thérapie génique et ont pu retrouver un système immunitaire fonctionnel échappant ainsi aux infections à répétition (Hacein-Bey-Abina et al. 2010). En 2009, un nouveau succès pour la

¹⁶³ Par exemple, la première insuline fut extraite du pancréas de cochon. Cependant, à cause d'une différence avec l'insuline humaine au niveau d'un acide aminé, cette insuline était moins efficace et pouvait provoquer des réactions d'hypersensibilité.

thérapie génique a été réalisé pour deux jeunes enfants atteints d'adrénoleucodystrophie, une maladie rare et mortelle du cerveau (AFM, 2013). Aujourd'hui, la thérapie génique représente un espoir pour de nombreuses maladies rares et offre à la médecine de demain de nouveaux outils thérapeutiques pour des maladies plus fréquentes. Par exemple, les approches de thérapie génique développées pour les pathologies rares de la vision pourront être adaptées à la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA). De même, la thérapie génique développée pour des maladies rares du système nerveux central pourrait bénéficier aux maladies neurodégénératives fréquentes comme la maladie d'Alzheimer ou la maladie de Parkinson (Frégaville-Arcas, 2011).

6.4.2 Apport de la recherche sur les médicaments orphelins à l'industrie biotechnologique

La découverte de la structure en double hélice de l'ADN par James Watson et Francis Crick en 1953 marque le début d'une nouvelle ère en médecine. C'est la naissance de la génétique. On découvre alors que chaque protéine, qu'elle soit produite par une bactérie, une plante ou un animal, est codée par une séquence spécifique d'ADN qu'on appelle « gène ». Les scientifiques commencent à envisager la possibilité d'induire la production de protéines d'intérêt médical par des microorganismes connus pour leur capacité à intégrer des séquences d'ADN étranger et à le dupliquer. Cet exploit est réalisé pour la première fois en 1973 par deux chercheurs Américains, Stanley Cohen et Herbert Boyer, qui parviennent à mettre au point la technique de recombinaison génétique (ADN recombinant). Cette découverte est considérée comme le début de la biotechnologie moderne (Hughes, 2001).

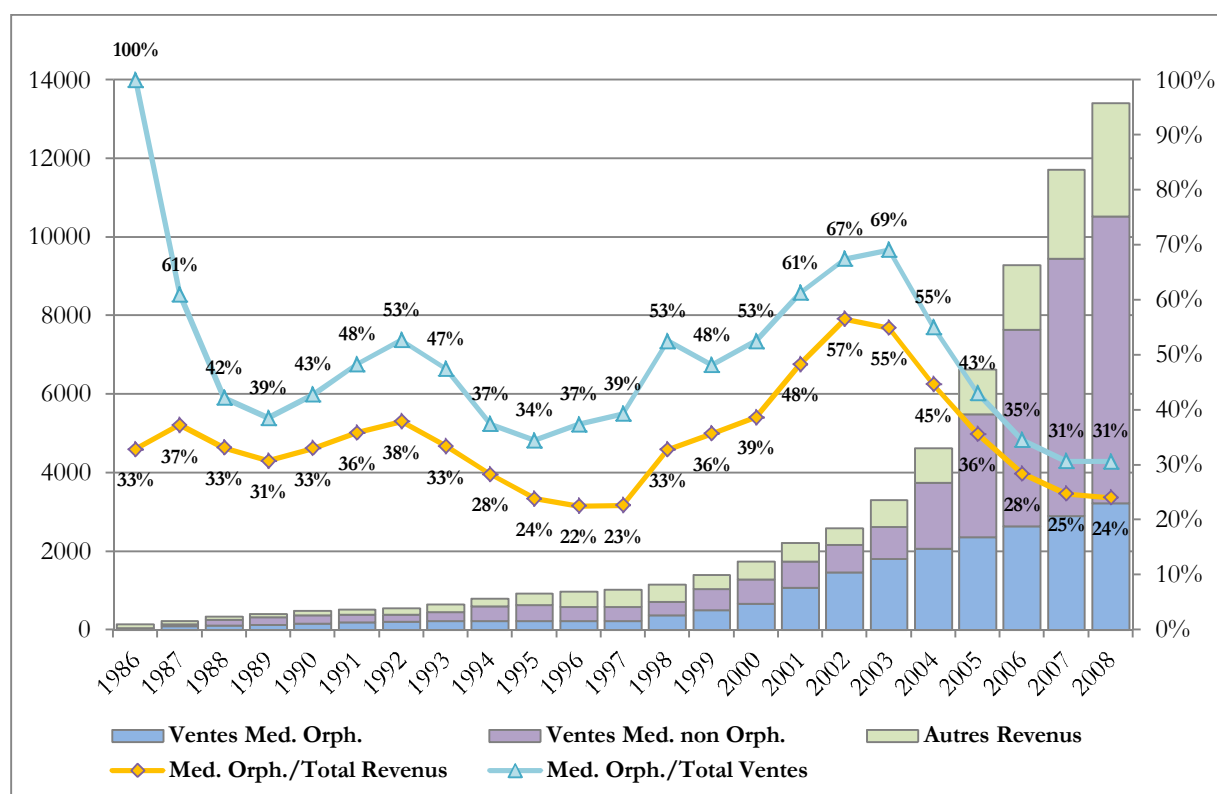
Conscient de l'énorme potentiel commercial de cette technique, le jeune investisseur Robert Swanson convainc Boyer de s'associer avec lui pour créer l'entreprise Genentech en 1976. C'est la première entreprise de biotechnologie au monde. En 1978 et 1979 les scientifiques de

Genentech parviennent à cloner les gènes de l'insuline et de la somatropine (l'hormone de croissance), étape décisive avant l'introduction de ces gènes dans le génome hôte. Pour des raisons stratégiques, Genentech décide de poursuivre le développement de l'insuline en partenariat avec Eli Lilly. En effet, les dirigeants de Genentech ne voulaient pas entrer en concurrence directe avec Eli Lilly qui contrôlait à l'époque 75% du marché américain de l'insuline. En outre, le coût des essais cliniques nécessaires au développement de l'insuline recombinante dépassait largement les capacités financières de Genentech du fait du nombre important de patients qu'il convient d'enrôler (Pederson, 2000). En revanche, le développement de la somatropine pour le traitement du retard de croissance chez l'enfant, une maladie rare aux États-Unis, nécessitait des essais cliniques moins nombreux et par conséquent moins coûteux. Genentech pouvait alors poursuivre le développement de la somatropine grâce aux fonds levés suite à son introduction en bourse en 1980 et aux royalties versées par Eli Lilly après la mise sur le marché en 1982 de l'insuline recombinante (Humulin[®]) dont elle venait d'acquérir les droits d'exploitation auprès de Genentech. Humalin[®] était alors la première protéine recombinante commercialisée au monde.

En décembre 1985, la somatropine recombinante (Protropin[®]) de Genentech est approuvée par la FDA dans le traitement au long cours du retard de croissance chez l'enfant. Protropin[®] obtient la désignation « médicament orphelin » et une exclusivité commerciale de 7 ans dans cette indication. C'est le premier médicament recombinant produit et commercialisé par une entreprise de biotechnologie. Les ventes du Protropin[®], qui passent de \$44 millions en 1986 à \$206 millions en 1992, permettent à Genentech de réaliser une croissance soutenue (Figure 9). En 1993, le Protropin[®] est remplacé par une version moins antigénique : le Nutropin[®]. Les ventes du Nutropin[®] poursuivent alors leur progression atteignant \$218 millions en 1996. En 1997, le rituximab (Rituxan[®]/MabThera[®]), développé par Genentech en partenariat avec IDEC Pharmaceuticals (actuellement Biogen Idec) est approuvé par la FDA en tant que

médicament orphelin dans le traitement du lymphome non-hodgkinien. Dès l'année suivante, le Rituxan[®]/MabThera[®] réalise un chiffre d'affaires de \$163 millions et atteint le statut de blockbuster dès 2002 (\$1 163 millions). En 2012, il réalise \$7 155 millions de chiffre d'affaires grâce notamment à de nouvelles indications orphelines et non orphelines.

Figure 9 : Évolution des ventes des médicaments orphelins et des revenus de Genentech (1985-2008)



Source : Adapté de www.gene.com

Parallèlement, Genentech développe de nouvelles indications orphelines pour ses médicaments non orphelins déjà commercialisés. Ainsi, en 2009, le bévacicumab (Avastin[®]) est approuvé par la FDA dans le traitement du carcinome rénal et du glioblastome. Le trastuzumab (Herceptin[®]) est quant à lui approuvé en 2010 dans le traitement de l'adénocarcinome gastrique ou œsophagien. Herceptin[®] et Avastin[®] ont généré des revenus en 2012 équivalents à \$6 283 et \$6 149 millions respectivement. En mars 2009, Genentech est rachetée par le géant pharmaceutique suisse Roche pour plus de \$46,8 milliards. Roche

devient le leader mondial de la cancérologie (33,7% de parts de marché en 2011) grâce notamment aux produits issus du portefeuille de Genentech. La cancérologie est le marché pharmaceutique le plus important au monde avec \$64,6 milliards de chiffre d'affaires en 2011 (8,6%) et une croissance prévue sur la période 2011-2018 égale à 7,1% contre 3,1% pour l'ensemble du marché pharmaceutique mondial (EvaluatePharma, 2012).

Le cas de Genentech n'est pas une exception dans le domaine des biotechnologies. Le succès de la majorité des entreprises biotechnologiques s'est construit sur l'exploitation des médicaments orphelins durant les premières phases suivie d'une diversification progressive vers d'autres produits. C'est le cas par exemple d'Amgen, Genzyme et Biogen, considérées aux côtés de Genentech comme les leaders historiques de ce marché. Pour ces entreprises, les médicaments orphelins constituent un excellent moyen d'accès au marché. En effet, comme nous l'avons déjà souligné, ces médicaments permettent de générer, *via* des investissements relativement peu élevés, des revenus supérieurs à ceux que procurent les médicaments conventionnels. Les médicaments orphelins continuent à être à l'origine de la création de plusieurs entreprises de biotechnologie et à la base de leur croissance. Comme on peut le constater à partir du Tableau 32, ces médicaments constituent une part importante de leurs ventes totales et de leurs revenus.

Tableau 32 : Part des médicaments orphelins dans les revenus et les ventes d'une sélection d'entreprises biotechnologiques en 2012

Entreprises	Revenus	Ventes	Revenus MO	MO/revenus	MO/ventes
Amgen	\$17 265	\$16 639	\$8 755	51%	53%
Biogen Idec	\$5 516	\$3 783	\$2 913	53%	77%
Celgene	\$5 507	\$5 369	\$4 942	90%	92%
Shire	\$4 681	\$4 407	\$1 419	30%	32%
Alexion	\$1 134	\$1 134	\$1 134	100%	100%

Source : Rapports annuels 2012 (Amgen, Biogen Idec, Celgene, Shire, Alexion). Données en millions USD

Conclusion

À travers une analyse qualitative et quantitative des médicaments orphelins approuvés aux États-Unis et en Europe, nous avons montré que l'industrie pharmaceutique a su mettre en œuvre plusieurs stratégies qui lui ont permis de développer et de commercialiser un nombre croissant de médicaments orphelins très rentables et d'opérer, en partie grâce aux médicaments orphelins, des changements stratégiques importants contribuant à créer de nouvelles opportunités et à maintenir les performances économiques des entreprises pharmaceutiques. Sans être « délibérées » et issues d'une planification rigoureuse, ces stratégies ont pour la plupart « émergé » (Mintzberg et al., 1998) à partir des pratiques des petites entreprises biotechnologiques pionnières dans ce domaine. Les grandes entreprises pharmaceutiques ont ensuite commencé à systématiser progressivement ces pratiques réussissant par là à assoir leur domination sur ce marché.

Ainsi, après des débuts marqués par la prolifération des petites entreprises spécialisées dans le développement des médicaments orphelins, les grandes entreprises ont réussi à pénétrer progressivement sur ce marché. Pour cela, elles ont eu recours à plusieurs stratégies : création de divisions dédiées, acquisition d'entreprises spécialisées, sous-traitance de la recherche et du développement et acquisition de droits exclusifs d'exploitation. Au final, les entreprises qui ont le mieux su bénéficier des incitations attribuées par les nouveaux arrangements légaux concernant le médicament orphelin demeurent les « Big Pharma ». Il faut cependant observer que ces arrangements ont facilité l'accès au marché pour de nouveaux entrants. Certaines start-up, spécialisées dans les biotechnologies, ont réussi à mettre à profit ces arrangements afin de réaliser des revenus importants et devenir des acteurs majeurs de l'industrie biopharmaceutique (e.g. Genentech, Amgen, Genzyme). Mais la plupart des petites ou

moyennes entreprises de biotechnologie, dont le développement constituait l'un des objectifs de certains des promoteurs des dispositifs mis en place, n'ont pu en tirer parti seules faute de ressources suffisantes. Elles restent spécialisées dans des marchés de niche ou ne servent que des marchés nationaux. Analyser de manière plus approfondie les transformations du paysage de l'industrie pharmaceutique, en lien avec le nouveau système d'incitations mais aussi avec la révolution pharmaceutique qui l'a accompagné, serait fort intéressant mais dépasse le cadre de ce travail doctoral.

S'il reste aussi difficile d'évaluer les revenus des médicaments orphelins aux États-Unis à cause de l'utilisation d'un même nom commercial pour les indications orphelines et non orphelines, notre analyse des médicaments orphelins approuvés, entre 2000 et 2010, en Europe (selon la définition stricte de ces produits) montre que 48,2% de ces médicaments ont généré un chiffre d'affaires annuel en 2010 supérieur à \$100 millions et que 5,6% ont atteint le statut de blockbuster. Un médicament orphelin a une probabilité plus importante de générer des revenus annuels supérieurs à \$100 millions s'il est commercialisé par une grande entreprise, disponible aux États-Unis, s'il bénéficie de plusieurs indications et est issu des techniques de biotechnologie.

Nous avons aussi pu observer que les stratégies d'investissement de l'industrie pharmaceutique ciblaient un nombre restreint de médicaments orphelins. En effet, seul un petit nombre de domaines thérapeutiques (e.g. la cancérologie, les déficits enzymatiques, les maladies cardiovasculaires) et de sous-classes chimiques (e.g. enzymes, inhibiteurs de protéines kinases) concentrent la majorité des médicaments développés, en raison des possibilités d'extension à partir de ces médicaments vers des maladies communes, de l'effet d'expérience important dans certains domaines thérapeutiques et des niveaux de prix très élevés des premiers médicaments autorisés contre certaines maladies ou des chefs de files de certaines sous-classes. Certaines maladies rares resteront donc encore longtemps orphelines

tandis que des maladies fréquentes mais négligées ne seront pas traitées faute d'avoir bénéficié de la mobilisation de mouvements suffisamment forts pour négocier des arrangements permettant la rentabilité de leur production et de leur commercialisation.

Afin d'exploiter au mieux les incitations accordées par les réglementations concernant les médicaments orphelins, les entreprises pharmaceutiques ont recours à plusieurs tactiques. Notre analyse a permis d'en identifier cinq. La première consiste à pratiquer des niveaux de prix très élevés. Ainsi, face à l'absence d'alternatives thérapeutiques et sous la pression des patients, les agences d'évaluation pharmaco-économiques et les organismes d'assurance santé publics et privés se trouvent contraints d'accepter des prix par patient extrêmement élevés et de prendre en charge intégralement les coûts de ces traitements. La deuxième tactique se base sur le développement de médicaments pour les maladies rares à forte incidence. En investissant dans le développement de médicaments pour ces maladies, les entreprises pharmaceutiques s'assurent d'une croissance continue du nombre de patients mis sous traitement et par conséquent d'une augmentation continue de leurs revenus. La troisième tactique consiste à multiplier le nombre d'indications pour un même médicament. Ainsi, l'entreprise étend continuellement la population cible tout en maintenant des prix de départ élevés et en obtenant de nouveaux droits de propriété intellectuelle ou une nouvelle exclusivité commerciale. L'entreprise peut aussi, à travers une quatrième tactique, recycler de vieilles molécules pour développer de nouveaux médicaments orphelins. Ainsi, l'entreprise développe à des coûts relativement faibles un « nouveau » médicament, bénéficie du monopole sur le marché grâce à l'exclusivité commerciale et peut ainsi pratiquer des prix élevés. Enfin l'entreprise peut commercialiser un médicament orphelin et inciter les médecins à le prescrire hors-indications approuvées. La prescription *off-label*, qui n'est pas spécifique aux médicaments orphelins, est particulièrement intéressante dans le cas de ces médicaments puisqu'elle permet d'accéder au marché rapidement et à des coûts relativement faibles puis de

cibler (illégalement) une population plus large. Les prix des médicaments orphelins restent alors très élevés et beaucoup de médicaments orphelins ne traduisent aucune innovation conséquente. Seule une mobilisation des acteurs intéressés semblent pouvoir transformer cette situation.

Mais au-delà de l'intérêt économique direct des médicaments orphelins, le développement de la recherche sur les maladies rares et les médicaments orphelins a permis la réalisation de plusieurs avancées médicales majeures dont les bénéfices s'étendent à un grand nombre de maladies communes. Ces recherches ont aussi accompagné des transformations importantes de l'industrie pharmaceutique et l'essor de l'industrie biotechnologique qui participe aujourd'hui au maintien des performances du secteur pharmaceutique. Même si la critique a donc d'abord été récupérée par les entreprises pharmaceutiques pour maintenir leurs performances économiques en investissant le champ du médicament orphelin pour y obtenir des incitations conséquentes qu'elles ont su exploiter, elle a aussi eu un impact positif sur la santé publique qui dépasse le cadre restreint des maladies rares.

CONCLUSION DE LA SECONDE PARTIE : DE LA RÉSISTANCE FACE À LA CRITIQUE À L'EXPLOITATION DU CHAMP DU MÉDICAMENT ORPHELIN

En nous appuyant sur le cadre théorique présenté dans la première partie, nous avons pu explorer la relation entre la critique à l'encontre des entreprises pharmaceutiques dans le domaine des médicaments orphelins et les stratégies mises en œuvre par celles-ci afin d'y faire face et de l'exploiter. Nous avons ainsi tenté d'apporter quelques éclairages sur cette relation et sur le processus de construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis et en Europe qui en a été le produit. Nous avons souligné que ce nouveau champ était devenu pour les entreprises pharmaceutiques une source d'opportunités qu'elles avaient progressivement créées et saisies.

Nous avons analysé, dans un premier temps, le processus de formation de la contestation autour de la cause des médicaments orphelins aux États-Unis sous l'angle des mouvements sociaux. Grâce à cette approche, nous avons pu observer les différentes activités menées par les patients atteints de maladies rares afin de structurer leur action. Ce processus a comporté la création de structures organisationnelles, de cadres cognitifs et de répertoires d'action. Le travail de cadrage (e.g. Snow et al., 1986 ; Snow et Benford, 1988) a joué un rôle important en permettant de créer une cause commune, celle des maladies rares, à partir d'enjeux transversaux touchant des populations *a priori* très hétérogènes. Les répertoires d'action utilisés par la coalition des associations de patients ont connu un changement progressif partant d'une logique de consultation et de production d'expertise pour évoluer vers une logique protestataire (Grossman et Saurugger, 2012).

La puissance publique a de son côté élaboré plusieurs actions afin de prendre en charge le problème des médicaments orphelins. Dans une première étape, les différentes

administrations sanitaires et le Congrès ont essayé de définir plus précisément ce problème et les enjeux qu'il pose à différents acteurs (malades, industriels, médecins, etc.) à travers la création de commissions spéciales, l'élaboration de rapports d'experts et l'audition des représentants des acteurs concernés. Dans une seconde étape, et sous la pression des demandes répétées des malades, des membres du Congrès ont entrepris de proposer une solution législative à ce problème.

Cette séquence d'interactions entre les patients d'un côté et l'administration sanitaire et le Congrès de l'autre illustre la manière complexe dont l'action publique et celle des mouvements sociaux peuvent être étroitement intriquées et s'influencer mutuellement. Elle souligne qu'une cause sociétale se définit graduellement grâce à la structuration d'un mouvement social influencé, entre autres, par l'action publique qui s'élabore, elle aussi, progressivement sous l'influence, notamment, de ce mouvement.

En réponse à l'action conjuguée des patients et du Congrès, l'industrie pharmaceutique américaine a mis en place plusieurs stratégies visant à préserver son hégémonie sur le champ du médicament. En utilisant le cadre d'analyse élaboré par Oliver (1991), nous avons observé que les entreprises pharmaceutiques avaient adopté, dans un premier temps, des stratégies de résistance actives (Manipulation, Défiance et dans une moindre mesure, Évitement) puis des stratégies de Compromis dans un second temps. Ce changement coïncide avec l'utilisation de nouveaux répertoires d'action par les associations de patients (actions plus protestataires et mettant en péril la légitimité de l'industrie pharmaceutique) et à l'élaboration de nouvelles propositions par le Congrès (projet de lois qui prend en compte les intérêts économiques de l'industrie pharmaceutique). Cette séquence semble confirmer deux des hypothèses proposées par Oliver (1991 : 160-161) selon lesquelles « plus sera réduit le degré de légitimité sociale perçue comme atteignable à travers la conformité aux pressions institutionnelles, plus sera grande la probabilité d'une résistance organisationnelle aux pressions institutionnelles » et

« plus sera réduit le degré des gains économiques perçu comme atteignables à travers la conformité aux pressions institutionnelles, plus sera grande la probabilité d'une résistance organisationnelle aux pressions institutionnelles ». Ainsi, en l'absence d'une menace sérieuse pour leur légitimité et de perspectives de gains économiques importants, les entreprises pharmaceutiques ont mis en place des stratégies de résistance actives aux demandes des patients et du Congrès. Mais devant la perspective de perte de légitimité et de gains économiques importants, elles ont choisi des réponses de compromis face aux demandes des patients et du Congrès.

Dans une seconde phase, le succès de la législation américaine a poussé les entreprises pharmaceutiques non plus à résister face aux critiques des associations de patients en Europe, mais au contraire à agir en vue de faire adopter un régime d'incitations équivalent au niveau européen. La séquence d'interactions entre l'industrie pharmaceutique, la puissance publique et les associations de patients qui a résulté de cette action diffère radicalement de celle observée aux États-Unis. En effet, face à des associations de patients au départ dispersées et hostiles à l'industrie, les entreprises pharmaceutiques ont décidé de s'appuyer en priorité sur la recherche publique française, puis sur l'administration et le gouvernement français afin de porter le problème des maladies rares en tant que problème de santé publique européen et d'inciter les instances européennes à élaborer une solution législative, sur le modèle américain, en Europe. L'ouverture d'une fenêtre d'opportunité politique (Kingdon, 1984) entre janvier et juin 1995 a joué un rôle important dans le succès du projet politique de l'industrie pharmaceutique. Cette ouverture, loin d'être spontanée, a été le fruit d'un travail institutionnel qui a nécessité de construire le problème des médicaments orphelins en tant que problème de santé publique européen et de présenter la solution des incitations comme la seule solution viable.

Pour analyser cette séquence de la construction du champ du médicament orphelin en Europe, nous avons voulu insister sur le rôle de l'« entrepreneur institutionnel collectif » (e.g. Möllering, 2007 ; Wijen et Ansari, 2007) dans la construction d'un enjeu commun à plusieurs agents autour duquel se structure le champ organisationnel et dans la conception des arrangements institutionnels qui forment le support réglementaire, normatif et cognitif des institutions. En effet, les associations de patients ayant été fédérées et ralliées à la solution des incitations, la collaboration étroite de plusieurs acteurs capables de créer un « leadership collaboratif » (Chrislip et Larson, 1994) a bien constitué l'élément central du processus aboutissant à la promulgation du règlement européen CE 141/2000.

Pour analyser le rôle de la critique dans la création de nouvelles opportunités stratégiques, encore nous fallait-il montrer que le champ du médicament orphelin issu d'un compromis accepté par l'industrie pharmaceutique aux États-Unis avait ensuite largement pu être exploité par celle-ci. C'est pourquoi, nous nous sommes attaché dans un dernier temps de notre recherche à mettre en évidence la manière dont les médicaments orphelins étaient devenus très rentables, parfois même de véritables « blockbusters ».

Au final, les « Big Pharma » sont sorties renforcées de ce processus et ont su récupérer la critique des patients, rallier leurs associations aux solutions incitatives désormais défendues par l'industrie et imposer des prix très élevés pour les médicaments orphelins. Ceux-ci n'étant que rarement très innovants, les coûts pour la société de leur production et de leur commercialisation pourraient sembler disproportionnés et les résultats de cette étude fort pessimistes. Cependant, les incitations accordées aux promoteurs des médicaments orphelins, qui ont accompagné des transformations importantes de l'industrie pharmaceutique et l'essor de l'industrie biotechnologique, ont aussi eu un impact positif sur la santé publique qui dépasse le cadre restreint des maladies rares.

CONCLUSION GÉNÉRALE

Contributions théoriques

Nous avons essayé, dans ce travail de recherche, d'apporter de nouveaux éclairages sur la relation entre la critique à l'encontre des entreprises et les stratégies que celles-ci mettent en œuvre afin d'y faire face et de l'exploiter. Nous avons ainsi montré que la critique peut jouer, dans certains cas, un rôle important dans l'évolution des stratégies des entreprises en permettant la création et l'exploitation de nouvelles opportunités. Si la critique a souvent été perçue comme une menace pour les entreprises parce qu'elle met en péril leur légitimité, nous avons souligné qu'elle peut également, sous certaines conditions, jouer un rôle moteur dans l'élaboration de nouveaux modèles d'affaires, l'identification de besoins non satisfaits par les entreprises et l'initiation et/ou l'accompagnement de changements institutionnels qui permettent de rendre solvables une demande qui ne l'était pas auparavant.

Notre étude a également eu l'ambition de contribuer à la compréhension du processus de construction d'un nouveau champ organisationnel et du rôle des parties prenantes dans ce processus. L'évolution des champs organisationnels a fait l'objet de nombreuses recherches au sein du courant néo-institutionnel. En revanche, peu de travaux ont été consacrés à l'étude de la construction/émergence des nouveaux champs organisationnels (Aldrich, 1999 ; Powell, 1999). Grâce à l'étude du processus de construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis et en Europe, nous avons pu vérifier que ce processus nécessitait un travail institutionnel qui comprend la construction d'un enjeu commun permettant l'enrôlement des différentes parties prenantes et la conception des arrangements institutionnels qui forment le support réglementaire, normatif et cognitif des institutions du champ organisationnel. Nous avons ainsi mis l'accent sur le travail terminologique des agents (e.g. création, promotion,

diffusion, contestation d'un terme) qui, loin d'être neutre et passif, joue un rôle important dans la définition des frontières du champ et des « actants » (individus, organisations, objets, concepts, etc.) (Callon, 1986) qui le constituent.

Si le rôle des différents agents dans la construction d'un nouveau champ organisationnel a souvent été étudié à travers le prisme d'une approche théorique unique (par exemple, celle des mouvements sociaux, de l'entrepreneuriat institutionnel ou de la stratégie d'entreprise), nous avons souligné, dans la lignée de plusieurs travaux récents (e.g. Rao et al., 2000 ; Davis et al., 2008), l'intérêt d'adopter des approches complémentaires permettant de prendre en compte les éléments matériels et symboliques qui structurent l'action collective de l'ensemble des agents du champ organisationnel.

Contributions méthodologiques

Sur le plan méthodologique, notre démarche fournit une bonne illustration de l'intérêt d'adopter une approche évolutive centrée sur le phénomène étudié et non basée sur un choix *ex ante* et rigide des outils méthodologiques. La compréhension progressive du phénomène étudié peut remettre en cause certaines hypothèses de départ (e.g. la « paternité » du règlement CE 141/2000 attribuée exclusivement à Annie Wolf dans la majorité des documents publiés) et dévoiler l'aspect controversé de certains éléments pris pour acquis (e.g. le succès des législations américaines et européennes dans le domaine des médicaments orphelins évalué sur la base des seuls critères quantitatifs) appelant par là le chercheur à utiliser de nouvelles sources de données et à élaborer de nouveaux critères de mesures.

Notre travail illustre aussi l'intérêt de conjuguer des approches dites « qualitatives » (recherche documentaire et entretiens semi-directifs) et d'autres désignées comme « quantitatives » (construction et traitement d'une base de données) afin de comprendre un phénomène complexe et controversé. En effet, si l'étude du processus de construction du

champ du médicament orphelin aux États-Unis et en Europe, basée sur la recherche documentaire et les entretiens semi-directifs, a permis d'éclairer les stratégies politiques élaborées par les entreprises pharmaceutiques afin de créer un environnement institutionnel favorable au développement et à la commercialisation de ces médicaments, seule l'analyse des données relatives aux médicaments orphelins approuvés a permis de comprendre la portée et les limites des stratégies concurrentielles mises en œuvre pour exploiter les conditions créées sur le marché.

Enjeux managériaux et sociétaux

Ce travail de recherche éclaire quelques enjeux managériaux et sociétaux et invite différents agents à en approfondir l'examen.

Il invite d'abord les entreprises à repenser leur relation avec les mouvements protestataires en élaborant des outils de veille « critique » pleinement intégrés à la veille stratégique dans l'objectif d'utiliser la critique comme source de nouvelles idées et de création de nouvelles opportunités.

Dans le cas spécifique de l'industrie pharmaceutique, ce travail appelle les entreprises à mettre en œuvre les stratégies permettant de tirer pleinement profit des promesses du *nouveau paradigme scientifique, organisationnel et stratégique* issu, en partie, du champ du médicament orphelin et dont la portée s'étend à l'ensemble du domaine de l'innovation thérapeutique. D'autre part, les pouvoirs publics, les associations de patients et plus largement l'ensemble de la société civile, devront être capables d'élaborer sans cesse de nouvelles stratégies qui dépassent la simple dénonciation et le recours systématique aux solutions législatives ponctuelles et qui prennent en compte la capacité de l'industrie pharmaceutique à récupérer constamment la critique.

En particulier, le rôle des associations de malades semble déterminant. La difficulté pour ces associations consiste aujourd'hui à garder une indépendance suffisante vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique. Car si les intérêts des deux parties convergent sur plusieurs points, ils ne sont pas pour autant identiques. Les prix pratiqués par les entreprises pharmaceutiques dans le domaine des médicaments orphelins doivent demeurer acceptables pour la société sous peine de voir leur accès restreint pour les malades, notamment dans le cas où l'équilibre du système de santé se trouverait menacé par les coûts de plus en plus élevés de ces médicaments. Car l'acceptation des incitations accordées aux médicaments orphelins ne pourra pas durablement s'opérer au détriment des autres maladies et des autres dépenses de santé. Certaines voix s'élèvent déjà pour dénoncer le coût exorbitant de certains médicaments orphelins et des médicaments orphelins dans leur ensemble et posent la question de l'allocation de ressources qui pourraient être affectées à la prise en charge d'un plus grand nombre de patients.

Limites de la recherche

Les limites de ce travail de recherche sont principalement de deux ordres : les limites relatives à la conceptualisation théorique et celles liées à l'utilisation des outils méthodologiques.

Sur le plan théorique, notre ambition de faire dialoguer des courants théoriques divers et d'exploiter les complémentarités existantes par une fertilisation croisée entre plusieurs courants s'est heurtée à l'immensité de cette tâche qui ne peut être réalisée dans les contraintes temporelles d'un travail de thèse et dans les contraintes cognitives d'un chercheur « isolé ». L'ambition qui a guidé notre travail de recherche ne peut être réalisée que par une équipe transdisciplinaire. En effet, même si nous avons pu mettre en évidence l'existence de certaines complémentarités entre des courants qui s'ignorent, l'approfondissement de l'armature théorique que nous avons tenté d'esquisser constitue un travail de longue haleine et

implique que soient croisées des approches gestionnaires, sociologiques, politiques, etc. au travers d'études de cas menées en commun.

Sur le plan méthodologique, la principale limite de notre travail est l'accès à certains acteurs ayant joué un rôle majeur dans la construction du champ du médicament orphelin aux États-Unis et en Europe. En particulier, il aurait été intéressant de pouvoir mener des entretiens semi-directifs avec les parlementaires ayant participé à l'élaboration de l'ODA et du règlement CE 141/2000 ainsi qu'avec les représentants de l'industrie ayant joué un rôle majeur à ce niveau comme Nelly Baudrihaye (décédée) et Olivier Amédée-Manesme (indisponible). L'autre difficulté méthodologique tient aux limites de l'analyse statistique qui ne peut pas tenir compte de certains critères en raison du faible nombre d'observations ou de la difficulté à mesurer certaines variables. Par exemple, certains facteurs qui pourraient influencer l'engagement des entreprises pharmaceutiques dans le développement des médicaments orphelins (e.g. impact sur l'image de l'entreprise, acquisition de connaissances nouvelles) peuvent difficilement être quantifiés.

Voies de recherche futures

Ce travail devrait contribuer à nous ouvrir la voie à de nouvelles recherches sur la relation entre la critique et les stratégies des entreprises. Des études comparatives mobilisant plusieurs cas permettraient de comprendre le choix des réponses stratégiques des entreprises (pourquoi et dans quels contextes certaines entreprises adoptent-elles un type spécifique de réponses stratégiques ?) et des répertoires d'action des mouvements sociaux (pourquoi et dans quels contextes certains mouvements sociaux utilisent-ils un type spécifique de répertoires d'action ?). Les cas pourraient être multisectoriels ou limités au champ de l'industrie pharmaceutique. Une autre comparaison intéressante impliquerait des cas où la critique a réussi effectivement à déstabiliser une industrie entière ou à désinstitutionnaliser une pratique

(e.g. l'industrie de l'amiante, du tabac). Une telle comparaison permettrait de mieux comprendre les conditions du succès des mouvements sociaux et des stratégies des entreprises.

D'autres voies de recherche possibles concernent le processus de construction d'un nouveau champ organisationnel. Le cas du médicament orphelin offre un éclairage intéressant sur ce processus et sur le rôle des agents. Nous avons, néanmoins privilégié les stratégies discursives et les éléments symboliques de ce processus. D'autres études devraient mettre l'accent sur le rôle des éléments matériels dans ce processus et leur utilisation par les agents.

RÉFÉRENCES

- Accardo, A. 1997. *Introduction à une sociologie critique. Lire Bourdieu*. Le mascaret, Bordeaux.
- AFLM : Association Française de lutte contre la Mucoviscidose, AFM : Association Française de lutte contre les Myopathies, AIDES : Association de lutte contre le VIH-SIDA, LNC : Ligue Nationale contre le Cancer. 1996. *Dossier de presse : Maladies rares et médicaments orphelins*. Colloque du 20 septembre 1996, Palais du Luxembourg, Paris.
- AFM : Association Française de lutte contre les Myopathies. 2010. *Médicaments orphelins : un dispositif à renforcer* [en ligne].
https://medias.afm-telethon.fr/Media/1161/medicaments_orphelins.zip/files/docs/all.pdf
(Consulté en Janvier 2012)
- AFM. 2013. *La thérapie génique des maladies rares du cerveau* [on ligne].
<http://www.afm-telethon.fr/la-recherche/progres-realises/25-avancees-majeures/avancee-n-16-la-therapie-genique-des-maladies-du-cerveau>
(Consulté en juin 2013)
- AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. 2011. *Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques* [en ligne].
<http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php>
(Consulté en Juin 2011)
- Ahmadjian, C.L., P. Robinson. 2001. Safety in Numbers: Downsizing and the Deinstitutionalization of Permanent Employment in Japan. *Administrative Science Quarterly* **46**(4) 622-636.

- Akrich, M., M. Callon, B. Latour. 2006. *Sociologie de la traduction. Textes fondateurs*. Presses de l'École des Mines, Paris.
- Albert, M. 1991. *Capitalisme contre Capitalisme*. Le Seuil, Paris.
- Alcimed. 2004. *Study on Orphan Drugs: Overview of the Conditions for Marketing Orphan Drugs in Europe*. Alcimed, Paris.
- Aldrich, H.E. 1999. *Organizations Evolving*. Sage Publications, Thousand Oaks.
- Aldrich, H.E., C.M. Fiol. 1994, Fools Rush in? The Institutional Context of Industry Creation. *Academy of Management Review* **19**(4) 645-670.
- Alford, R.R., R. Friedland. 1985. *Powers of Theory: Capitalism, the State, and Democracy*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Amble, B. 2003. *The Diversity of Modern Capitalism*. Oxford University Press, Oxford.
- Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé : ANSM. 2012. *Les médicaments génériques : des médicaments à part entière*. ANSM, Saint-Denis.
- Ariyanchira, S. 2008. BioMarket Trends: Orphan Drug Arena Driven by Biologics. *GEN* [online].
<http://www.genengnews.com/gen-articles/biomarket-trends-orphan-drug-arena-driven-by-biologics/2318/>
(Accessed on September 2011)
- Arno, P. 1992. *Against the Odds: The Story of AIDS Drug Development, Politics and Profits*. HarperCollins, New York.
- Asbury, C.H. 1985. *Orphan Drugs, Medical versus Market Value*. Lexington Books, Lexington.
- Asbury, C.H. 1988. Collaborative efforts on behalf of orphan diseases. I.H. Sheinberg, J.M. Walshe, Eds. *Orphan diseases and orphan drugs*. Manchester University Press, Manchester, 106-118.

- Asbury, C.H. 1991. The Orphan Drug Act: the first 7 years. *Journal of the American Medical Association* **265**(7) 893-897.
- Ashburn, T.T., K.B. Thor. 2004. Drug repositioning: identifying and developing new uses for existing drugs. *Nature Reviews Drug Discovery* **3**(8) 673-683.
- Ashforth, B.E., B.W. Gibbs. 1990. The Double-Edge of Organizational Legitimation. *Organization Science* **1**(2) 177-194.
- Association de l'École de Guerre Économique : AEGE. 2011. *L'intérêt du gaz de schiste pour la France : analyse critique du dossier gaz de schiste* [en ligne].
http://www.vigilance-perigord.net/cariboost_files/etude_20AEGE_20pour_20total.pdf
 (Consulté en avril 2013).
- Attarça, M. 1998. Affaires publiques : l'émergence d'une nouvelle fonction dans les entreprises. *Revue Française de Gestion* **119** : 75-90.
- Attarça, M. 2002. Les ressources politiques de l'entreprise : proposition d'une typologie. *Actes de la XIème Conférence de l'Association Internationale de Management Stratégique*, Paris, 5, 6 et 7 juin.
- Aymé, S. 2000. *Les injustices de la naissance*. Hachette, Paris.
- Aymé, S., B. Urbero, D. Oziel, E. Lecouturier, A.C. Biscarat. 1998. Information sur les maladies rares : le projet Orphanet. *Revue de Médecine Interne* **19**(S3) 376-377.
- Aymé, S., V. Hivert. 2011. *Report on rare disease research, its determinants in Europe and the way forward* [online].
http://asso.orpha.net/RDPlatform/upload/file/RDPlatform_final_report.pdf
 (Accessed on September 2011)
- Bach, B., D.B. Allen. 2010. What Every CEO Needs to Know About Nonmarket Strategy. *MIT Sloan Management Review* **51**(3) 41-48.
- Bader, J-M. 1999. Médicaments orphelins. *Le Figaro* 16 décembre.

- Baret, C., A.S. Maciel. 2004. *Apports et limites de la mesure du capital social en recherche en sciences de gestion des ressources humaines*. Communication au Congrès de l'Association francophone de Gestion des Ressources Humaines, Montréal, 1^{er}-4 septembre.
- Bartley, T. 2007. How Foundations Shape Social Movements: The Construction of an Organizational Field and the Rise of Forest Certification. *Social Problems* **54**(3) 229-255.
- Barney, J.B. 1986. Organizational Culture: Can It Be a Source of Sustained Competitive Advantage? *Academy of Management Review* **11**(3) 656-665.
- Baron, D.P. 1995. Integrated Strategy: Market and Non-market Components. *California Management Review* **37**(2) 47-65.
- Baron, D.P. 1997. Integrated Strategy, Trade Policy, and Global Competition. *California Management Review* **39**(2) 145-169.
- Baron, D.P. 2001. Theories of Strategic Nonmarket Participation: Majority-Rule and Executive Institutions. *Journal of Economics and Management Strategy* **10**(1) 47-90.
- Baron, D.P. 2012. *Business and Its Environment*. Prentice-Hall, Upper Saddle River (7th edition, 1st edition 1993).
- Basara, L.R., M. Montagne. 1994. *Searching for Magic Bullets: Orphan Drugs, Consumer Activism, and Pharmaceutical Development*. The Haworth Press, Binghamton.
- Battilana, J. 2006. Agency and Institutions: The Enabling Role of Individuals' Social Position. *Organization* **13**(5) 653-676.
- Baudrihaye, N. 1999. The Case of Orphan Drugs. *Pharmaceuticals Policy and Law* **1**(1) 79-83.
- Baudrihaye, N. 2001. European Programme for Taking Charge of Health's Orphan Areas. *Sang Thrombose Vaisseaux* **13**(S) 74-79.

- Baudrillard, J. 1970. *La société de consommation*. Denoël, Paris.
- Baudrillard, J. 1972. *Pour une critique de l'économie politique du signe*. Gallimard, Paris.
- Baysinger, B.D. 1984. Domain Maintenance as an Objective of Business Political Activity: An Expanded Typology. *Academy of Management Review* **9**(2) 248-258.
- Baysinger, B.D, G.D. Keim, C.P. Zeithaml. 1985. An Empirical Evaluation of the Potential for Including Shareholders in Corporate Constituency Programs. *Academy of Management Journal* **28**(1) 180-200.
- Baum, J.A.C., Powell, W.W. 1995. Cultivating an Institutional Ecology: Comment on Hannan, Carroll, Dundas, and Torres. *American Sociological Review* **60**(4) 529-538.
- BBC News, 2009. *Liver cancer drug "too expensive"* [online].
<http://news.bbc.co.uk/2/hi/health/8367614.stm>
 (Accessed on September 2011)
- Becker, G.S. 1962. Irrational Behavior and Economic Theory. *Journal of Political Economy* **70**: 1-13.
- Benford, R.D., D.A. Snow. 2000. Framing Processes and Social Movements: An Overview and Assessment. *Annual Review of Sociology* **26**: 611-639.
- Berger, P., Luckmann, T. 1966. *The Social Construction of Reality. A Treatise in the Sociology of Knowledge*. Doubleday & Co, New York.
- Binder-Foucard, F, A. Belot, P. Delafosse, L. Remontet, A-S. Woronoff, N. Bossard. 2013. *Estimation nationale de l'incidence et de la mortalité par cancer en France entre 1980 et 2012. Partie 1 : Tumeurs solides*. Institut de veille sanitaire, Saint-Maurice.
- Blanc, B., F. Brettelle, A. Agostini. 2008. *Le Distilbène® trente ans après*. Springer, Paris.
- Boddeyn, J.J. 2003. Understanding and Advancing the Concept of "Nonmarket". *Business & Society* **43**(3) 297-327.

- Boguski, M.S., D.M. Kenneth, V.S. Sukhatme. 2009. Drug Discovery: Repurposing with a Difference. *Science* **324**(5933) 1394-1395.
- Bohrer, R.A., Prince, J.T. 1999. A Table of Two Proteins: The FDA's Uncertain Interpretation of the Orphan Drug Act. *Harvard Journal of Law & Technology* **12**(2) 364-417.
- Boltanski, L. 1993. *La souffrance à distance. Morale humanitaire, médias et politique*. Métailié, Paris.
- Boltanski, L. 2009. *De la critique. Précis de sociologie de l'émancipation*. Gallimard, Paris.
- Boltanski, L., E. Chiapello. 1999. *Le nouvel esprit du capitalisme*. Gallimard, Paris.
- Boltanski, L., L. Thévenot. 1991. *De la justification. Les économies de la grandeur*. Gallimard, Paris.
- Bonardi, J-P. 2004. Global and Political Strategies in Deregulated Industries: The Asymmetric Behaviors of Former Monopolies. *Strategic Management Journal* **25**(2) 101-120.
- Bonardi, J-P., G.L.F. Holburn, G.H. Vanden Bergh. 2006. Nonmarket Strategy Performance: Evidence from U.S. Electric Utility. *Academy of Management Journal* **49**(6) 1209-1228.
- Bonardi, J-P., G.D. Keim. 2005. Corporate Political Strategies for Widely Salient Issues. *Academy of Management Review* **30**(3) 555-576.
- Borensztein, P. 2006. Médicaments orphelins : bilan de 5 ans de législation européenne. *Médecine/Sciences* **22** : 71-74.
- Botting, J. 2002. The History of Thalidomide. *Drug News Perspectives* **15**(9) 604-611.
- Bourdieu, P. 1980a. *Le sens pratique*. Les Éditions de Minuit, Paris.
- Bourdieu, P. 1980b. Le capital social. Notes provisoires. *Actes de la recherche en sciences sociales* **31** : 2-3.

- Bourdieu, P. 1981. La représentation politique. *Éléments pour théorie du champ politique. Actes de la recherche en sciences sociales* **36**(1) 3-24.
- Bourdieu, P. 1984. *Questions de sociologie*. Les Éditions de Minuit, Paris.
- Bourdieu, P. 1989. *La noblesse d'État. Grandes écoles et esprit de corps*. Les Éditions de Minuit, Paris.
- Bourdieu, P. 1992. *Réponses*. Les Éditions du Seuil, Paris.
- Bourdieu, P. 1994. *Raison pratique. Sur la théorie de l'action*. Les Éditions de Minuit, Paris.
- Bourdieu, P. 2000. *Les structures sociales de l'économie*. Les Éditions du Seuil, Paris.
- Breton, G., L. Côté. 2006. Profit and the Legitimacy of the Canadian Banking Industry. *Accounting, Auditing & Accountability Journal* **19**(4) 512-539.
- Buhr, K. 2012. The Inclusion of Aviation in the EU Emissions Trading Scheme: Temporal Conditions for Institutional Entrepreneurship. *Organization Studies* **33**(11) 1565-1587.
- Burt, R. 1992. *Structural Holes: The Social Structure of Competition*. Harvard University Press, Cambridge.
- Cahill, D. 2008, Hegemony and the Neoliberal Historical Bloc: The Australian Experience, R. Howson, K. Smith. Eds. *Hegemony: Studies in Consensus and Coercion*. Routledge, New York, 201-217.
- Callon, M. 1986. Éléments pour une sociologie de la traduction: la domestication des coquilles Saint-Jacques et des marins-pêcheurs dans la baie de Saint-Brieuc. *L'Année sociologique (1940/1948-)* **36**(S) 169-208.
- Callon, M. 2006. Sociologie de l'acteur réseau. M. Akrich, M. Callon, B. Latour, Eds. *Sociologie de la traduction. Textes Fondateurs*. Presses de l'École des Mines, Paris, 267-276.
- Callon, M., P. Lascoumes, Y. Barthe. 2001. *Agir dans un monde incertain. Essai d'une démocratie technique*. Le Seuil, Paris.

- Carabine, J. 2001. Unmarried Motherhood 1830-1990: A Genealogical Analysis. M. Wetherell, S. Taylor, S.J. Yates, Eds. *Discourse as Data: A Guide for Analysis*. Sage, London, 267-310.
- Carley, D.W. 2005a. Drug repurposing: identify, develop and commercialize new uses for existing or abandoned drugs. Part I. *IDrugs* **8**: 306- 309.
- Carley, D.W. 2005b. Drug repurposing: identify, develop and commercialize new uses for existing or abandoned drugs. Part II. *IDrugs* **8**: 310-313.
- Carroll, W.K., C. Carson. 2003. The Network of Global Corporations and Elite Policy Groups: A Structure for Transnational Capitalist Class Formation? *Global Networks* **3**(1) 29-57.
- Castel, P., E. Friedberg. 2010. Institutional Change as an Interactive Process: The Case of the Modernization of the French Cancer Centers. *Organization Science* **21**(2) 311-330.
- Cayla, O. 1993. Les deux figures du juge. *Le Débat* **74**(2) 164-174.
- CBO: Congressional Budget Office. 2006. *Research and Development in the Pharmaceutical Industry*. Congress of the United States, Washington D.C.
- CCE : Commission des Communautés Européennes. 1988. *Rapport de la Commission sur les activités du Comité des spécialités pharmaceutiques (article 15, paragraphe 1, de la directive 75/319 modifiée)*. Bruxelles.
- CCE. 1993. *Communication COM(93)559 de la Commission, du 24 novembre 1993, concernant le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique*. Bruxelles.
- CCE. 1997. *Communication COM(97)225 - final 97/0146(COD) de la Commission, du 26 mai 1997, concernant un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique - Proposition de décision du Parlement européen et du Conseil adoptant un programme d'action*

- communautaire 1999-2003 relatif aux maladies rares dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique (Présentée par la Commission). Bruxelles.*
- CCE. 1998. *Proposition de règlement COM(1998)450 - final 98/0240(COD) du Parlement européen et du Conseil, du 27 juillet 1998, concernant les médicaments orphelins (Présentée par la Commission). Bruxelles.*
- CDC: Center for Disease Control. 1985; 1987; 1988; 1990. *HIV/AIDS Surveillance Report*. Atlanta.
- Cefaï, D. 1996. La construction des problèmes publics. Définitions de situations dans des arènes publiques. *Réseaux* **14**(75) 43-66.
- Cefaï, D., D. Pasquier. 2003. Introduction. D. Cefaï, D. Pasquier, Eds. *Les sens du public: publics politiques, publics médiatiques*. Presses Universitaires de France, Paris.
- CEO: Corporate Europe Observatory. 2013. *Patient Groups Need a Strong Dose of Transparency: How a Lax Conflict of Interest Policy Allows Patient Groups to Hide Pharmaceutical Industry Funding* [online].
www.corporateeurope.org/lobbycracy/content/2010/04/patient-groups-need-dose-transparency
 (Accessed on June 2013)
- Chalamon, I. 2008. *La résistance coopérative et productive du consommateur : le cas de la mobilisation autour des médicaments orphelins*. Actes du colloque : Consommation et résistance(s) des consommateurs, Institut de Recherche en Gestion, Créteil, 22 novembre.
- Chalamon, I. 2009. Formation de la contestation et action collective. Le cas des maladies rares. *Revue française de gestion* **35**(193) 89-106.
- Chandler, A.D. Jr. 1962. *Strategy and Structure. Chapters in the History of American Industrial Enterprise*. The Massachusetts Institute of Technology Press, Cambridge.

- Chemtob-Concé, M-C. 2006. Le médicament orphelin : un cadre juridique incitatif. *Médecine & Droit* **81**(11-12) 176-184.
- Cheung, R.Y., J.C. Cohen, P. Illingworth. 2004. Orphan drug policies: implications for the United States, Canada, and developing countries. *Health Law Journal* **12**: 183-200.
- Chevalier, P. 2001. Éditorial. *Minerva* **10**(2) 14.
- Chiapello, E. 1998. *Artistes versus managers. Le management culturel face à la critique artiste*. Métailié, Paris.
- Cho, C.H., C. Spence. 2011. Political action Committees and the Expropriation of the Commons. E.N. Shelton, Ed. *Capitalism in Business, Politics and Society: Economic Issues, Problems and Perspectives*. Nova Science Publishers, Hauppauge.
- Chrislip, D., C. Larson. 1994. *Collaborative Leadership: How Citizens and Civic Leaders Can Make a Difference*. Jossey-Bass, San Francisco.
- Clemens, E.S., J.M. Cook. 1999. Politics and institutionalism: Explaining durability and change. *Annual Review of Sociology* **25**(1) 441-466.
- Coase, R.H. 1937. The Nature of the Firm. *Economica* **4**(16) 386-405.
- Cobb, R.W., C.D. Elder. 1971. The Politics of Agenda-Building: An Alternative Perspective For Modern Democratic Theory. *The Journal of Politics* **33**(4) 892-915.
- Cobb, R.W., C.D. Elder. 1972. *Participation in American Politics: The Dynamics of Agenda-Building*. Allyn and Bacon, Boston.
- Cockburn, I.M. 2007. A critical assessment of the productivity crisis in pharmaceutical R&D. A.B. Jaffe, J. Lerner, S. Stern, Eds. *Innovation Policy and the Economy*. MIT Press, Cambridge, 1-32.
- Cohen, M.D., J.G. March, J.P. Olsen. 1972. A Garbage Can Model of Organizational Choice. *Administrative Science Quarterly* **17**(1) 1-25.

- Coleman, J. 1988. Social Capital and the Creation of Human Capital. *American Journal of Sociology* **94**(S) 95-120.
- Conrad, G.R., I.H. Plotkin. 1967. Risk and return in American Industry: An econometric analysis. U.S. Senate, Select Committee on Small Business, Ed. *Competitive problems in the Drug Industry, Hearings before the Subcommittee on Monopoly*. 90th Congress, 1st and 2nd sessions. United States Government Printing Office, Washington D.C.
- Côté, A., B. Keating. 2010. Médicaments pour le traitement des maladies rares, une analyse toute en images. *Revue Internationale sur le Médicament* **3**: 162-217.
- Coté, T. 2011. Orphan Drug Act: History, Perspective and Challenges for the Future. *Meeting of the Pharmaceutical Science and Clinical Pharmacology Advisory Committee*, Dallas, March, 2nd.
- Coté, T., A. Kelkar, K. Xu, M.M. Braun, M.I. Phillips. 2010. Orphan products: an emerging trend in drug approvals. *Nature Drug Discovery* **9**(1) 84-85.
- Cox, R.W. 1987. *Production, Power, and World Order*. Columbia University Press, New York.
- Cox, R.W. 1999. Civil Society at the Turn of the Millenium: Prospects for an Alternative World Order. *Review of International Studies* **25**(1) 3-28.
- CSDD: Center for the Study of Drug Development. 2010. U.S. orphan product designations more than doubled from 2000-02 to 2006-08. *Impact Report* **12**(1) 1-4.
- Cyert, R.M., J.G. March. 1963. *Behavioral Theory of the Firm*. Prentice-Hall, Englewood Cliffs.
- Czarniawska, B., G. Sevón. 1996. Introduction. B. Czarniawska, G. Sevón, Eds. *Translating Organizational Change*. de Gruyter, Berlin, 13-48.

- Dalgalarondo, S. 2007. Quelle place pour les associations de malades dans le processus d'innovation médicamenteuse ? Le cas des maladies rares. *Revue Française des Affaires sociales* **3**(3-4) 171-191.
- D'Andrea, A.D. 2010. Susceptibility Pathways in Fanconi's Anemia and Breast Cancer. *New England Journal of Medicine* **362**: 1909-1919.
- Davis, G.F., K.A. Diekmann, C.H. Tinsley. 1994. The Decline and Fall of the Conglomerate Firm in the 1980s: The Deinstitutionalization of an Organizational Form. *American Sociological Review* **59**(4) 547-570.
- Davis, G.E., D. McAdam. 2000. Corporations, Classes, and Social Movements after Managerialism. *Research in Organizational Behavior* **22**: 193-236.
- Davis, G.F., C. Morrill, H. Rao, S.A. Soule. 2008. Introduction: Social Movements in Organizations and Markets. *Administrative Science Quarterly* **53**(3) 389-394.
- De Witt, K. 1981. House Told of Need for Orphan Drugs. *New York Times* March, 10.
- Debré, B., P. Éven. 2011. *Rapport de la mission sur la refonte du système français de contrôle de l'efficacité et de la sécurité des médicaments à monsieur le président de la République et monsieur le ministre de la Santé* [en ligne].
http://www.bernarddebre.fr/files/actus/file/RAPPORT_DEBRE_EVEN.pdf
 (Consulté en juin 2011)
- Déjean, F., J. Gond, B. Leca. 2004. Measuring the Unmeasured: An Institutional Entrepreneur's Strategy in an Emerging Industry. *Human Relations* **57**(6) 741-764.
- della Porta, D. 1995. *Social Movements, Political Violence and the State: A Comparative Study of Italy and Germany*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Delude, C. 2009. Tangier Disease: One Island's Treasure. *Proto Magazine* [online].
<http://protomag.com/statics/tangiers.pdf>
 (Accessed on August 2013)

- Demil, B., J. Bensédrine. 2005. Process of Legitimation and Pressure toward Regulation: Corporate Conformity and Strategic Behavior. *International Studies of Management and Organization* **35**(2) 56-77.
- DiMaggio, P.J. 1988. Interest and Agency in Institutional Theory. L.G. Zucker, Ed. *Institutional Patterns and Organizations: Culture and Environment*. Ballinger, Cambridge, 3-21.
- DiMaggio P.J. 1991. Constructing an organizational field as a professional project: U.S. Art Museums 1920-1940. W.W. Powell, P.J. DiMaggio, Eds. *The New Institutionalism in Organizational Analysis*. University of Chicago Press, Chicago, 267-292.
- DiMaggio, P.J. 1995. Comments on “What Theory is Not”. *Administrative Science Quarterly* **40**(3) 391-397.
- DiMaggio, P.J., W.W. Powell. 1983. The Iron Cage Revisited: Institutional Isomorphism and Collective Rationality in Organizational Fields. *American Sociological Review* **48**(2) 147-160.
- DiMaggio, P.J., W.W. Powell. 1991. Introduction. W.W. Powell, P.J. DiMaggio, Eds. *The New Institutionalism in Organizational Analysis*. Chicago University Press, Chicago, 1-38.
- DOJ: Department of Justice. 2011. *Justice News: Danish Pharmaceutical Novo Nordisk to Pay \$25 Million to Resolve Allegations of Off-Label Promotion of NovoSeven* [online]. <http://www.justice.gov/opa/pr/2011/June/11-civ-764.html>
(Accessed on August 2011)
- Dorado, S. 2005. Institutional Entrepreneurship, Partaking, and Convening. *Organization Studies* **26**(3) 383-413.
- Dowling, J., Pfeffer. J. 1975. Organizational Legitimacy: Social Values and Organizational Behavior. *Pacific Sociological Review* **18**(1) 122-136.

- Drews, J. 1988. Un défi pour l'industrie européenne ? (The European perspective). *Prospective et Santé* **45**(S) 71-74.
- Dumont, J-E. 1988. Les enjeux de la recherche communautaire (EEC Research programmes and Orphan Drugs). *Prospective et Santé* **45**(S) 83-86.
- Dumont, L. 1983. Préface. K. Polanyi. *La grande transformation. Aux origines politiques et économiques de notre temps*. Gallimard, Paris.
- Duneau, M. 1997. Médicaments orphelins : une adoption laborieuse. *Médecine & Droit* **26**(5) 7-8.
- Dupuy, C., C. Halpern, Les politiques publiques face à leurs protestataires. *Revue française de science politique*, **59**(4) 701-723.
- EC: European Commission. 2011a. *Register of designated Orphan Medicinal Products* [online].
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alforphreg.htm>
(Accessed on April 2011)
- EC. 2011b. *Community register of medicinal products for human use* [online].
<http://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/alfregister.htm>
(Accessed on April 2011)
- EFPIA: European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. 2012. *Who We Are* [online].
<http://www.efpia.eu/about-us-tabs>
(Accessed on December 2012)
- EFPIA. 2013. *Facts & Figures: Allocation of R&D Investments by Function* [online].
<http://www.efpia.eu/facts-figures>
(Accessed on July 2013)

- Eisinger, P.K. 1973. The Conditions of Protest Behavior in American Cities. *American Political Science Review* **67**(1) 11-28.
- Elsbach, K.D. 1994. Managing Organizational Legitimacy in the California Cattle Industry: The Construction and Effectiveness of Verbal Accounts. *Administrative Science Quarterly* **39**(1) 57-88.
- EMA: European Medicines Agency. 2010. *Orphan medicines in number: The success of ten years of orphan legislation* [online].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Report/2010/05/WC500090812.pdf
(Accessed on June 2011)
- EMA. 2011. *Rare disease (orphan) designations* [online].
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/orphan_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b
(Accessed on July 2011)
- EMA: European Medicines Evaluation Agency. 2001. *Committee for orphan medicinal products, internal rules of procedure*. Report EMEA/COMP/8212/00/ Rev.1, 15 January.
- EMA: European Medicines Agency. 2004. *ICH Topic M 4: Common Technical Document for the Registration of Pharmaceuticals for Human Use - Organisation CTD* [online].
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002721.pdf
(Accessed on December 2011)
- Emirbayer, M., A. Mische. 1998. What is Agency? *American Journal of Sociology* **103**(4) 962-1023.

- Englander, E.J. 1991. The Political Economy of Biotechnology: Innovation and Politics in an Emerging Industry. *Business and Economic History* **20**: 136-141.
- European Report. 1998. Special Treatments urged for Rare Diseases Medicines. July 29.
- Eurordis. 2012. *What is a rare disease?* [online].
http://www.eurordis.org/sites/default/files/publications/Fact_Sheet_RD.pdf
(Accessed on March 2012)
- EvaluatePharma. 2009. *World Preview 2014*. EvaluatePharma, London.
- EvaluatePharma. 2011a. *FDA approval counts missing a key ingredient* [online].
<http://www.evaluatepharma.com/Universal/View.aspx?type=Story&id=239478&isEPVantage=yes>
(Accessed on July 2011)
- EvaluatePharma. 2011b. *World Preview 2016: Beyond the Patent Cliff*. EvaluatePharma, London.
- EvaluatePharma. 2012. *World Preview 2018: Embracing the Patent Cliff*. EvaluatePharma, London.
- EvaluatePharma. 2013. *Orphan Drug Report 2013*. EvaluatePharma, London.
- Éven, P., Debré, B. 2012. *Guide des 4 000 médicaments : utiles, inutiles ou dangereux*. Le cherche midi, Paris.
- Ewald, F. 1986. *L'État-providence*. Grasset, Paris.
- Farjoun, M. 2002. The Dialectics of Institutional Development in Emerging and Turbulent Fields: The History of Pricing Conventions in the On-Line Database Industry. *Academy of Management Journal* **45**(5) 848-874.
- FDA: Food and Drug Administration. 1975. *Interim Report of the Committee on Drugs of Limited Commercial Value*. Rockville.

FDA. 1979. *Significant Drugs of Limited Commercial Value. Report of the Interagency Task Force to the Secretary of Health, Education, and Welfare*. Rockville.

FDA. 2011a. *Milestones in Food and Drug Law History* [online].

<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/Milestones/ucm081229.htm>

(Accessed on July 2011)

FDA. 2011b. *FDA Orphan Drug Product Designation Database* [online].

<http://www.accessdata.fda.gov/scripts/opdlisting/oopd/index.cfm>

(Accessed on July 2011)

FDA. 2011c. *Summary of NDA Approvals & Receipts, 1938 to the present* [online].

<http://www.fda.gov/AboutFDA/WhatWeDo/History/ProductRegulation/SummaryofNDAApprovalsReceipts1938tothepresent/default.htm>

(Accessed on August 2011)

FDA. 2011d. *Drugs@fda* [online].

http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm?fuseaction=Search.Search_Drug_Name

(Accessed on July 2011)

FDA. 2012a. *CDER New Molecular Entity (NME) Drug and New Biologic Approvals for Calendar Year 2008: Updated through December 31, 2008* [online].

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/UCM081805.pdf>

(Accessed on July 2012)

FDA. 2012b. *CDER New Molecular Entity (NME)/New BLA Calendar Year Approvals: As of December 31, 2009* [online].

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/UCM091096.pdf>

(Accessed on July 2012)

FDA. 2012c. *CDER New Molecular Entity (NME) & New BLA Calendar Year Approvals: As of December 31, 2010* [online].

<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/UCM242677.pdf>

(Accessed on July 2012)

Feinberg, A.P., B.R. Williams. 2003. Wilms' Tumor as a Model for Cancer Biology. *Methods in Molecular Biology* **222**: 239-248.

Felstiner, W.L., R.L. Abel, A. Sarat. 1980/1981. Emergence and Transformation of Disputes: Naming, Blaming, Claiming.... *Law & Society Review* **15**(3/4) 631-654.

Finkel, M.J. 1980. Drugs of limited commercial value. *New England Journal of Medicine* **302**(11) 643-644.

Finkel, M.J. 1986. The US orphan drug development programme: incentives and results. I.H. Sheinberg, J.M. Walshe, Eds. *Orphan diseases and orphan drugs*. Manchester University Press, Manchester, 159-168.

Fligstein, N. 1997. Social skill and institutional theory. *The American Behavioral Scientist* **40**(4) 397-405.

Fligstein, N. 2001. Social skills and the theory of fields. *Sociological Theory* **19**(2) 105-125.

Fligstein, N., I. Mara-Drita. 1996. How to make a market: Reflections on the attempt to create a single market in the European Union. *American Journal of Sociology* **102**(1) 1-33.

Flyvbjerg, B. 2006. Five Misunderstandings about Case-Study Research. *Qualitative Inquiry* **12**(2) 219-245.

Foucart, S. 2012. L'appel d'Heidelberg, une initiative fumeuse. *Le Monde* 16 juin 2012.

- Franklin, J.E. 1986. Forward to the book Orphan Diseases and Orphan Drugs. I.H. Sheinberg, J.M. Walshe, Eds. *Orphan diseases and orphan drugs*. Manchester University Press, Manchester, ix-x.
- Frégaville-Arcas, O. 2011. Les maladies orphelines : de précieux modèles d'étude. *Science et santé* 2 : 36-31.
- Friedland, R., R.R. Alford. 1991. Bringing Society Back in: Symbols, Practice, and Institutional Contradictions. W.W. Powell, P. DiMaggio, Eds. *The New Institutionalism in Organizational Analysis*. University of Chicago Press, Chicago, 232-263.
- Friedman, M. 1953. *Essays in Positive Economics*. University of Chicago Press, Chicago.
- Friedman, M. 1955. The Role of Government in Education. R. A. Solo, Ed. *Economics and the Public Interest*. Rutgers University Press, New Brunswick.
- Friedman, M. 1962. *Capitalism and Freedom*. University of Chicago Press, Chicago.
- Froud, J., J. Sukhdev, A. Leaver, K. Williams. 2006. *Financialization and strategy. Narrative and numbers*. Routledge, London.
- Fukuyama, F. 1992. *The End of History and the Last Man*. The Free Press, New York.
- Gamson, W.A. 1975. *The Strategy of Social Protest*. The Dorsey Press, Homewood.
- Gamson, W.A. 1992. *Talking Politics*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Gamson, W.A, D.S. Meyer. 1996. Framing Political Opportunity. D. McAdam, J. McCarthy, M. Zald, Eds. *Comparative Perspectives on Social Movements: Political Opportunities, Mobilizing Structures, and Cultural Framings*. Cambridge University Press, Cambridge, 275-290.
- Gans, H.J. 1979. *Deciding What's News: A study of CBS Evening News, NBC Nightly News, Newsweek, and Time*. Pantheon, New York.
- Garraud, P. 1990. Politiques nationales : élaboration de l'agenda. *L'Année sociologique (1940/1948-)* 40 : 17-41.

- Garud, R., S. Jain, A. Kumaraswamy. 2002. Institutional Entrepreneurship in the Sponsorship of Common Technological Standards: The Case of Sun Microsystems and Java. *Academy of Management Journal* **45**(1) 196-214.
- Garud, R., C. Hardy, S. Maguire. 2007. Institutional Entrepreneurship as Embedded Agency: An Introduction to the Special Issue. *Organization Studies* **20**(7) 957-969.
- Gaudillère, J-P. 2002. Mettre les savoirs en débat ? Expertise biomédicale et mobilisations associatives aux États-Unis et en France. *Politix* **15**(57) 103-122.
- Généthon. 2013. *Notre stratégie* [on ligne].
<http://www.genethon.fr/qui-sommes-nous/notre-strategie/>
 (Consulté en juin 2013)
- Gerhards, J., D. Rucht. 1992. Mesomobilization: Organizing and Framing in Two Protest Campaigns in West Germany. *American Journal of Sociology* **98**(3)555-595.
- Giddens, A. 1981. *A Contemporary Critique of Historical Materialism. Volume I: Power, Property and the State*. Macmillan, London.
- Gill, S. 1995. Globalisation, Market Civilisation, and Disciplinary Neoliberalism. *Millennium: Journal of International Studies* **24**(3) 399-423.
- Goffman, E. 1974. *Frame Analysis: An Essay on the Organization of the Experience*. Harvard University Press, Cambridge.
- Goldstein, G. 1988. L'industrie américaine face à la FDA (The PMA commission on drugs for rare diseases). *Prospective et Santé* **45**(S) 57-62.
- Goldstone, J.A. 2003. *States, Parties and Social Movements*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Gorman, J. 1971. *Estes Kefauver: A Political Biography*. Oxford University Press, New York.
- Grabowski, H.G. 1980. Regulation and International Diffusion of Pharmaceuticals. R.B. Helms, Ed. *The International supply of medicines: implications of U.S. regulatory*

- reform* (8th edition). American Enterprise Institute for Public Policy Research, Washington D.C.
- Grabowski, H.G., J. Vernon. 1983. *The Regulation of Pharmaceuticals: Balancing the Benefits and Risks*. American Enterprise Institute for Public Policy Research, Washington D.C.
- Graff, J. 2008. *The Importance of Diagnosis. Interview with Abbey Meyers, Mary Nathan and Dr. Pramod Mistry* [online].
http://powerfulpatient.org/archive/2008/08b_diagnosis.php
(Accessed on July 2011)
- Gramsci, A. 1971. *Selections from the Prison Notebooks of Antonio Gramsci*. Q. Hoare, G. Nowell-Smith, Trans. International Publishers, New York.
- Granovetter, M. 1985. Economic Action and Social Structure: The Problem of Embeddedness. *American Journal of Sociology* **91**(3) 481-510.
- Granovetter, M. 1992. Economic Institutions as Social Constructions: A Framework for Analysis. *Acta Sociologica* **35**(1) 3-11.
- Green, J. 2012. Jack Klugman's secret, lifesaving legacy. *Washington Post* December, 25.
- Greenwood, R., C.R. Hinings. 1996. Understanding Radical Organizational Change: Bringing Together the Old and the New Institutionalism. *Academy of Management Review* **21**(4) 1022-1054.
- Greenwood, R., R. Suddaby, C.R. Hinings. 2002. Theorizing change: The role of professional associations in the transformation of institutionalized fields. *Academy of Management Journal* **45**(1) 58-80.
- Greenwood, R., C. Oliver, K. Sahlin, R. Suddaby. 2008. Introduction. R. Greenwood, C. Oliver, K. Sahlin, R. Suddaby, Eds. *Handbook of Organizational Institutionalism*. Sage Publications, London, 1-46.

- Grossetête, F. 1999. Vers un règlement européen sur les médicaments orphelins. *La Tribune* 14 décembre.
- Grossman, A.B. 1984. The Orphan Drug Act: Adoption or Foster Care? *Food Drug Cosmetic Law Journal* **39**: 128-151.
- Grossman, E., S. Saurugger. 2012. *Les groupes d'intérêt: Action collective et stratégies de représentation*. Armand Colin, Paris.
- Habermas, J. 1987. *Théorie de l'agir communicationnel*. Fayard, Paris. Traduit de l'allemand par J-M. Ferry, Schlegel, J-L. *Theorie des kommunikativen Handelns*. Suhrkamp Verlag, Frankfurt, 1981.
- Hacein-Bey-Abina, S., J. Hauer, A. Lim, C. Picard, G.P. Wang, C.C. Berry, C. Martinache, F. Rieux-Laucat, S. Latour, B. H. Belohradsky, L. Leiva, R. Sorensen, M. Debré, J.L. Casanova, S. Blanche, A. Durandy, F.D. Bushman, A. Fischer, M.D., M. Cavazzana-Calvo. Efficacy of Gene Therapy for X-Linked Severe Combined Immunodeficiency. *New England Journal of Medicine* **363**: 355-364.
- Haffner, M.E. 1988. L'Orphan Drug Act (The Orphan Drug Act and the FDA). *Prospective et Santé* **45(S)** 43-47.
- Haffner, M.E. 1991. Orphan Products: Origins, Progress, and Prospects. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology* **31**: 603-620.
- Haffner, M.E. 2001. Rare Diseases and Orphan Drugs: The US Experience. *Pharmaceuticals Policy and Law* **3(1)** 37-40.
- Haffner, M.E., J. Whitley, M. Moses. 2002. Two decades of orphan product development. *Nature Drug Discovery* **1(10)** 821-825.
- Haffner, M.E., J. Torrent-Farnell, P.D. Maher. 2008. Does orphan drug legislation really answer the needs of patients? *Lancet* **371(9629)** 2041-2044.

- Hannan, M.T., Carroll, G.R. 1992. *Dynamics of Organizational Populations*. Oxford University Press, New York.
- Hannan, M.T., J.H. Freeman. 1977. The population ecology of organizations. *American Journal of Sociology* **82**(5) 929-964.
- Hansen, R.W. 1979. The Pharmaceutical Development Process: Estimates of Current Development Costs and Times and the Effects of Regulatory Changes. R.I. Chien, Ed. *Issues in Pharmaceutical Economics*. Lexington Books, Lexington, 151-187.
- Hardin, R. 1982. *Collective Action*. The Johns Hopkins University Press, Baltimore.
- Hardy, C., N. Phillips. 1998. Strategies of engagement: Lessons from the critical examination of collaboration and conflict in an interorganizational domain. *Organization Science* **9**(2) 217-230.
- Hardy, C., N. Phillips. 2004. Discourse and Power. D. Grant, C. Hardy, C. Osrick, L. Putnam, Eds. *The Handbook of Organizational Discourse*. Sage, London, 299-316.
- Hardy, C., S. Maguire. 2010. Discourse, Field-Configuring Events, and Change in Organizations and Institutional Fields: Narratives of DDT and the Stockholm Convention. *Academy of Management Journal* **53**(6) 1365-1392.
- Harnden, A., M. Takahashi, D. Burgner. 2009. Kawasaki Disease. *British Medical Journal* **338**(7703) 1133-1338.
- Harris, R. 1964. *The Real Voice*. Macmillan, New York.
- Hassenteufel, P. 2011. *Sociologie de l'action publique*. Armand Colin, Paris.
- Hauray, B. 2007. Les laboratoires pharmaceutiques et la construction d'une régulation européenne des médicaments. *Revue Française des Affaires Sociales* **3**(3-4) 233-256.
- Hearit, K. 1995. Mistakes Were Made: Organizations, Apologia and Crises of social Legitimacy. *Communication Studies* **46**(1-2) 1-17.

- Heemstra, H.E, R.L. de Vrueth, S. van Weely, H.A. Büller, H.G.M. Leufkens. 2008a. Predictors of orphan drug approval in the European Union. *European Journal of Clinical Pharmacology* **64**(5) 545-552.
- Heemstra, H.E, R.L. de Vrueth, S. van Weely, H.A. Büller, H.G.M. Leufkens. 2008b. Orphan drug development across Europe: bottlenecks and opportunities. *Drug Discovery Today* **13**(15-16) 670-676.
- Heemstra, H.E., S. van Weely, H.A. Büller, H.G. Leufkens, R.L. de Vrueth. 2009. Translation of rare disease research into orphan drug development: disease matters. *Drug Discovery Today* **14**(23/24) 1166-1173.
- Heilbroner, R.L. 1986. *Le capitalisme, nature et logique*. Economica, Paris. Traduit de l'américain par Bernard, H. *The Nature and Logic of Capitalism*. W. W. Norton & Company, New York. 1985.
- Hérard, P. 2011. *Gaz de schiste en France : préparer les esprits pour leur autorisation ?* [en ligne].
<http://www.tv5.org/cms/chaine-francophone/info/Les-dossiers-de-la-redaction/Gaz-de-schiste-2011-probleme-mondial/p-22663-Gaz-de-schiste-en-France-preparer-les-esprits-pour-leur-autorisation-.htm>
(Consulté en avril 2013)
- Hermange, M-T. 2011. *Rapport d'information fait au nom de la mission commune d'information sur : « Mediator : évaluation et contrôle des médicaments »*. Sénat, Session ordinaire 2010-2011, n° 675 [en ligne].
<http://www.senat.fr/rap/r10-675-1/r10-675-11.pdf>
(Consulté en juin 2012)
- Herper, M. 2010. The World's Most Expensive Drugs. *Forbes* February 22nd.

- Hilgartner, S., C.L. Bosk. 1988. The Rise and Fall of Public Problems. *American Journal of Sociology* **94**(1) 53-78.
- Hillman, A.J., M.A. Hitt. 1999. Corporate Political Strategy Formulation: a Model of Approach, Participation, and Strategy Decisions. *Academy of Management Review* **24**(4) 825-842.
- Hilts, P.J. 1989. AIDS Drug's Maker Cuts Price by 20%. *New York Times* September 18, 1989.
- Hinings, C.R., R. Greenwood, T. Reay, R. Suddaby. 2004. Dynamics of Change in Organizational Fields. M.S. Poole, A.H. Van de Ven, Eds. *Handbook of Organizational Change and Innovation*. Oxford University Press, Oxford, 304-323.
- Hirsch, P.M. 1975. Organizational effectiveness and the institutional environment. *Administrative Science Quarterly* **20**(3) 327-344.
- Hirsch, P.M. 1997. Sociology without Social Structure: Neo-institutional Theory Meets Brave New World. *American Journal of Sociology* **102**(6) 1702-1723.
- Hirsch, P.M., M. Lounsbury. 1997. Putting the Organization Back into Organization Theory. *Journal of Management Inquiry* **6**(1) 79-89.
- Hirschman, A.O. 1970. *Exit, Voice and Loyalty: Responses to Decline in Firms, Organizations, and States*. Harvard University Press, Cambridge.
- Hirschman, A.O. 1980. *Les passions et les intérêts. Justifications politiques du capitalisme avant son apogée*. Presses Universitaires de France, Paris. Traduit de l'anglais par Andler, P. *The Passions and the Interests. Political Arguments for Capitalism before Its Triumph*. Princeton University Press, Princeton. 1977.
- Hoffman, A.J. 1999. Institutional evolution and change: environmentalism and the U.S. chemical industry. *Academy of Management Journal* **42**(4) 351-71.

- Hoffman, A.J., M. Ventresca. 2002. Introduction. A.J. Hoffman, M. Ventresca, Eds. *Organizations, Policy and the Natural Environment: Institutional and Strategic Perspectives*. Stanford University Press, Palo Alto, 1-27.
- Holburn, G.L.F., R.G. Vanden Bergh. 2002. Policy and Process: A Game-Theoretic Framework for the Design of Non-Market Strategy. *Advances in Strategic Management* **19(S)** 33-66.
- Holm, P. 1995. The Dynamics of Institutionalization: Transformation Processes in Norwegian Fisheries. *Administrative Science Quarterly* **40(3)** 398-422.
- Horwitz, J.P., Chua, J., Noel, M. 1964. Nucleosides V. The monomesylates of 1-(2'-deoxy- β -D-lyxofuranosyl) thymine. *Journal of Organic Chemistry* **29**: 2076-2078.
- Huault, I. 2002. Introduction. I. Huault, Ed. *La construction sociale de l'entreprise : autour des travaux de Mark Granovetter*. Éditions Management et Société, Colombelles, 15-25.
- Huault, I. 2004. Institutions et organisation : quels points de rencontre ? I. Huault, Ed. *Institutions et gestion*. Vuibert, Paris.
- Hughes, S.S. 2001. Making Dollars Out of DNA: The First Major Patent in Biotechnology and the Commercialization of Molecular Biology, 1974-1980. *Isis* **92(3)** 541-75.
- Hunt, S.A., R.D. Benford, D.A. Snow. 1994. Identity fields: framing processes and the social construction of movement identities. E. Laraña, H. Johnston, J.R. Gusfield, Eds. *New Social Movements: From Ideology to Identity*. Temple University Press, Philadelphia, 185-208.
- Huxham, C., S. Vangen. 2000. Leadership in the Shaping and Implementation of Collaboration Agendas: How Things Happen in a (Not Quite) Joined-Up World. *Academy of Management Journal* **43(6)** 1159-1175.

- Huyard, C. 2011. Quand la puissance publique fait surgir et équilibre une mobilisation protestataire. L'invention des maladies rares aux États-Unis et en Europe. *Revue Française de Science Politique* **61**(2) 183-200.
- Hybels, R.C., A. Ryan, S. Barley. 1994. Alliances, Legitimation and Founding Rates in the U.S. Biotechnology Field: 1971-1989. *Academy of Management Conference*, Dallas, TX.
- IMS. 2011. *The use of medicines in the United States: Review of 2010. April 2011*. IMS Institute for Health Informatics, Parsippany.
- Industrie Pharmaceutique Hebdo. 1999. Médicaments orphelins et mesures incitatives : les propositions non retenues. *Industrie Pharmaceutique Hebdo* **241** : 3.
- IOM: Institute Of Medicine. 2010. *Rare Diseases and Orphan Products: Accelerating Research and Development. Report of Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development*. M.J. Field, T.F. Boat, Eds. National Academies Press, Washington D.C.
- Jaffe, A. 2000. The U.S. Patent System in Transition: Policy Innovation and the Innovation Process. *Research Policy* **29**(4) 531-557.
- Jaffe, M.E. 1986. The history of penicillamine. I.H. Sheinberg, J.M. Walshe, Eds. *Orphan diseases and orphan drugs*. Manchester University Press, Manchester, 43-52.
- Jamous, H. 1969. *Sociologie de la décision. La réforme des études médicales et des structures hospitalières*. Centre National de la Recherche Scientifique, Paris.
- Jasper, J.M., J.D. Poulsen. 1995. Recruiting Strangers and Friends: Moral Shocks and Social Networks in Animal Rights and Anti-Nuclear Protests. *Social Problems* **42**(4)493-512.
- Jenness, V. 1995. Social movement growth, domain expansion, and framing processes: the gay/lesbian movement and violence against gays and lesbians as a social problem. *Social Problems* **42**(1)145-170.

- Jepperson, R.L. 1991. Institutions, Institutional Effects, and Institutionalism. W.W. Powell, P.J. DiMaggio, Eds. *The New Institutionalism in Organizational Analysis*. Chicago University Press, Chicago, 143-163.
- Jessop, B. 2000. Institutional re(turns) and the strategic-relational approach. *Environment and Planning* **33**(7) 1213-1235
- Jobert, B., P. Muller. 1987. *L'État en action*. Presses Universitaires de France, Paris.
- Joppi, R., V. Bertele, S. Garattini. 2006. Orphan drug development is progressing to slowly. *British Journal of Clinical Pharmacology* **61**(3) 355–360.
- Joppi, R., V. Bertele, S. Garattini. 2009. Orphan drug development is not taking off. *British Journal of Clinical Pharmacology* **67**(5) 494-502.
- Kalinowski, I. 2002. Introduction. M. Weber. *L'éthique protestante et l'esprit du capitalisme*. Flammarion (3^{ème} édition, 1^{ère} édition 2000), Paris.
- Karst, K.R. 2011. Orphan Drug Designations and Applications Took Off in 2010 While Orphan Drug Approvals Tapered Off. *FDA Law Blog* [online].
http://www.fdalawblog.net/fda_law_blog_hyman_phelps/2011/01/orphan-drug-designations-and-applications-took-off-in-2010-while-orphan-drug-approvals-tapered-off.html
 (Accessed on August 2011)
- Katz, H. 2006. Gramsci, Hegemony, and Global Civil Society Networks. *Voluntas: International Journal of Voluntary and Nonprofit Organizations* **17**(4) 333-348.
- Kaufmann, P. 1968. *Kurt Lewin : Une théorie du champ dans les sciences de l'homme*. Vrin, Paris.
- Kauffman, R.E. 1998. Drug Safety, Testing, and Availability for Children. *Children's Legal Rights Journal* **18**(2) 27-34.

- Keim, G.D., C.P. Zeithaml. 1986. Corporate Political Strategy and Legislative Decision Making: A Review and Contingency Approach. *Academy of Management Review* **11**(4) 828-843.
- Kesselheim, A.S., D.H. Solomon. 2010. Incentives for Drug Development - The Curious Case of Colchicine. *New England Journal of Medicine* **362**(22) 2045-2047
- Kefauver, E. 1965. *In a Few Hands. Monopoly Power in America*. Penguin, Harmondsworth.
- Kenney, P.J. 1988. The Orphan Drug Act: Is it a Barrier to Innovation? Does it Create Unintended Windfalls? *Food Drug Cosmetic Law Journal* **43**: 667-679.
- Kingdon, J.W. 1984. *Agendas, Alternatives, and Public Policies*. Little, Brown and Company, Boston.
- Koopmans, R. 1993. The Dynamics of Protest Waves: West Germany, 1965 to 1989. *American Sociological Review* **58**(5) 635-658.
- Kriesi, H. 1995. The Political Opportunity Structure of New Social Movements: Its Impact on Their Mobilization. J.C. Jenkins, B. Klandermans, Eds. *The Politics of Social Protest: Comparative Perspectives on States and Social Movement*. University of Minnesota Press, Minneapolis, 167-198.
- Kriesi, H., R. Koopmans, J.W. Duyvendak, M. Giugni. 1995. *New Social Movements in Western Europe: A Comparative Analysis*. University of Minnesota Press, Minneapolis.
- Kroszner, R. S., T. Stratmann. 1998. Interest-Group Competition and the Organization of Congress: Theory and Evidence from Financial Services' Political Action Committees. *American Economic Review* **88**(5)1163-1187.
- Kucukarslan, S., J. Cole. 1994. Patent Extension Under the Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984. *Food and Drug Law Journal* **49**(3) 511.
- Kurzman, C. 1996. Structural Opportunity and Perceived Opportunity in Social-Movement Theory: The Iranian Revolution of 1979. *American Sociological Review* **61**(1) 153-170.

- Laclau, E., C. Mouffe. 1985. *Hegemony and Socialist Strategy: Towards a Radical Democratic Politics*. Verso, New York.
- Lamoril, J., M. Bogard, N. Ameziane, J-C. Deybacha, P. Bouizegarènea. 2007. Les maladies rares (ou orphelines) : organisation générale de leur prise en charge en 2007. *Immuno-analyse et Biologie Spécialisée* **22** : 282-297.
- Lascoumes, P., P. Le Galès. 2007. *Sociologie de l'action publique*. Armand Colin, Paris.
- Lauzon, L-P., M. Hasbani. 2002. *Analyse socio-économique de l'industrie pharmaceutique brevetée pour la période de dix ans (1991-2000)*. Chaire d'études socio-économiques de l'UQAM, Montréal.
- Lauzon, L-P., M. Hasbani. 2006. *Analyse socio-économique de l'industrie pharmaceutique mondiale pour la période de dix ans (1996-2005)*. Chaire d'études socio-économiques de l'UQAM, Montréal.
- Lawrence, T.B. 1999. Institutional Strategy. *Journal of Management* **25**(2) 161-188.
- Lawrence, T.B., C. Hardy, N. Phillips. 1999. *Collaboration and Institutional Entrepreneurship: The Case of Mère et Enfant (Palestine)*. Department of Management Working Paper in Operations and Strategy, No. 1(June), The University of Melbourne.
- Lawrence, T.B., N. Phillips. 2004. From Moby Dick to Free Willy: Macro-cultural Discourse and Institutional Entrepreneurship in Emerging Institutional Fields. *Organization* **11**(5) 689-711.
- Lawrence, T.B., R. Suddaby. 2006. Institutions and Institutional Work. S.R. Clegg, C. Hardy, T.B. Lawrence, W.R. Nord, Eds. *Handbook of Organization Studies*. Sage Publications, London, 2nd Edition, 215-254.
- Le Fanu, J. 1999. *The Rise and Fall of Modern Medicine*. Little, Brown & Company, London.

- Leblebici, H., G.R. Salancik, A. Copay, T. King. 1991. Institutional Change and the Transformation of Interorganizational Fields: An Organizational History of the U.S. Radio Broadcasting Industry. *Administrative Science Quarterly* **36**(3) 333-363.
- Leca, B. 2006. Pas seulement des « lemmings ». Les relations entre les organisations et leur environnement dans le néo-institutionnalisme sociologique. *Finance Contrôle Stratégie* **9**(4) 67-86.
- Leca, B., J-P. Gond, F. Déjean, I. Huault. 2006. Institutional Entrepreneurs as Competing Translators: A Comparative Study in an Emerging Activity. *XVème Conférence de l'Association Internationale de Management Stratégique*, Annecy/Genève, 13-16 juin.
- Leibenstein, H. 1966. Allocative Efficiency versus x-Efficiency. *American Economic Review* **56**: 392-415.
- Leonard, J.V., S. Richmond. 2009. Pricing of orphan drugs. *Lancet* **373**(9662): 462.
- Le Taillanter, M. 1997. L'Europe se dote d'une politique des médicaments orphelins. *Pharmaceutiques* **47**(5) 24-25.
- Levy, D.L. 2008. Political contestation in global production network. *Academy of Management Review* **33**(4) 943-963.
- Levy, D.L., D. Egan. 2003. A Neo-Gramscian Approach to Corporate Political Strategy: Conflict and Accommodation in the Climate Change Negotiations. *Journal of Management Studies* **40**(4) 803-829.
- Levy, D.L., M. Scully. 2007. The Institutional Entrepreneur as Modern Prince: The Strategic Face of Power in Contested Fields. *Organization Studies* **28**(7) 971-991.
- Lewin, K. 1943. Defining the Field at a Given Time. *Psychological Review* **50**: 292-310.
- Lifton, R.P., A.G. Gharavi, D.S. Geller. 2001. Molecular Mechanisms of Human Hypertension. *Cell* **104**(4): 545-556.

- Lounsbury, M., E.T. Crumley. 2007. New Practice Creation: An Institutional Perspective on Innovation. *Organization Studies*, **28**(7)993-1012.
- Lounsbury, M., M.A. Glynn. 2001. Cultural Entrepreneurship: Stories, Legitimacy and the Acquisition of Resources. *Strategic Management Journal* **22**(6/7) 545–564.
- Lounsbury, M., M. Ventresca. 2003. The New Structuralism in Organizational Theory. *Organization* **10**(3) 457-480.
- Loute, A. 2006. L'organisation de la vigilance collective comme forme d'engagement du sociologue. *Recherches sociologiques et anthropologiques* **37**(1) 65-83.
- Macarthur, D. 1987. *Scrip Report. Orphan drugs: public service...and private profit?* PJB Publications, Richmond.
- Maeder, T. 2003. The orphan drug backlash. *Scientific American* **288**(5) 80-87.
- Maguire, S., C. Hardy. 2006. The emergence of new global institutions: A discursive perspective. *Organization Studies* **27**(1) 7-29.
- Maguire, S., C. Hardy. 2009. Discourse and Deinstitutionalization: The Decline of DDT. *Academy of Management Journal* **52**(1) 148-178.
- Maguire, S., C. Hardy. 2013. Organizing Processes and the Construction of Risk: A Discursive Approach. *Academy of Management Journal* **56**(1) 231-255.
- Maguire, S., C. Hardy, T.B. Lawrence. 2004. Institutional entrepreneurship in emerging fields: HIV/AIDS treatment advocacy in Canada. *Academy of Management Journal* **47**(5) 657-679.
- Mahon, J.F., P. Heugens, K. Lamertz. 2004. Social Network and Nonmarket Strategy. *Journal of Public Affairs* **4**(2) 170-189.
- Mansfield, E., J. Rapoport, J. Schnee, S. Wagner, M. Hamburger. 1971. *Research and Innovation in the Modern Corporation*. W. W. Norton, New York.

- Marx, K. 1963. *Critique de l'économie politique. Karl Marx : Œuvres, Tome I, Économie*. Bibliothèque de la Pléiade, Paris.
- Mathieu, L. 2002. Rapport au politique, dimensions cognitives et perspectives pragmatiques dans l'analyse des mouvements sociaux. *Revue française de science politique* **52**(1) 75-100.
- Mauss, M. 1950. *Essai sur le Don. Forme et raison de l'échange dans les sociétés archaïques*. Presses Universitaires de France, Paris.
- Maye, J. 1980. *L.A Victim of Rare Disease: Youth Urges Lawmakers to Back "Orphan Drugs"*. Los Angeles Times June, 27.
- McAdam, D. 1982. *Political Process and the Development of Black Insurgency 1930-1970*. University of Chicago Press, Chicago.
- McAdam, D. 1996. Conceptual Origins, Current Problems, Future Directions. D. McAdam, J. McCarthy, M. Zald, Eds. *Comparative Perspectives on Social Movements: Political Opportunities, Mobilizing Structures, and Cultural Framings*. Cambridge University Press, Cambridge, 23-40.
- McAdam, D., S. Tarrow, C. Tilly. 1996. To Map Contentious Politics. *Mobilization: An International Journal of Research and Theory about Social Movements and Collective Behavior* **1**(1) 17-34.
- McAdam, D., S. Tarrow, C. Tilly. 2001. *Dynamics of Contention*. Cambridge University Press, Cambridge.
- McAdam, D., W.R. Scott. 2005. Organisations and Movements. G.F. Davis, D. McAdam, W.R. Scott, M.N. Zald, Eds. *Social Movement and Organisation Theory*. Cambridge University Press, New York, 4-40.
- McCarthy, J.D., M.N. Zald. 1977. Resource Mobilization and Social Movements: A Partial Theory. *American Journal of Sociology* **82**(6) 1212-1241.

- McCarthy, J.D., D.W. Britt, M. Wolfson. 1991. The Institutional Channeling of Social Movements by the State in the United States. *Research in Social Movements, Conflict and Change* **13**(2) 45-76.
- McNeil, D.G. Jr. 2000b. Patent holders fight proposal on generic AIDS drugs for poor. *New York Times* May 18, 2000.
- McNeil, D.G. Jr. 2000a. Drug makers and the Third World: a case study in neglect. *New York Times* May 21, 2000.
- Mény, Y., J.C. Thoenig. 1989. *Politiques publiques*. Presses Universitaires de France, Paris.
- Mercier, L., A. Tabutiaux-Surun, H. van den Brink, C. Chéron. 2006. Les médicaments orphelins : une harmonisation internationale à construire. *Bulletin de l'Ordre des Pharmaciens* **393** : 517-26.
- Meyer, J. W., B. Rowan. 1977. Institutionalized Organizations: Formal Structure as Myth and Ceremony. *American Journal of Sociology* **83**(2) 340-363.
- Meyer, J.W., W.R. Scott. 1983. Centralization and the Legitimacy Problems of Local Government. J.W. Meyer, W.R. Scott, Eds. *Organizational Environments: Ritual and Rationality*. Sage Publications, Beverly Hills, 199-215.
- Meyers, A.S. 1988. Le consumérisme médical aux États-Unis (The Evolution of the Orphan Drug Act: A Consumer's View). *Prospective et Santé* **45**(S) 49-56.
- Meyers, A.S. 2000. *Understanding the History of the Orphan Drug Act*. Speech at the International Conference of Rare Diseases and Orphan Drugs, Spain, February 18 [Online].
<http://www.rarediseases.org/docs/policy/OrphanDrugDevelopmentConference.pdf>
 (Accessed on June 2011)
- Mintzberg, H., B. Ahlstrand, J. Lampel. 1998. *Strategy Safari: A guided tour through the wilds of strategic management*. The Free Press, New York.

- Möllering, G. 2007. *Collective Institutional Entrepreneurship? The Recursive Interplay of Action, Networks and Institutions in Market Constitution*. Paper presented at the conference: The Institutional Embeddedness of Markets. Max Planck Institute for the Study of Societies, Cologne, February, 1-3.
- Morelle, A., A-C. Bensadon, E. Marie, 2011. *Enquête sur le Mediator*[®]. Inspection Générale des Affaires Sociales, n° RM2011-001P [en ligne].
<http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/114000028/0000.pdf>
(Consulté en juin 2012)
- Morgan, G. 2001. Transnational Communities and Business Systems. *Global Networks* **1**(2) 113-130.
- Moyer, D., R. Clignet. 1980. Social Problems in Science and for Science. *Knowledge: Creation, Diffusion, Utilization* **2**: 93-116.
- Moyon, E., X. Lecocq. 2010. Co-evolution between Stages of Institutionalization and Agency: The Case of the Music Industry's Business Model. *Management international / International Management / Gestión Internacional* **14**(4) 37-53.
- MRIS : Maladies Rares Info Service. 2012. *Qu'est-ce qu'une maladie rare ?* [en ligne].
<http://www.maladiesraresinfo.org/maladies-rares/définition-maladie-rare-maladie-orpheline.html>
(Consulté en mars 2012)
- MSF : Médecins Sans Frontières. 2011. *Pretoria : chronique d'un mauvais procès* [en ligne].
<http://www.msf.fr/2008/04/07/473/pretoria-chronique-dun-mauvais-proces/>
(Consulté en juin 2011)
- MSS : Ministère de la Santé et des Solidarités. 2005. *Plan national maladies rares 2005-2008*. Éditions Sicom, Paris.

- Mucciaroni, G. 1992. The Garbage Can Model and the Study of Policy Making: A Critique. *Polity* **24**(3) 459-482.
- Mueller, D. 2003. *Public Choice III*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Mueller, W.F. 1969. Profitability in the Drug Industry: A Result of Monopoly or a Payment for Risk? United States Federal Trade Commission, Ed. *Economic Papers by the Staff of the Bureau of Economics, 1966-1969*. United States Government Printing Office, Washington D.C.
- Mumby, D.K. 1997. The Problem of Hegemony: Rereading Gramsci for Organizational Communication Studies. *Western Journal of Communication* **61**(4) 343-375.
- Musselin, C. 2005. Sociologie de l'action organisée et analyse des politiques publiques : deux approches pour un même objet ? *Revue française de science politique* **55**(1) 51-71.
- Nakamura, Y., M. Yashiro, R. Uehara, I. Oki, M. Watanabe, H. Yanagawa. 2008. Epidemiologic features of Kawasaki disease in Japan: results from the nationwide survey in 2005-2006. *Journal of Epidemiology* **18**: 167-172.
- NCOD: National Commission on Orphan Diseases. 1989. *Report of the National Commission on Orphan Diseases*. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Rockville.
- Nelkin, D. 1987. *Selling Science: How the Press Covers Science and Technology*. Freeman, New York.
- Nepstad, S.E. 1997. The Process of Cognitive Liberation: Cultural Synapses, Links, and Frame Contradictions in the U.S.-Central America Peace Movement. *Sociological Inquiry* **67**(4)470-487
- Neveu, E. 1999. L'approche constructiviste des « problèmes publics ». Un aperçu des travaux anglo-saxons. *Études de communication*. **22** : 41-58.
- Niskanen, W. 1971. *Bureaucracy and Representative Government*. Aldine, Chicago.

- Oakes, L.S., B. Townley, D.J. Cooper. 1998. Business Planning as Pedagogy: Language and Control in a Changing Institutional Field. *Administrative Science Quarterly* **43**(2) 257-292.
- Oliver, C. 1991. Strategic Responses to Institutional Processes. *Academy of Management Review* **15**(1) 145-179.
- Oliver, C. 1992. The Antecedents of Deinstitutionalization. *Organization Studies* **13**(4) 563-588.
- Olson, M. 1965. *The Logic of Collective Action. Public Goods and The theory of Groups*. Harvard University Press, Cambridge.
- O'Reilly, B. 1990. The Inside Story of AIDS Drug. *Fortune Magazine* November 5, 1990.
- Orléan, A. 1994. Vers un modèle général de la coordination économique par les conventions. A. Orléan, Ed. *Analyse économique des conventions*. Presses Universitaires de France, Paris, 9-40.
- Orphanet. 2010. *Qu'est-ce qu'un médicament orphelin ?* [en ligne].
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutOrphanDrugs.php?lng=FR
(Consulté en janvier 2010)
- Orphanet. 2011. *Les Cahiers d'Orphanet. Liste des médicaments orphelins en Europe. Avril 2011* [en ligne].
http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/FR/liste_des_medicaments_orphelins_en_europe.pdf
(Consulté en septembre 2011)
- Orphanet. 2012. *À propos des maladies rares* [en ligne].
http://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Education_AboutRareDiseases.php?lng=FR
(Consulté en mai 2012)
- Orphanet. 2013. *Orphanet en bref* [en ligne].

http://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Education_AboutOrphanet.php?lng=FR

(Consulté en janvier 2013)

Orsi, F. 2002. La constitution d'un nouveau droit de propriété intellectuelle sur le vivant aux États-Unis: origine et signification économique d'un dépassement de frontière. *Revue d'économie industrielle* 99(2) 65-86.

Pariser, A. 2010. *FDA Regulation and Review of Small Clinical Trials*. Presentation to IOM Committee on Accelerating Rare Diseases Research and Orphan Product Development. Washington, D.C., February 4.

Parker, I. 1992. *Discourse Dynamics: Critical Analysis for Social and Individual Psychology*. Routledge, London.

Parlement européen. 2012. *Décision du Parlement européen du 10 mai 2012 concernant la décharge sur l'exécution du budget de l'Agence européenne des médicaments pour l'exercice 2010 (C7-0281/2011 – 2011/2220(DEC))* [en ligne].

<http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+TA+P7-TA-2012-0175+0+DOC+PDF+V0//FR>

(Consulté en juin 2013)

Parsons, T. 1937. *The Structure of Social Action*. Macmillan, New York.

Pederson, J.P. 2000. *International Directory of Company Histories: Volume 32*. St. James Press, London.

Permanand, G. 2006. *EU Pharmaceutical Regulation: The Politics of Policy-Making*. Manchester Press University, Manchester.

Perroux, F. 1969. *Le capitalisme*. Presses Universitaires de France, Paris (6^{ème} édition, 1^{ère} édition : 1948).

Persaud, R.B. 2001. *Counter-hegemony and foreign policy: The dialectics of marginalized and global forces in Jamaica*. State University of New York Press, New York.

- Pfeffer, J., G.R. Salancik. 1978. *The External Control of Organizations: A Resource Dependence Perspective*. Harper and Row, New York.
- Pfeffer, J. 1981. Management as Symbolic Action: The Creation and Maintenance of Organizational Paradigms. L.L. Cummings, B.M. Shaw, Eds. *Research in Organizational Behavior*. JAI Press, Greenwich, 1-52.
- Pharma Marketletter. 1995a. Sauer: EMEA "Will Not Be European FDA". *Marketletter Publications*, London, February 6.
- Pharma Marketletter. 1995b. French Industry Proposals for Orphan Drugs. *Marketletter Publications*, London, June 26.
- Pharma Marketletter. 1998a. European Orphan Drug Legislation "This Month". *Marketletter Publications*, London, July 3.
- Pharma Marketletter. 1998b. Euro Commission's Orphan Drug Incentives. *Marketletter Publications*, London, July 29.
- Philipon, P. 1995. Les orphelins de la santé. *Biofutur* **14**(1) 18-22.
- Phillips, N., T.B. Lawrence, C. Hardy. 2000. Inter-Organizational Collaboration and the Dynamics of Institutional Fields. *Journal of Management Studies* **37**(1) 23-44.
- Phillips, N., T.B. Lawrence, C. Hardy. 2004. Discourse and Institutions. *Academy of Management Review* **29**(4) 635-652.
- PhRMA: Pharmaceutical Research and Manufacturers of America. 2011. *About PhRMA* [online].
<http://www.phrma.org/about/phrma>
 (Accessed on June 2011)
- Pignarre, P. 2010. *Le grand secret de l'industrie pharmaceutique*. Paris, La Découverte.
- Polanyi, K. 1983. *La grande transformation. Aux origines politiques et économiques de notre temps*. Gallimard, Paris. Traduit de l'anglais par Malamoud, C., Angeno, M. *The Great*

- Transformation. The Political and Economic Origins of Our Time.* Farrar & Rinehart, New York. 1944.
- Porter, M.E. 1980. *Competitive Strategy. Techniques for Analyzing Industries and Competitors.* The Free Press, New York.
- Porter, M.E. 1985. *Competitive Advantage. Creating and Sustaining Superior Performance.* The Free Press, New York.
- Porter, E.M. 1996. What Is Strategy? *Harvard Business Review* **79**(3) 62-78.
- Porter, E.M., M.R. Kramer, 2011. The Big Idea: Creating Shared Value. *Harvard Business Review* **89**(1/2) 62-77.
- Post, J.E., L.E. Preston, S. Sachs. 2002. Managing the Extended Enterprise: The New Stakeholder View. *California Management Review* **45**(1) 6-28.
- Powell, W.W. 1999. The Social Construction of an Organisational Field: The Case of Biotechnology. *International Journal of Biotechnology* **1**(1) 42-66.
- Powell, W.W., D.R. White, W.K. Koput, J. Owen-Smith. 2005. Network Dynamics and Field Evolution: The Growth of Interorganizational Collaboration in the Life Sciences. *American Journal of Sociology* **117**(4) 1132-1205.
- Prahalad, C.K. (2006). *The Fortune at the Bottom of the Pyramid: Eradicating Poverty Through Profits.* Prentice Hall, Upper Saddle River.
- Prescrire. 2013. *Conflits d'intérêts : le Parlement dit non à l'Agence européenne du médicament (EMA)* [en ligne].
<http://www.prescrire.org/Fr/1/194/48278/2282/2275/SubReportDetails.aspx>
 (Consulté en juin 2013)
- Proença Pina, J., H. Offret, M. Labetoulle. 2007. Les nouveaux traitements de la DMLA. *Médecine* **3**(10) 443-445.

- Provost, G.P. 1968. Homeless or Orphan Drugs. *American Journal of Hospital Pharmacy* **25**: 609.
- Putnam, R. 1995. Bowling Alone: America's Declining Social Capital. *Journal of Democracy* **6**(1) 65-78.
- Raab, M.S., K. Podar, I. Breitzkreutz, P.G. Richardson, K.C. Anderson. 2009. Multiple myeloma. *Lancet* **374**(9686) 324-339.
- Rabeharisoa, V. 2003. The struggle against neuromuscular diseases in France and the emergence of the "partnership model" of patient organisation. *Social Science & Medicine* **57**(11) 2127-2136.
- Rabeharisoa, V. 2006. From representation to mediation: The shaping of collective mobilization on muscular dystrophy in France. *Social Science & Medicine* **62**(3) 564-576.
- Rabeharisoa, V., M. Callon. 2002. L'engagement des associations de malades dans la recherche. *Revue Internationale des Sciences Sociales* **1**(171) 65-73.
- Radley, D.C., S.N. Finkelstein, R.S. Stafford. 2006. Off-label prescribing among office-based physicians. *Archives of Internal Medicine* **166**: 1021-1026.
- Rai, A.K. 1999. Intellectual Property Rights in Biotechnology: Addressing New Technology. *Wake Forest Law Review* **34**: 827-847.
- Rao, H. 1994. The Social Construction of Reputation: Certification Contests, Legitimation, and the Survival of Organizations in the American Automobile Industry: 1895-1912. *Strategic Management Journal* **15**(S1) 29-44.
- Rao, H., C. Morrill, M.N. Zald. 2000. Power Plays: How Social Movements and Collective Action Create New Organizational Forms. *Research in organizational behavior* **22**: 239-282.

- Ramaux, C. 2001. La critique est-elle soluble dans le capitalisme ? Le nouvel esprit du capitalisme. Luc Boltanski, Ève Chiapello, Gallimard, Paris 1999. Notes de lecture. *L'Année de la Régulation* **5** : 279-308.
- Ravinet, P. 2010. Fenêtre d'opportunité. L. Boussaguet, S. Jacquot, P. Ravinet, Eds. *Dictionnaire des politiques publiques*. Presses de Sciences Po, Paris, 274-282.
- Reilly, T., N. Yost. 2006. Drug Repositioning. *Drug Discovery* [online].
<http://www.touchbriefings.com/pdf/2287/yost.pdf>
(Accessed on June 2012)
- Reuters Health Medical News. 1997. EU Devising Regulations for Orphan Drugs. *Reuters Health*, September 24.
- Richardson, D.M. 1987. The Orphan Drug Tax Credit: An Inadequate Response to an Ill-Defined Problem. *The American Journal of Tax Policy* **6**: 135-210.
- Rosenfeld, P.J. 2006. Intravitreal Avastin: the low cost alternative to Lucentis? *American Journal of Ophthalmology* **142**:141-143.
- Sabato, L. 1985. *PAC Power: Inside the World of Political Action Committees*. Norton, New York.
- SAGB: Senior Advisory Group for Biotechnology. 1994. *Biotechnology's Economic Impact in Europe: A Survey Of its Future Role in Competitiveness*. Brussels.
- Salancik, G.R, J.R. Meindl. 1984. Corporate Attributions as Strategic Illusions of Management Control. *Administrative Science Quarterly* **29**(2) 238-254.
- Salm, J. 1999. Coping with globalization: A profile of the northern NGO sector. *Nonprofit and Voluntary Sector Quarterly* **28** (S1) 87-103.
- Sassolas, B. 2003. Colchicine en dermatologie. *EMC : Encyclopédie Médico-Chirurgicale, Dermatologie*. 98-912-A-10.

- Sauer, F. 1988. Face aux réglementations (Orphan Drugs and EEC Regulations). *Prospective et Santé* **45**(S) 87-90.
- Schneiberg, M., M. Lounsbury, M. 2008. Social Movements and Institutional Analysis. R. Greenwood, C. Oliver, K. Sahlin, R. Suddaby, Eds. *Handbook of Organizational Institutionalism*. Sage Publications, London, 648-670.
- Schmidt, M. 1997. Habitus Revisited. *American Behavioral Scientist* **40**(4) 444-453.
- Schoofs, M. Glaxo Attempts to Block Access To Generic AIDS Drugs in Ghana. *Wall Street Journal* December 1st, 2000.
- Schuler, D. 1996. Corporate Political Strategy and Foreign Competition: The Case of the Steel Industry. *Academy of Management Journal* **39**(3) 720-737.
- Schwick, H-G. 1988. Ce que fait l'industrie (The industry facing the orphan drug issue). *Prospective et Santé* **45**(S) 31-35.
- Scott, W.R. 1994. Institutions and organizations: Toward a theoretical synthesis. W.R. Scott, J.W. Meyer, Eds. *Institutional Environments and Organizations*. Sage Publications, Thousand Oaks, 55-80.
- Scott, W.R. 2001. *Institutions and Organizations*. Sage Publications, London (2nd edition, 1st edition: 1995).
- Scott, M.B., S.M. Lyman. S.M. 1968. Accounts. *American Sociological Review* **33**(1) 46-62.
- Selznick, P. 1949. *TVA and the Grass Roots: A study of Politics and Organization*. University of California Press, Berkeley.
- Selznick, P. 1957. *Leadership in Administration: A Sociological Interpretation*. Harper & Row, New York.
- Seo, M.G., W.D. Creed. 2002. Institutional Contradictions, Praxis, and Institutional Change: A Dialectical Perspective. *Academy of management review* **27**(2) 222-247.

- Seoane-Vazquez, E., R. Rodriguez-Monguio, S.L. Szeinbach, J. Visaria. 2008. Incentives for orphan drug research and development in the United States. *Orphanet Journal of Rare Diseases* **3**: 33.
- Sewell, W.H., Jr. 1992. A Theory of Structure: Duality, Agency, and Transformation. *American Journal of Sociology* **98**(1) 1-29.
- Shaffer, B. 1995. Firm-Level Responses to Government Regulation: Theoretical and Research Approaches. *Journal of Management* **21**(3) 495-514.
- Shaffer, B., T.J. Quasney, C.M. Grimm. 2000. Firm-Level Performance Implications of Nonmarket Actions. *Business and Society* **39**(2) 126-143.
- Shechter, Y. 1998. Interests, Strategies, and Institutions: Lobbying in the Pharmaceutical Industry of the European Union. PhD Thesis. The London School of Economics and Political Science, London.
- Sheindlin, S. 2006. Rare Diseases, Orphan Drugs, and Orphaned Patients. *Molecular Interventions* **6**(4) 186-191.
- Sherer, F.M. 1993. Pricing, Profits, and Technological Progress in the Pharmaceutical Industry. *Journal of Economic Perspectives* **7**(3) 97-115.
- Shirkey, H.C. 1968. Therapeutic Orphans. *Journal of Pediatrics* **72**(1) 119-120.
- Shrivastava, P. 1986. Is Strategic Management Ideological? *Journal of Management* **12**(3) 363-377.
- Shulman, S.R., M. Manocchia. 1997. The US orphan drug programme 1983-1995. *Pharmacoeconomics* **12**(3): 312-326.
- Shocker, A.D., S.P. Sethi. 1974. An Approach to Incorporating Societal Preferences in Developing Corporate Action Strategies. *California Management Review* **15**(4) 97-105.
- Sigal, L.V. 1973. *Reporters and Officials: The Organization and Politics of Newsmaking*. D.C. Heath, Lexington.

- Silverman, E. 2001. *Novo Nordisk Pays \$25M For Off-Label Marketing* [Online].
<http://www.pharmalot.com/2011/06/novo-nordisk-pays-25m-for-off-label-marketing/>
(Accessed on September 2011)
- Simon, H.A. 1955. A Behavioral Model of Rational Choice. *The Quarterly Journal of Economics* **69**(1) 99-118
- Smith, A.J. 1977. Non-Commercial Drugs. *British Medical Journal* **70**(1) 1.
- SNIP : Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique. 1995. *Médicaments Orphelins*. Paris.
- Snow, D.A. 2001. Analyse de cadres et mouvements sociaux. D. Cefaï, D. Trom, Eds. *Les formes de l'action collective*. Paris, Éditions de l'École des Hautes Études en Sciences Sociales, Paris, 27-49.
- Snow, D.A., R.D. Benford. 1988. Ideology, Frame Resonance, and Participant Mobilization. *International Social Movements Research* **1**: 197-218.
- Snow, D.A., E.B. Rochford, Jr., S.K. Worden, R.D. Benford. 1986. Frame Alignment Processes, Micromobilization, and Movement Participation. *American Sociological Review* **51**(4) 464-481.
- Spilker, B. 1986. The development of orphan drugs: an industry perspective. I.H. Sheinberg, J.M. Walshe, Eds. *Orphan diseases and orphan drugs*. Manchester University Press, Manchester, 119-134.
- Stafford, R.S. 2008. Regulating Off-Label Drug Use. Rethinking the Role of the FDA. *New England Journal of Medicine* **358**:1427-1429.
- Stake, R.E. 2006. Case Studies. N.K. Denzin, Y.S. Lincoln, Eds. *Strategies of Qualitative Inquiry* (2nd edition). Sage Publications, London, 134-164.
- Staw, B.M., P.I. McKechnie, S.M. Puffer. 1983. The Justification of Organizational Performance. *Administrative Science Quarterly* **28**(4) 582-600.

- Steiner, P. 2002. Encastrements et sociologie économique. I. Huault, Ed. *La construction sociale de l'entreprise : autour des travaux de Mark Granovetter*. Éditions Management et Société, Colombelles, 29-50.
- Stone, M.M., C.G. Brush. 1996. Planning in Ambiguous Contexts: The Dilemma of Meeting Needs for Commitment and Demands for Legitimacy. *Strategic Management Journal* **17**(8) 633-653.
- Stucki, J.C. 1985. The development of orphan drugs: a pharmaceutical company perspective. *Progress in Clinical and Biological Research* **197**: 105-110.
- Suchman, M.C. 1995. Managing Legitimacy: Strategic and Institutional Approaches. *Academy of Management Review* **20**(3) 571-610.
- Suddaby, R., R. Greenwood. 2005. Rhetorical Strategies of Legitimacy. *Administrative Science Quarterly* **50**(1) 35-67.
- Sutton, R.I., A.L. Callahan, 1987. The Stigma of Bankruptcy: Spoiled Organizational Image and Its Management. *Academy of Management Journal* **30**(3) 405-436.
- Tarrow, S. 1988. National Politics and Collective Action: Recent Theory and Research in Western Europe and the United States. *Annual Review of Sociology* **14**: 421-440.
- Tarrow, S. 1989. *Democracy and Disorder: Protest and Politics in Italy, 1965-1975*. Oxford University Press, Oxford.
- Tarrow, S. 1994. *Power in Movement: Social Movements Collective Action and Politics*. Cambridge University Press, Cambridge.
- Tauzin, B. 2007. *More Than 300 Medicines Are in Development to Treat or Prevent Rare Diseases* [Online].
<http://www.phrma.org/sites/default/files/422/orphan2007.pdf>
(Accessed on September 2011)

- Taylor, D. 1986. Presentation to joint Medical Journalists Association. ABPI Symposium. *Pharmaceutical Journal* **236**: 325.
- Taylor, J.S., R.C. Lyon, H.R. Prasanna, A.S. Hussain. 2002. Stability Profiles of Drug Products Extended Beyond Labeled Expiration Dates. *FDA Science Forum* Board AC-08 [on line].
http://www.accessdata.fda.gov/ScienceForums/forum02/AC-08.htm?utm_campaign=Google2&utm_source=fdaSearch&utm_medium=website&utm_term=2002_fda_science_forum_taylor&utm_content=1
 (Accessed on June 2012)
- The Pharma Letter. 2011. Former EFPIA DG Nelly Baudrihayé has died. *The Pharma Letter Limited*, London, 23 July.
- Thomas, C.A. 1989. Re-Assessing the Orphan Drug Act. *Columbia Journal of Law and Social Problems* **23**: 413-440.
- Thomas, L.G. 1990. Regulation and Firm Size: FDA Impacts on Innovation. *RAND Journal of Economics* **21**(4) 497-517.
- Tilly, C. 1978. *From Mobilization to Revolution*, Addison-Wesley Publishers, Reading.
- Tilly, C. 1986. *La France contestée : De 1600 à nos jours*. Fayard, Paris.
- Tolbert, P.S. 1985. Institutional environments and resource dependence: Sources of administrative structure in institutions of higher education. *Administrative Science Quarterly* **30**(1) 1-13.
- Tolbert, P.S., Zucker, L.G. 1996. Institutionalization of Institutional Theory. S. Clegg, C. Hardy, W. Nord, Eds. *Handbook of Organizational Studies*. Sage Publications, London, 175-190.
- Touitou, I. 2004. *Orphanet : Fièvre Méditerranéenne Familiale* [en ligne].
<http://www.orpha.net/data/patho/FR/fr-fmf.pdf>

(Consulté en septembre 2011)

- Touraine, A. 1993. Découvrir les mouvements sociaux. F. Chazel, A. Touraine, Eds. *Action collective et mouvements sociaux*. Presses Universitaires de France, Paris, 17-36.
- Tvedt, T. 2004. Development NGOs: Actors in a global civil society or in a new international social system? R. Taylor, Ed. *Creating a Better World: Interpreting Global Civil Society*. Kumarian Press, Bloomfield, 133-146.
- Ulvila, M., F. Hossain. 2002. Development NGOs and political participation of the poor in Bangladesh and Nepal. *Voluntas: International Journal of Voluntary and Nonprofit Organizations* **13**(2) 149-163.
- U.S. Congress. 1980. *Drug Regulation Reform-Oversight, Orphan Drugs: Hearings before the Subcommittee on Health and the Environment of the House Commission on Interstate and Foreign Commerce*. 96th Congress, 2nd Session. U.S. Government Printing Office, Washington D.C.
- U.S. Congress. 1981. *Orphan Drugs: Hearings on H. R. 1663 before the Subcommittee on Health and the Environment of the House Commission on Energy and Commerce*. 97th Congress, 1st Session. U.S. Government Printing Office, Washington D.C.
- U.S. Congress. 1982a. *Preliminary Report of the Survey on Drugs for Rare Disease*. Subcommittee on Health and the Environment of the House Commission on Energy and Commerce, 97th Congress, 2nd Session. U.S. Government Printing Office, Washington D.C.
- U.S. Congress. 1982b. *Orphan Drug Act: Hearings before the Subcommittee on Health and the Environment of the House Commission on Energy and Commerce*, 97th Congress, 2nd Session. U.S. Government Printing Office, Washington D.C.
- U.S. Congress. 1987. *AIDS Issues (Part I). Cost and Availability of AZT. Hearings before the Subcommittee on Health and the Environment of the House Commission on Energy and*

- Commerce*. 100th Congress, 1st Session. U.S. Government Printing Office, Washington D.C.
- U.S. Congress. 1993. *Pharmaceutical R&D: Costs, Risks, and Rewards. Report of the Office of Technology Assessment*. OTA-H-522. U.S. Government Printing Office, Washington D.C.
- U.S. Congress. 1994. *Orphan Drug Reauthorization: Hearings on H. R. 4160 before the Subcommittee on Health and the Environment of the House Commission on Energy and Commerce*. 103th Congress, 2nd Session. U.S. Government Printing Office, Washington D.C.
- U.S. Congress. 2004. *Hearings before Senate Committee on Finance*. November 18 [Online].
<http://www.finance.senate.gov/imo/media/doc/111804dgttest.pdf>
(Accessed on June 2012)
- Van de Ven, A.H., M.S. Poole. 1990. Methods for Studying Innovation Development in the Minnesota Innovation Research Program. *Organization Science* **1**(3) 313-335
- Van Schendelen, M.P.C.M. (1994. Introduction: Studying EU Public Affairs Cases: Does It Matter? M.P.C.M. Van Schendelen, R.H. Pedler, Eds. *Lobbying in the European Union*. Aldershot, Dartmouth, 3-22.
- Wade-Benzoni, K.A., A.J. Hoffman, L.L. Thompson, D.A. Moore, J.J. Gillespie, M.H. Bazerman. 2002. Resolution in ideologically based negotiations: The role of values and institutions. *Academy of Management Review* **27**(1) 41-58.
- Walker, J.L. 1981. The Diffusion of Knowledge, Policy Communities and Agenda Setting: The Relationship between Knowledge and Power. J.E. Tropman, M.J. Dluhy, R.M. Lind, Eds. *New Strategic Perspectives on Social Policy*. Pergamon, New York, 75-96.
- Walshe, J.M. 1975. Drug for Rare Diseases. *British Medical Journal* **3**(5985) 701-702.

- Walshe, J.M. 1986. Orphan drugs: food for thought. I.H. Sheinberg, J.M. Walshe, Eds. *Orphan diseases and orphan drugs*. Manchester University Press, Manchester, 1-5.
- Walshe, J.M. 1988. Les aventures d'un « fondamentaliste » (Academia: problems of basic research). *Prospective et Santé* **45**(S) 25-29.
- Warden, C. 1992. The prescription for high drug prices. *Consumers Research* **75**(12) 10-15.
- Waxman, H.A. 1986. The history and development of the Orphan Drug Act. I.H. Sheinberg, J.M. Walshe, Eds. *Orphan Diseases and Orphan Drugs*. Manchester University Press, Manchester, 135-145.
- Waxman, H.A., J. Green. 2009. *The Waxman Report: How Congress Really Works*. Twelve, New York.
- Weatherby, J.L. 1971. A Note on Administrative Behavior and Public Policy. *Public Choice* **11**(1) 107-110.
- Weber, M. 1964. *L'éthique protestante et l'esprit du capitalisme*. Plon, Paris.
- Weck, E. 1988. Medicine's "Orphans": Drugs for Rare Diseases. *FDA Consumer* **22**(1) 12-21.
- Wellman-Labadie, O., Y. Zhou. 2009. The U.S. Orphan Drug Act: rare disease research stimulator or commercial opportunity? *Health Policy* **95**(2-3) 216-228.
- Wernerfelt, B. 1984. A Resource-Based-View of the Firm. *Strategic Management Journal* **5**(2) 171-180.
- Wernerfelt, B. 1995. The Resource-Based-View of the Firm: Ten Years After. *Strategic Management Journal* **16**(3) 171-174.
- White, H.C. 1992. *Identity and Control: A Structural Theory of Social Action*. Princeton University Press, Princeton.
- Wijen, F., S. Ansari. 2007. Overcoming Inaction through Collective Institutional Entrepreneurship: Insights from Regime Theory. *Organization Studies* **28**(7) 1079-1100.

- Williamson, O.E. 1975. *Markets and Hierarchies*. Free Press, New York.
- Williamson, O.E. 1985. *The Economic Institutions of Capitalism*. Free Press, New York.
- Wittgenstein, L. 1971. *Carnets de 1914-1916*. Gallimard, Paris. Traduction, introduction et notes de Granger, G.G. *Notebooks 1914-1916*. Blackwell, Oxford, 1961.
- Wolf, A. 1994. *Les orphelins de la santé*. Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale, Paris.
- Wolf, A., P. Druet. 1992. *Le paludisme, Livre Blanc*. Ministère de la Recherche, Paris.
- Wrong, D. 1961. The Oversocialized Conception of Man in Modern Sociology. *American Sociological Review* **26**(2) 183-193.
- Yin, R. K. 2009. *Case Study Research: Design and Methods* (4th edition). Sage Publications, London.
- Yoffie, D. 1987. Corporate Strategy for Political Action: A Rational Model. A. Marcus, A. Kaufman, D. Beam, Eds. *Business Strategy and Public Policy*. Quorum, New York, 92-111.
- Yoffie, D., S. Bergenstein. 1985. Creating Political Advantage: The Rise of the Corporate Political Entrepreneur. *California Management Review* **28**(5) 124-139.
- Zald, M.N., R. Ash. 1966. Social Movement Organizations: Growth, Decay and Change. *Social Forces* **44**(3) 327-341.
- Zilber, T.B. 2002. Institutionalization as an Interplay Between Actions, Meanings, and Actors: The Case of a Rape Crisis Center in Israel. *Academy of Management Journal* **45**(1) 234-254.
- Zilber, T.B. 2006. The Work of the Symbolic in Institutional Processes: Translations of Rational Myths in Israeli Hi-Tech. *Academy Management Journal* **49**(2) 281-303.
- Zimmerman, M.A., G.J. Zeitz. 2002. Beyond Survival: Achieving New Venture Growth by Building Legitimacy. *Academy of Management Review* **27**(3) 414-431.

Žižek, S. 1988. *Le plus sublime des hystériques. Hegel passe*. Point Hors Ligne, Cahors.

Zucker, L.G. 1988. Where do Institutional Patterns Come From? L.G. Zucker, Ed. *Research on Institutional Patterns and Organizations: Culture and Environment*. Ballinger, Cambridge, 23-49.

Textes législatifs et réglementaires

Communautés européennes

Directive 65/65/CEE du Conseil du 26 janvier 1965 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques (*JO 22 du 9.2.1965*).

Directive 75/318/CEE du Conseil du 20 mai 1975 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les normes et protocoles analytiques, toxicopharmacologiques et cliniques en matière d'essais de spécialités pharmaceutiques (*JO L 147 du 9.6.1975*).

Directive 75/319/CEE du Conseil du 20 mai 1975 concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives, relatives aux spécialités pharmaceutiques (*JO 22 du 9.6.1975*).

Directive 78/420/CEE du Conseil du 2 mai 1978 modifiant la deuxième directive 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (*JO L 123 du 11.5.1978*).

Directive 83/570/CEE du Conseil du 26 octobre 1983 modifiant les directives 65/65/CEE, 75/318/CEE et 75/319/CEE concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux spécialités pharmaceutiques (*JO L 332 du 28.11.1983*).

Règlement 1768/92/CEE du Conseil du 18 juin 1992 concernant la création d'un certificat complémentaire de protection pour les médicaments (*JO L 182 du 2.7.1992*).

Règlement 2309/93/CEE du Conseil du 22 juillet 1993 établissant des procédures communautaires pour l'autorisation et la surveillance des médicaments à usage humain et à usage vétérinaire et instituant une agence européenne pour l'évaluation des médicaments (*JO L 214 du 24. 8. 1993*).

Résolution 95/C 350/03 du Conseil du 20 décembre 1995 relative aux médicaments orphelins (*JO C 350 du 30.12.1995*).

Directive 98/44/CE du Parlement européen et du Conseil du 6 juillet 1998 relative à la protection juridique des inventions biotechnologiques (*JO L 213 du 30.7.1998*).

Proposition de règlement COM(1998) 450 final - 98/0240(COD) du Parlement européen et du Conseil du 28 juillet 1998 concernant les médicaments orphelins (*JO C 276 du 4.9.1998*).

Avis 1999/C 101/10 du Comité économique et social du 27 janvier 1999 sur la « Proposition de règlement (CE) du Parlement européen et du Conseil concernant les médicaments orphelins » (*JO C 101 du 12.4.1999*).

Proposition de règlement [COM(98)0450 - C4-0470/98 - 98/0240(COD)] du Parlement européen et du Conseil du 9 mars 1999 concernant les médicaments orphelins (*JO C 175 du 21.10.1999*).

Décision n° 1295/1999/CE du Parlement européen et du Conseil du 29 avril 1999 portant adoption d'un programme d'action communautaire relatif aux maladies rares, dans le cadre de l'action dans le domaine de la santé publique : 1999-2003 (*JO L 155 du 22.6.1999*).

Proposition modifiée de règlement COM(1999) 298 final - 98/0240(COD) du Parlement européen et du Conseil du 16 juin 1999 concernant les médicaments orphelins (*JO C 117 du 27.6.2000*).

Position commune (CE) n° 40/1999 arrêtée par le Conseil le 27 septembre 1999 en vue de l'adoption du règlement (CE) n° .../1999 du Parlement européen et du Conseil du ... concernant les médicaments orphelins (*JO C 317 du 4.11.1999*).

Règlement (CE) n° 141/2000 du Parlement européen et du Conseil du 16 décembre 1999 concernant les médicaments orphelins (*JO L 18 du 22.1.2000*).

Règlement (CE) n° 847/2000 de la Commission du 27 avril 2000 établissant les dispositions d'application des critères de désignation d'un médicament en tant que médicament orphelin et définissant les concepts de « médicament similaire » et de « supériorité clinique » (*JO L 103 du 28.4.2000*).

United States of America

Federal Food, Drug, and Cosmetic Act of 1938 (*P.L. 75-717*).

Drug Amendments of 1962 (*P.L. 87-781*).

Orphan Drug Act of 1983 (*P.L. 97-414*).

Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act of 1984 (*P.L. 98-417*).

Health Promotion and Disease Prevention Amendments of 1984 (*P.L. 98-551*).

Orphan Drug Amendments of 1985 (*P.L. 99-91*).

Tax Reform Act of 1986 (*P.L. 99-514*).

Orphan Drug Amendments of 1988 (*P.L. 100-290*).

Orphan Drug Amendments of 1990 (*P.L. 100-190*).

Orphan Drug Regulations, Final Rule (*21 CFR Part 316*).

Food and Drug Administration Modernization Act of 1997 (*P.L. 105-115*).

Archives

Amédée-Manesme, Olivier. 1995. Lettre à Annie Wolf, 13 février 1995. Archives de la DGS : réf. DGS_2010_104.

Le Febvre, Alain. 1998. Rapport de réunion du Comité des représentants permanents, 15 décembre 1998. Archives de la DGS : réf. DGS_2010_104.

Le Febvre, Alain. 1999. Rapport de réunion du Comité des représentants permanents, 11 juin 1999. Archives de la DGS : réf. DGS_2010_104.

Tabuteau, Didier. 1994. Note à l'attention de Philippe Bas, directeur adjoint du cabinet de Simone Veil, 18 novembre 1994. Archives de la DGS : réf. DGS_2010_104).

Veil, Simone. 1995. Lettre de mission à Annie Wolf, 28 mars 1995. Archives de la DGS : réf. DGS_2010_104.

Wolf, Annie. 1994. Note de présentation à Simone Veil, novembre 1994. Archives de la DGS : réf. DGS_2010_104.

Wolf, Annie. 1996. Note d'orientation, 10 janvier 1996. Archives de la DGS : réf. DGS_2010_104.

Wolf, Annie. 1997. Note d'avancement, 11 juillet 1997. Archives de la DGS : réf. DGS_2010_104.

Wolf, Annie. 1999. Courrier : Le règlement européen sur les médicaments orphelins définitivement adopté, 20 décembre 1999. Archives de la DGS : réf. DGS_2010_104.

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Notices biographiques des personnes interviewées.....	433
Annexe 2 : Lettre de mission de Philippe Lazar, Directeur Général de l’Inserm, à Annie Wolf (1 ^{er} mars 1994)	437
Annexe 3 : Liste des personnalités consultées par Annie Wolf pour la réalisation du rapport <i>Les orphelins de la santé</i>	440
Annexe 4 : Note de présentation d’Annie Wolf devant Simone Veil, ministre des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville (novembre 1994).....	442
Annexe 5 : Lettre de mission de Simone Veil à Annie Wolf portant la création de la Mission de Médicaments Orphelins (28 mars 1995).....	444
Annexe 6 : Lettre d’Olivier Amédée-Manesme (SNIP) à Annie Wolf (13 février 1995).....	445
Annexe 7 : Liste des médicaments orphelins en Europe (2000-2010) par ordre alphabétique	448
Annexe 8 : Répartition des indications orphelines en Europe par domaine thérapeutique	450
Annexe 9 : Liste des médicaments orphelins en Europe (2000-2010) par catégorie ATC	452
Annexe 10 : Liste des entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments orphelins en Europe en 2010	455
Annexe 11 : Liste des médicaments orphelins en Europe par chiffre d’affaires décroissant en 2010	457
Annexe 12 : Analyse statistique des déterminants du succès des médicaments orphelins en Europe.....	460

Annexe 1 : Notices biographiques des personnes interviewées

Annie Wolf (entretien du 25/03/2009)

Docteur en pharmacie, elle débute sa carrière dans l'industrie pharmaceutique (années 1970). Elle milite en même temps au sein du « Mouvement Français pour le Planning Familial » qui opère à l'époque dans la quasi-clandestinité. Elle rejoint l'Inserm en 1980 et représente la France au sein de l'OMS dans le domaine des maladies tropicales. Elle prend ensuite la direction du département Médicament au Ministère de la Recherche où elle œuvre pour le développement de la coopération entre la recherche publique et l'industrie pharmaceutique. Elle se voit confier par le directeur général de l'Inserm la rédaction d'un rapport sur les médicaments orphelins en mars 1994. Suite à ce rapport, Simone Veil, ministre de la Santé, crée en mars 1995 la « Mission des Médicaments Orphelins » et en confie la direction à Annie Wolf. Avec le soutien de l'industrie pharmaceutique, des associations de patients et de l'administration française, Annie Wolf parvient à faire adopter en décembre 1999 le règlement CE 141/2000 qui crée un régime incitatif pour le développement des médicaments orphelins en Europe. En 2001 le rôle de la Mission s'élargit aux médicaments pédiatriques et son travail aboutit à l'adoption du règlement CE 1901/2006 qui favorise le développement et l'accès aux médicaments pour la population pédiatrique. Annie Wolf prend sa retraite en 2008 et se consacre à la réalisation d'une thèse en Histoire.

Ségolène Aymé (Entretiens du 16/03/2009 et du 25/07/2011)

Médecin, généticienne et épidémiologiste. Elle débute sa carrière à l'Inserm. Spécialiste des maladies génétiques, elle crée une première base de données sur ces maladies dans les années 1980. En 1995, elle dirige le groupe de travail « Données sur les maladies rares et les

médicaments orphelins » de la Mission des Médicaments Orphelins qui débouche sur la création d'un portail d'information (Orphanet) accessible sur Internet. Elle préside Orphanet depuis sa création en 1997 jusqu'en 2011. Directrice de recherche émérite à l'Inserm depuis 2011, elle dirige aussi le *European Union Committee of Experts on Rare Diseases* (EUCERD) et le *Topic Advisory Group* de l'OMS pour la révision de la Classification Internationale des Maladies (CIM) dans le domaine des maladies. Elle est aussi fondatrice et rédactrice en chef d'*Orphanet Journal of Rare Diseases*.

Marc Bouillet (Entretien du 13/03/2009)

Médecin, il débute sa carrière à l'hôpital de La Pitié-Salpêtrière avant de passer dans l'industrie pharmaceutique (1990-1994). Entre 1994 et 1997, il supervise la mise en place de l'Institut de Myologie, créé par l'Association Française de lutte contre les Myopathie (AFM). Il participe activement à la création d'Eurordis (*European Organisation for Rare Diseases*) en 1996 dont il est le premier président. Il est directeur général de l'AFM entre 2003 et 2004. Il assume par la suite le poste de directeur des affaires gouvernementales des laboratoires Johnson & Johnson de 2004 à 2011 avant de fonder sa société de conseil dans le domaine de l'accès au marché des produits de santé. Il est actuellement trésorier et membre du conseil d'administration de Généthon (AFM).

Françoise Antonini (Entretien du 02/04/2009)

Titulaire d'un diplôme d'État d'infirmière, Françoise Antonini débute une carrière politique dans les années 70 au sein Parti Socialiste. Elle s'engage alors dans les luttes féministes et milite pour les droits des femmes, notamment le droit à l'avortement, à la contraception et contre les violences faites aux femmes. Elle devient chef de cabinet de Michèle André, secrétaire d'État chargée du droit des femmes de 1988 à 1991. En mai 1992, elle rejoint l'AFM en tant que chargée de mission auprès de son président, Bernard Barataud. En

collaboration avec Yann Le Cam, elle est chargée d'aider les associations à créer un collectif susceptible d'organiser des actions d'envergure sur la thématique générale des maladies rares. Ce travail aboutit à la création de l'Alliance Maladies Rares (AMR) en février 2000. Françoise Antonini en devient la déléguée générale à partir de juin 2000 jusqu'à sa retraite en décembre 2009.

Christophe Duguet (Entretiens du 27/04/2009 et du 03/11/2011)

Ingénieur agronome et diplômé de l'Institut d'Études Politiques de Paris. Il rejoint l'AFM en 1995 et devient directeur des actions revendicatives en 2003, poste qu'il occupe jusqu'à présent. Il participe activement à l'émergence des maladies rares comme une priorité de santé publique, et tout particulièrement à l'élaboration et au suivi des deux plans nationaux maladies rares 2005-2008 et 2011-2014. Il est actuellement membre de plusieurs commissions et comités au sein de la Haute Autorité de Santé (HAS), du Plan National Maladies Rares (PNMR) et du Conseil National Consultatif des Personnes Handicapées (CNCPH). Il est également membre du conseil d'administration de l'Institut National de Prévention et d'Éducation pour la Santé (INPES) et de Maladies Rares Info Services (MRIS).

Jérôme Soletti (Entretien du 04/04/2009)

Titulaire d'une maîtrise en droit privé et en histoire d'art. Il est responsable d'une galerie d'art jusqu'en 1993, moment où il rejoint l'association de lutte contre le SIDA (AIDES) en tant que responsable de l'action thérapeutique. Il participe à la mise en place de campagnes d'information en direction des personnes touchées et des volontaires et gère les relations de l'association avec les partenaires institutionnels et les laboratoires pharmaceutiques. En 1996, il participe activement, aux côtés de Yan Le Cam à la création d'Eurordis. Il rejoint Les Entreprises du Médicament (LEEM) en 2002 en tant que responsable Fondation et Partenariat, puis responsable RSE en charge des partenariats et délégué général de la Fondation du LEEM.

Catherine Lassalle (Entretien du 25/04/2009)

Pédiatre, elle rejoint l'industrie pharmaceutique après une longue carrière dans le secteur public. Elle est d'abord directrice d'unité de recherche clinique dans une société de recherche sous contrat (CRO) pour l'industrie pharmaceutique (1985-1989) puis directrice de recherche clinique des laboratoires Boots Pharma (1989-1993) avant d'entrer en 1993 chez Synthélabo comme directrice de la stratégie et du développement. Elle est ensuite directrice des affaires médicales France puis directrice-adjointe à la Direction des Affaires Scientifiques et Économiques chez Sanofi-Synthélabo. À ce poste, elle travaille sur le lobbying de l'industrie pharmaceutique en faveur du règlement européen concernant les médicaments orphelins en collaboration avec le Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique (SNIP) qu'elle rejoindra en 2001 au poste de directrice des Affaires Scientifiques, Pharmaceutiques et Médicales. À ce poste, elle coordonne la mise en place du côté industriel du règlement européen.

Annick Schwebig (06/05/2009)

Médecin, elle débute sa carrière aux laboratoires Squibb en tant que chef de produit puis directrice des affaires médicales. Entre 1990 et 2000, elle occupe successivement les postes de vice-présidente affaires médicales France et vice-présidente Europe de la R&D chez Bristol-Myers Squibb. En septembre 2000, Annick Schwebig crée la première filiale européenne d'Actelion, laboratoire suisse spécialisé dans le développement de médicaments pour les maladies rares et occupe le poste de PDG d'Actelion France. Elle devient vice-présidente du comité Biotechnologies et de présidente du groupe Maladies Rares au LEEM. À ce poste, elle mène plusieurs actions en direction des entreprises pharmaceutiques pour les inciter à faire appel aux dispositions du règlement européen concernant les médicaments orphelins et coordonne les actions de lobbying de l'industrie pharmaceutique dans ce domaine.

Annexe 2 : Lettre de mission de Philippe Lazar, Directeur Général de l'Inserm, à Annie Wolf (1^{er} mars 1994)



Paris le 1 MARS 1994

Le Directeur Général

Nos réf. : PL/LA/N° 140

Madame Annie WOLF
14, rue du Cherche Midi
75006 PARIS

Madame,

Plusieurs dirigeants de l'Industrie Pharmaceutique m'ont récemment fait part de leur souhait de voir une coopération se développer entre l'industrie du médicament et la recherche publique de façon à ce que soit mieux pris en charge le développement de produits "orphelins" ou l'étude de maladies "orphelines".

Ces expressions sont pour partie ambiguës ; je les considère comme désignant prioritairement des domaines d'investigation concernant les pathologies dominantes des pays en développement ou les pathologies rares. Mais cela devrait faire l'objet en soi d'une analyse plus approfondie.

Je souhaiterais que vous veuillez bien accepter une mission de réflexion à ce sujet. Il s'agirait tout d'abord de prendre contact avec les personnalités qui se sont exprimées sur ce thème - et dont la liste vous est donnée en annexe de cette lettre - en leur demandant de bien vouloir préciser leurs intentions et la façon dont elles verraient se développer les secteurs en question.

Il conviendrait aussi, une fois ce premier contact pris, de tenter de brosser un tableau de la situation présente vis à vis de ces médicaments ou de ces pathologies en mettant l'accent sur les raisons pour lesquelles, dans certains secteurs, on ne dispose pas de médicaments adaptés, quelle qu'en soit la raison (insuffisance de recherche, insuffisance de développement, insuffisance de moyens de diffusion de médicaments disponibles, insuffisance de moyens de paiement, etc...)

A l'issue de cette phase préliminaire de réflexion, nous pourrions faire le point, de façon à passer de la réflexion à des propositions éventuelles.

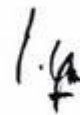
Pour effectuer cette mission, vous serez rattachée au Secrétaire général de l'Institut qui pourra, le cas échéant, vous mettre en relation avec les départements concernés.

Je n'ai pas, pour le moment, de possibilités de vous affecter de moyens de travail spécifiques. Il va de soi que si vous devez effectuer certaines missions en province, elles seront prises en charge par l'Institut.

INSERM

Cette mission pourrait être interrompue dans l'hypothèse où une responsabilité vous serait confiée par une autre institution que l'INSERM à l'issue de la mission de longue durée que vous avez accomplie auprès du Ministère de l'enseignement supérieur de la recherche.

Je vous prie d'agréer, Madame, l'expression de mes sentiments les meilleurs.



Philippe LAZAR

Liste des personnalités

- | | |
|----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pierre SIMON | Directeur de la recherche et du développement
ELF SANOFI
32, rue Marbeuf - 75008 PARIS
Téléphone : 40.73.40.73
Télécopie : 40.73.41.69 |
| Bernard MAJOIE | Président Directeur Général
Laboratoires FOURNIER
42, rue de Longvic
21300 CHENOVE
Téléphone : 80.44.70.00 |
| Igor LANDAU | Président Directeur Général
RHONE POULENC SANTE
25, quai Paul Doumer
92408 COURBEVOIE Cedex
Téléphone : 47.68.12.34 |
| Edouard SAKIZ | Président du Directoire
ROUSSEL UCLAF
35, bd des Invalides
75323 PARIS Cedex 07
Téléphone : 40.62.40.62 |

**Annexe 3 : Liste des personnalités consultées par Annie Wolf pour la réalisation du
rapport *Les orphelins de la santé***

Les personnalités consultées

M. I. LANDAU	Rhône-Poulenc Rorer
M. BOST	Rhône-Poulenc Rorer
M. JOLLES	Rhône-Poulenc Rorer
Mme WARNET	Rhône-Poulenc Documentation
Pr P. SIMON	Sanofi
M. MAJOIE	Fournier - Dijon
Dr SAKIZ	Roussel-Uclaf
M. D. MANGEOT	Boehringer-Ingelheim
M. J.P. MANGEOT	Wellcome
Dr SEBBAGH	Fondation Elf
Dr W. GUNNARSON	Orphan Europe SARL
Mme de CREMIE	Wyeth-Ayers
M. VANDENBOSSCHE	Jansen
Dr AMEDEE-MANESME	Syndicat National de l'Industrie Pharmaceutique
Dr FEINGOLD	INSERM U 155
M. B. LAROUZE	INSERM U 13
Pr FARDEAU	INSERM U 153
Pr Axel KAHN	INSERM U 129
Pr AUJARD	CHU Robert Debré
Pr LYON-CAEN	CHU Pitié-Salpêtrière
Pr GENTILINI	CHU Pitié-Salpêtrière
Pr GODEAU	CHU Pitié-Salpêtrière
Pr CARBON	CHU Bichat
M. HAZEBROUCQ	CHU Cochin - Pharmacien-Chef
M. B. CERTAIN	Pharmacie Centrale des Hôpitaux de Paris
Pr PUISIEUX	Faculté de Pharmacie Chatenay-Malabry - Pharmacie Centrale des Hôpitaux
Pr TROUVIN	Agence du Médicament - Pharmacie Centrale des Hôpitaux
Pr P. POTIER	Museum d'Histoire Naturelle
Dr CESBRON	Institut Pasteur de Lille
M. TABUTEAU	Directeur de l'Agence du Médicament
Mme CAMPION	Agence du Médicament - Affaires Européennes
Pr ALEXANDRE	Agence du Médicament - Direction de l'Evaluation
Pr J.P. CANO	Agence du Médicament - Conseil Scientifique
Médecin Général DUBOS	DRET - Ministère des Armées
Médecin Général CURE	Service de Santé - Ministère des Armées
Médecin Général LAROCHE	Service de Santé - Ministère des Armées
M. MATHIEU	Ministère de l'Industrie - D.I.C.T.D.
Dr MARCHAL	Ministère de la Coopération - Sous-Direction Santé
Pr J.F. GIRARD	Directeur Général de la Santé - Ministère de la Santé
Mme BARON	Direction Générale de la Santé
Dr PERIGNON	Direction Générale de la Santé
M. VIMONT	Directeur de la Coopération Scientifique et Technique - Ministère des Affaires Etrangères
Dr MONTAVILE	Santé - Ministère des Affaires Etrangères

M. F. SAUER
Mme DONNELLY
Dr G. FRACCHIA
M. de BRUYCKER
M. F. FRIES

Dr REEVE
Dr Ken MOTT
Dr SAVIOLI

Mme MINKOWSKI
Mme GIESEN

Dr N. GUYEN
Dr G. BARDELAY
P. CHIRAC

C.E.E. - DG III / Agence Européenne du Médicament
C.E.E. - DG III, Produits pharmaceutiques
C.E.E. - DG XII, Recherche médicale
C.E.E. - DG XII, Recherche en santé pour le développement
Cabinet J. Delors - C.E.E. (Recherche - Pays en développement)

O.M.S. - Programme TDR
O.M.S. - Programme TDR
O.M.S. - Programme TDR

Association Française des Myopathies
Association Française de lutte contre la Mucoviscidose

Le Quotidien du Médecin
Revue "Prescrire"
Revue "Prescrire"

Annexe 4 : Note de présentation d'Annie Wolf devant Simone Veil, ministre des Affaires Sociales, de la Santé et de la Ville (novembre 1994)

LES MEDICAMENTS ORPHELINS
EN FRANCE

Ce sont des médicaments, à part entière.

La politique des médicaments orphelins s'inscrit dans un contexte européen.

Ce sont des médicaments, mais ils ont un statut particulier.

Il est nécessaire de :

- définir leur statut
- proposer des incitations financières et fiscales
- attribuer une exclusivité commerciale (de type américain ?)

Il est souhaitable de :

- contrôler la distribution des médicaments orphelins (PCH, pharmacies hospitalières, pharmacies d'officines choisies),
- suivre la pharmacovigilance des produits (Agence du Médicament - Centres techniques) et mise à jour des dossiers,
- suivre la prescription médicale et faire attention en cas de dépassement,
- mise en place d'un observatoire national (centre unique pour tous les acteurs français : Direction Générale de la Santé, Direction des Hôpitaux, A.P., Agence du Médicament, Inserm),

avec plusieurs missions :

- . meilleure connaissance des maladies,
- . information - réflexion (sensibiliser industriels, médecins, chercheurs, associations),
- . formation des médecins,
- . éducation des milieux associatifs.

AU NIVEAU EUROPEEN

Les propositions du rapport restent inchangées mais pour faire avancer le problème et travailler sur les propositions, il serait nécessaire de :

- porter le rapport à la connaissance de M. le Professeur FASELLA (DG XII) ;
- saisir le Comité de Recherche où P. LAZAR, Directeur Général de l'INSERM est présent ;
- lancer la discussion au Comité Pharmaceutique. Le prochain a lieu fin novembre ;
- aborder la question à la prochaine réunion des Ministres de la santé qui a lieu fin décembre :
 - . que le conseil propose à la Commission de faire des propositions ;
 - . que des actions soient intégrées dans le 4ème programme Cadre.

* Sous la présidence française, on pourra consolider l'action (proposer une résolution).

Il faut instruire le SGCI et le département des Affaires Internationales du Ministère de la Santé pour qu'ils proposent une procédure au niveau européen.

Annexe 5 : Lettre de mission de Simone Veil à Annie Wolf portant la création de la
Mission de Médicaments Orphelins (28 mars 1995)

*Le Ministre d'Etat,
Ministre des Affaires Sociales,
de la Santé et de la Ville*

Republique Française

Paris le **28 MARS 1995**

Madame,

Par leur nombre, leur gravité et la détresse de ceux qu'elles touchent, les maladies rares exigent que soit mise en œuvre dans notre pays, comme cela se fait dans d'autres, une politique active en faveur des médicaments orphelins. Au moment où le Gouvernement prend l'initiative de déposer auprès des instances européennes un mémorandum sur ce sujet, je souhaite que le ministère des affaires sociales, de la santé et de la ville se dote des moyens d'agir efficacement.

C'est dans cet esprit que j'ai souhaité que vous soit confiée la responsabilité d'animer un groupe de travail sur les médicaments orphelins qui réunira les représentants du directeur général de la santé, du directeur de la sécurité sociale, du directeur général de l'agence du médicament, du directeur général de l'INSERM, du directeur des hôpitaux et du chef de la division des relations internationales.

Vous pourrez associer à ce groupe, en tant que de besoin, des experts français et étrangers, les représentants des diverses administrations concernées ainsi que les professionnels de santé et les associations de malades.

Dans le cadre de cette mission, vous aurez à participer, en liaison avec les administrations compétentes, aux travaux qui sont conduits sur le plan communautaire, et à suivre les actions et les programmes qui en résulteront.

Madame Annie WOLF
14, rue du Cherche Midi

75006 Paris.

.../...

Une réflexion particulière devra être conduite, en particulier avec l'INSERM et la direction générale de la santé, sur la création d'une banque de données concernant les maladies rares et sur les modalités du suivi des médicaments orphelins existants par l'Agence du médicament.

Je souhaite également que le groupe de travail, en liaison avec le Comité économique du médicament, propose des mesures propres à encourager l'industrie pharmaceutique à s'engager dans cette voie.

En vous remerciant d'avoir accepté cette mission, je vous prie de croire, Madame, à mes sentiments les meilleurs.

Simone Veil

Simone VEIL

Annexe 6 : Lettre d'Olivier Amédée-Manesme (SNIP) à Annie Wolf (13 février 1995)



Direction des Affaires Scientifiques
et Techniques

Madame Annie WOLF
c/o Monsieur le Professeur P. LAZAR
INSERM
Direction de la Valorisation
101, rue de Tolbiac

75654 PARIS CEDEX 13

OAM/IMG/9502-13

Paris, le 13 février 1995

Chère Amie,

Je te prie de bien vouloir trouver, ci-joint, à titre strictement confidentiel, le document que nous avons terminé d'élaborer au SNIP sur le statut des médicaments orphelins.

Françoise de CREMIERS que tu avais rencontrée à plusieurs reprises t'avait d'ailleurs informée de l'évolution de nos travaux. Ce document sera diffusé sous la forme d'une brochure en anglais et en français et sera très certainement préfacée par l'un de nos Ministres. Nous avons prévu une diffusion extrêmement large et internationale. Tu le recevras, bien entendu, officiellement à ce moment là.

J'ai appris qu'une réunion sur les médicaments orphelins devait avoir lieu le 23 février 1995 à Bruxelles. Aussi, Monsieur LEMOINE vient d'écrire à Monsieur FRACCHIA afin de lui proposer ma collaboration et celle de Madame PAULMIER-BIGOT lors de cette réunion.

Nous avons là l'opportunité de faire valoir un travail constructif, synergique et complémentaire entre ton document réalisé au sein de l'INSERM et notre document effectué au niveau de l'Industrie Pharmaceutique. Il me semble important que la France soit le moteur en ce qui concerne la réalisation du statut d'un médicament orphelin et que nous soyons ensemble en première ligne afin de le promouvoir.

.../...

SYNDICAT NATIONAL DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE

88, rue de la Faisanderie - 75782 PARIS Cedex 16 - Téléphone : (1) 45 03 88 88 - Télex : SNIP 042449 F - Télécopie : (1) 45 03 88 43

Le danger politique pourrait résider dans le fait que l'ensemble soit récupéré au niveau européen en oubliant le travail effectué par chacun de nous dans ce domaine.

Je reste à ta disposition si tu souhaites me contacter sur ce sujet.

Sois assurée de mon très amical souvenir.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'O. Amédée-Manesme', written over a horizontal line.

O. AMÉDÉE-MANESME

P.L.: 1

Annexe 7 : Liste des médicaments orphelins en Europe (2000-2010) par ordre alphabétique

Spécialité	DCI	Technologie	Date d'AMM	Exploitants	Nbre Ind.	Nbre Dés.	CA (\$ Millions)
1 AFINITOR	Everolimus	Chimie	03/08/2009	Novartis	2	4	243
2 ALDURAZYME	Laronidase	Biotech.	10/06/2003	Genzyme	1	1	167
3 ARZERRA	Ofatumumab	Biotech.	19/04/2010	GlaxoSmithKline	1	1	48
4 ATRIANCE	Nelarabine	Chimie	22/08/2007	GlaxoSmithKline	1	2	145
5 BUSILVEX	Busulfan	Chimie	09/07/2003	Pierre Fabre/Otsuka	1	1	60
6 CARBAGLU	Carglumic acid	Chimie	24/01/2003	Recordati	1	4	-
7 CAYSTON	Aztreonam	Chimie	21/09/2009	Gilead Sciences	1	2	48
8 CEPLENE	Histamine dihydrochloride	Chimie	07/10/2008	Meda	1	2	-
9 CYSTADANE	Betaine anhydrous	Chimie	15/02/2007	Recordati/Rare Disease Therapeutics	1	1	-
10 DIACOMIT	Stiripentol	Chimie	04/01/2007	Biocodex/Desitin	1	1	-
11 ELAPRASE	Idursulfase	Biotech.	08/01/2007	Shire	1	2	404
12 EVOLTRA	Clofarabine	Chimie	29/05/2006	Genzyme	1	2	104
13 EXJADE	Deferasirox	Chimie	28/08/2006	Novartis	1	1	762
14 FABRAZYME	Agalsidase beta	Biotech.	03/08/2001	Genzyme	1	1	188
15 FIRAZYR	Icatibant	Chimie	11/07/2008	Shire	1	1	11
16 FIRDAPSE	Amifampridine	Chimie	23/12/2009	BioMarin	1	1	6
17 GLIOLAN	5-aminolevulinic acid hydrochloride	Chimie	07/09/2007	Medac	1	1	-
18 GLIVEC	Imatinib mesilate	Chimie	07/11/2001	Novartis	7	8	4 265
19 INCRELEX	Mecasermin	Biotech.	03/08/2007	Ipsen	1	2	35
20 INOVELON	Rufinamide	Chimie	16/01/2007	Eisai	1	1	47
21 KUVAN	Sapropterin	Chimie	02/12/2008	Merck KGaA/BioMarin	1	1	135
22 LITAK	Cladribine	Chimie	14/04/2004	Lipomed	1	1	-
23 LYSODREN	Mitotane	Chimie	24/04/2004	HRA/Bristol-Myers Squibb	1	1	-
24 MEPACT	Mifamurtide	Chimie	06/03/2009	Takeda	1	1	-
25 MOZOBIL	Plerixafor	Chimie	31/07/2009	Genzyme	1	1	92
26 MYOZYME	Alglucosidase alpha	Biotech.	29/03/2006	Genzyme	1	1	412
27 NAGLAZYME	Galsulfase	Biotech.	24/01/2006	BioMarin	1	1	193
28 NEXAVAR	Sorafenib	Chimie	19/07/2006	Bayer	2	3	936

Spécialité	DCI	Technologie	Date d'AMM	Exploitants	Nbre Ind.	Nbre Dés.	CA (\$ Millions)
29 NPLATE	Romiplostim	Biotech.	04/02/2009	Amgen	1	1	229
30 ORFADIN	Nitisinone	Chimie	21/02/2005	Sobi/Rare Disease Therapeutics	1	2	45
31 PEDEA	Ibuprofen	Chimie	29/07/2004	Recordati	1	1	-
32 PEYONA	Caffeine citrate	Chimie	02/07/2009	Chiesi	1	1	-
33 PHOTOBARR	Porfimer sodium	Chimie	25/03/2004	Aptalis	1	3	4
34 PRIALT	Ziconotide	Chimie	21/02/2005	Eisai/Azur	1	1	23
35 REPLAGAL	Agalsidase alfa	Biotech.	03/08/2001	Shire	1	1	424
36 REVATIO	Sildenafil citrate	Chimie	28/10/2005	Pfizer	1	2	481
37 REVLIMID	Lenalidomide	Chimie	14/06/2007	Celgene	2	4	2 469
38 REVOLADE	Eltrombopag olamine	Chimie	11/03/2010	GlaxoSmithKline	1	1	48
39 RILONACEPT	Rilonacept	Biotech.	23/10/2009	Regeneron	1	1	25
40 SAVENE	Dexrazoxane	Chimie	28/07/2006	Topotarget/SpEPharm	1	1	4
41 SIKLOS	Hydroxycarbamide	Chimie	29/06/2007	Addmedica	1	1	-
42 SOLIRIS	Eculizumab	Biotech.	20/06/2007	Alexion	1	4	541
43 SOMAVERT	Pegvisomant	Biotech.	13/11/2002	Pfizer	1	1	157
44 SPRYCEL	Dasatinib	Chimie	20/11/2006	Bristol-Myers Squibb	2	2	576
45 TASIGNA	Nilotinib	Chimie	19/11/2007	Novartis	1	2	399
46 TEPADINA	Thiotepa	Chimie	15/03/2010	Adienne	1	1	-
47 THALIDOMIDE	Thalidomide	Chimie	16/04/2008	Celgene	2	9	390
48 TORISEL	Temsirolimus	Chimie	19/11/2007	Pfizer	2	2	254
49 TRACLEER	Bosentan monohydrate	Chimie	15/05/2002	Actelion	2	3	1 573
50 TRISENOX	Arsenic Trioxide	Chimie	05/03/2002	Cephalon	1	7	21
51 VENTAVIS	Iloprost	Chimie	16/09/2003	Bayer/Actelion	1	1	114
52 VIDAZA	Azacitidine	Chimie	17/12/2008	Celgene	2	2	538
53 VOLIBRIS	Ambrisentan	Chimie	21/04/2008	GlaxoSmithKline/Gilead Sciences	1	2	312
54 VPRIV	Velaglucerase alfa	Biotech.	26/08/2010	Shire	1	1	143
55 WILZIN	Zinc acetate dihydrate	Chimie	13/10/2004	Recordati/Teva	1	1	-
56 XAGRID	Anagrelide hydrochloride	Chimie	16/11/2004	Shire	1	3	93
57 YONDELIS	Trabectedin	Chimie	17/09/2007	Zeltia/Sobi	2	2	142
58 ZAVESCA	Miglustat	Chimie	20/11/2002	Actelion	2	2	66

Annexe 8 : Répartition des indications orphelines en Europe par domaine thérapeutique

Cancérologie	31
Leucémie myéloïde chronique	3
Leucémie lymphoïde chronique	2
Leucémie aiguë myéloblastique	2
Leucémie aiguë lymphoblastique	2
Myélome multiple	3
Syndrome myélodysplasique	2
Lymphome à cellules du manteau	1
Tumeurs stromales gastro-intestinales malignes	1
Dermatofibrosarcome protuberans	1
Sarcome des tissus mous	1
Ostéosarcome	1
Carcinome rénal	3
Carcinome hépatocellulaire	1
Carcinome corticosurrénalien	1
Cancer des ovaires	1
Gliome malin	1
Mastocytose systémique agressive	1
Syndrome hyperéosinophilique	1
Grefe de cellules souches hématopoïétiques	2
Extravasation d'anthracycline	1
Déficits enzymatiques	13
Maladie de Fabry	2
Maladie de Gaucher de type I	2
Maladie de Pompe	1
Mucopolysaccharidose de type I	1
Mucopolysaccharidose de type II	1
Mucopolysaccharidose de type VI	1
Maladie de Niemann-Pick type C	1
Hyperphénylalaninémie	1
Tyrosinémie héréditaire de type I	1
Déficit primaire en N-acétylglutamate synthase	1
Homocystinurie	1

Système cardiovasculaire	6
Hypertension artérielle pulmonaire	4
Canal artériel persistant	1
Sclérodémie systémique	1
Hématologie	5
Purpura thrombopénique idiopathique	2
Hémoglobinurie paroxystique nocturne	1
Drépanocytose	1
Thrombocytémie essentielle	1
Autres	15
Fibrose pulmonaire idiopathique	1
Apnée primaire du nouveau-né prématuré	1
Surcharge en fer chronique	1
Erythème noueux lépreux	1
Acromégalie	1
Mucoviscidose	1
Syndrome de Lennox-Gastaut	1
Déficit en facteur de croissance insulino-mimétique de type I	1
Syndromes périodiques associés à la cryopyrine	1
Angio-œdème héréditaire	1
Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	1
Œsophage de Barrett	1
Syndrome de Dravet	1
Maladie de Wilson	1
Douleurs chroniques intenses	1

Annexe 9 : Liste des médicaments orphelins en Europe (2000-2010) par catégorie ATC

A	ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM		
A16	OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS		
A16A	OTHER ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM PRODUCTS		
A16AA	Amino acids and derivatives		
A16AA05	Carglumic acid	CARBAGLU	Recordati
A16AA06	Betaine	CYSTADANE	Recordati
A16AB	Enzymes		
A16AB03	Agalsidase alfa	REPLAGAL	Shire
A16AB04	Agalsidase beta	FABRAZYME	Genzyme
A16AB05	Laronidase	ALDURAZYME	Genzyme
A16AB07	Alglucosidase alfa	MYOZYME	Genzyme
A16AB08	Galsulfase	NAGLAZYME	BioMarin
A16AB09	Idursulfase	ELAPRASE	Shire
A16AB10	Velaglucerase alfa	VPRIV	Shire
A16AX	Various alimentary tract and metabolism products		
A16AX04	Nitisinone	ORFADIN	RDT/Sobi
A16AX05	Zinc acetate	WILZIN	Recordati/Teva
A16AX06	Miglustat	ZAVESCA	Actelion
A16AX07	Sapropterin	KUVAN	Merck KGaA/BioMarin
B	BLOOD AND BLOOD FORMING ORGANS		
B01	ANTITHROMBOTIC AGENTS		
B01A	ANTITHROMBOTIC AGENTS		
B01AC	Platelet aggregation inhibitors excl. heparin		
B01AC11	Iloprost	VENTAVIS	Bayer/Actelion
B02	ANTIHEMORRHAGICS		
B02B	VITAMIN K AND OTHER HEMOSTATICS		
B02BX	Other systemic hemostatics		
B02BX04	Romiplostim	NPLATE	Amgen
B02BX05	Eltrombopag	REVOLADE	GSK
C	CARDIOVASCULAR SYSTEM		
C01	CARDIAC THERAPY		
C01E	OTHER CARDIAC PREPARATIONS		
C01EB	Other cardiac preparations		
C01EB16	Ibuprofen	PEDEA	Recordati
C01EB19	Icatibant	FIRAZYR	Shire
C02	ANTIHYPERTENSIVES		
C02K	OTHER ANTIHYPERTENSIVES		
C02KX	Other antihypertensives		
C02KX01	Bosentan	TRACLEER	Actelion
C02KX02	Ambrisentan	VOLIBRIS	GSK/Gilead Sciences
G	GENITO URINARY SYSTEM AND SEX HORMONES		
G04	UROLOGICALS		
G04B	OTHER UROLOGICALS, INCL. ANTISPASMODICS		
G04BE	Drugs used in erectile dysfunction		
G04BE03	Sildenafil	REVATIO	Pfizer
H	SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, EXCL. SEX HORMONES AND INSULINS		
H01	PITUITARY AND HYPOTHALAMIC HORMONES AND ANALOGUES		
H01A	ANTERIOR PITUITARY LOBE HORMONES AND ANALOGUES		
H01AC	Somatropin and somatropin agonists		
H01AC03	Mecasermin	INCRELEX	Ipsen
H01AX	Other anterior pituitary lobe hormones and analogues		
H01AX01	Pegvisomant	SOMAVERT	Pfizer
J	ANTIINFECTIVES FOR SYSTEMIC USE		
J01	ANTIBACTERIALS FOR SYSTEMIC USE		
J01D	OTHER BETA-LACTAM ANTIBACTERIALS		
J01DF	Monobactams		
J01DF01	Aztreonam	CAYSTON	Gilead Sciences

L ANTINEOPLASTIC AND IMMUNOMODULATING AGENTS			
L01	ANTINEOPLASTIC AGENTS		
L01A	ALKYLATING AGENTS		
L01AB	Alkyl sulfonates		
L01AB01	Busulfan	BUSILVEX	Pierre Fabre/Otsuka
L01AC	Ethylene imines		
L01AC01	Thiotepa	TEPADINA	Adienne
L01B	ANTIMETABOLITES		
L01BB	Purine analogues		
L01BB04	Cladribine	LITAK	Lipomed
L01BB06	Clofarabine	EVOLTRA	Genzyme
L01BB07	Nelarabine	ATRIANCE	GSK
L01BC	Pyrimidine analogues		
L01BC07	Azacitidine	VIDAZA	Celgene
L01C	PLANT ALKALOIDS AND OTHER NATURAL PRODUCTS		
L01CX	Other plant alkaloids and natural products		
L01CX01	Trabectedin	YONDELIS	Zeltia/Sobi
L01X	OTHER ANTINEOPLASTIC AGENTS		
L01XC	Monoclonal antibodies		
L01XC10	Ofatumumab	ARZERRA	GSK
L01XD	Sensitizers used in photodynamic/radiation therapy		
L01XD01	Porfimer sodium	PHOTOBARR	Aptalis
L01XD04	Aminolevulinic acid	GLIOLAN	Medac
L01XE	Protein kinase inhibitors		
L01XE01	Imatinib	GLIVEC	Novartis
L01XE05	Sorafenib	NEXAVAR	Bayer
L01XE06	Dasatinib	SPRYCEL	BMS
L01XE08	Nilotinib	TASIGNA	Novartis
L01XE09	Temsirolimus	TORISEL	Pfizer
L01XE10	Everolimus	AFINITOR	Novartis
L01XX	Other antineoplastic agents		
L01XX05	Hydroxycarbamide	SIKLOS	Addmedica
L01XX23	Mitotane	LYSODREN	HRA
L01XX27	Arsenic Trioxide	TRISENOX	Cephalon
L01XX35	Anagrelide hydrochloride	XAGRID	Shire
L03	IMMUNOSTIMULANTS		
L03A	IMMUNOSTIMULANTS		
L03AX	Other immunostimulants		
L03AX14	Histamine dihydrochloride	CEPLENE	Meda
L03AX15	Mifamurtide	MEPACT	Takeda
L03AX16	Plerixafor	MOZOBIL	Genzyme
L04	IMMUNOSUPPRESSANTS		
L04A	IMMUNOSUPPRESSANTS		
L04AA	Selective immunosuppressants		
L04AA25	Eculizumab	SOLIRIS	Alexion
L04AC	Interleukin inhibitors		
L04AC04	Rilonacept	RILONACEPT REG.	Regeneron
L04AX	Other immunosuppressants		
L04AX02	Thalidomide	THALIDOMIDE CELGENE	Celgene
L04AX04	Lenalidomide	REVLIMID	Celgene

N	NERVOUS SYSTEM		
N02	ANALGESICS		
N02B	OTHER ANALGESICS AND ANTIPYRETICS		
N02BG	Other analgesics and antipyretics		
N02BG08	Ziconotide	PRIALT	Azur/Eisai
N03	ANTIEPILEPTICS		
N03A	ANTIEPILEPTICS		
N03AF	Carboxamide derivatives		
N03AF03	Rufinamide	INOVELON	Eisai
N03AX	Other antiepileptics		
N03AX17	Stiripentol	DIACOMIT	Biocodex/Desitin
N06	PSYCHOANALEPTICS		
N06B	PSYCHOSTIMULANTS, AGENTS USED FOR ADHD AND NOOTROPICS		
N06BC	Xanthine derivatives		
N06BC01	Caffeine	PEYONA	Chiesi
N07	OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS		
N07X	OTHER NERVOUS SYSTEM DRUGS		
N07XX	Other nervous system drugs		
N07XX05	Amifampridine	FIRDAPSE	BioMarin
V	VARIOUS		
V03A	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS		
V03A	ALL OTHER THERAPEUTIC PRODUCTS		
V03AC	Iron chelating agents		
V03AC03	Deferasirox	EXJADE	Novartis
V03AF	Detoxifying agents for antineoplastic treatment		
V03AF02	Dexrazoxane	SAVENE	SpePharm/TopoTarget

Annexe 10 : Liste des entreprises pharmaceutiques exploitant des médicaments orphelins en Europe en 2010

Entreprise	Pays	C.A (USD Millions)	Taille	Nbre Pro.	Nbre Ind.	Ind./Pro.	Nbre Dés.	Dés./Pro.
1 Pfizer	États-Unis	53 860	G. E.	3	4	1,33	5	1,67
2 Novartis	Suisse	41 946	G. E.	4	11	2,75	15	3,75
3 GlaxoSmithKline	Royaume-Uni	35 605	G. E.	4	4	1,00	6	1,50
4 Bristol-Myers Squibb	États-Unis	15 507	G. E.	1	2	2,00	2	2,00
5 Teva	Israël	15 000	G. E.	1	1	1,00	1	1,00
6 Amgen	États-Unis	14 660	G. E.	1	1	1,00	1	1,00
7 Bayer	Allemagne	14 238	G. E.	2	3	1,50	4	2,00
8 Takeda	Japon	12 576	G. E.	1	1	1,00	1	1,00
9 Eisai	Japon	7 848	G. E.	2	2	1,00	2	1,00
10 Gilead Sciences	États-Unis	7 390	G. E.	2	2	1,00	4	2,00
11 Merck KGaA	Allemagne	7 185	G. E.	1	1	1,00	1	1,00
12 Otsuka	Japon	7 105	G. E.	1	1	1,00	1	1,00
13 Genzyme	États-Unis	4 030	G. E.	5	5	1,00	6	1,20
14 Celgene	États-Unis	3 480	G. E.	3	6	2,00	15	5,00
15 Shire	Royaume-Uni	3 128	G. E.	5	5	1,00	8	1,60
16 Cephalon	États-Unis	2 761	G. E.	1	1	1,00	7	7,00
17 Actelion	Suisse	1 756	G. E.	3	5	1,67	6	2,00
18 Ipsen	France	1 418	G. E.	1	1	1,00	2	2,00
19 Meda	Suède	1 397	G. E.	1	1	1,00	2	2,00
20 Chiesi	Italie	1 347	G. E.	1	1	1,00	1	1,00
21 Pierre Fabre	France	783	M. E.	1	1	1,00	1	1,00
22 Recordati	Italie	715	M. E.	4	4	1,00	7	1,75
23 Alexion	États-Unis	541	M. E.	1	1	1,00	4	4,00
24 Aptalis	Canada	339	M. E.	1	1	1,00	3	3,00
25 BioMarin	États-Unis	299	M. E.	3	3	1,00	3	1,00
26 Biocodex	France	200	M. E.	1	1	1,00	1	1,00
27 Swedish Orphan Biovitrum	Suède	176	M. E.	2	3	1,50	4	2,00
28 Desitin	Allemagne	121	M. E.	1	1	1,00	1	1,00

Entreprise	Pays	C.A (USD Millions)	Taille	Nbre Pro.	Nbre Ind.	Ind./Pro.	Nbre Dés.	Dés./Pro.
29 Zeltia	Espagne	96	P. E.	1	2	2,00	2	2,00
30 Azur Pharma	Irlande	95	P. E.	1	1	1,00	1	1,00
31 HRA Pharma	France	37	P. E.	1	1	1,00	1	1,00
32 Regeneron	États-Unis	25	P. E.	1	1	1,00	1	1,00
33 TopoTarget	Danemark	4	P. E.	1	1	1,00	1	1,00
34 Addmedica	France	3	P. E.	1	1	1,00	1	1,00
35 Medac	Allemagne	-	P. E.	1	1	1,00	1	1,00
36 Adienne	Italie	-	P. E.	1	1	1,00	1	1,00
37 Lipomed	Suisse	-	P. E.	1	1	1,00	1	1,00
38 Rare Disease Therapeutics	États-Unis	-	P. E.	2	2	1,00	3	1,50
39 SpePharm	Pays-Bas	-	P. E.	1	1	1,00	1	1,00

Annexe 11 : Liste des médicaments orphelins en Europe par chiffre d'affaires décroissant en 2010

Spécialité	DCI	Classe pharmacologique	Domaine thérapeutique	Entreprise	USA	Technologie	Ind.	C.A
1 GLIVEC	Imatinib mesilate	Inhibiteur de protéine-kinase	Leucémie myéloïde chronique + Leucémie aiguë lymphoblastique + Syndrome myélodysplasique + Syndrome hyperéosinophilique + Tumeurs stromales gastro- intestinales malignes + Dermatofibrosarcome protuberans + Mastocytose systémique agressive	G.E	Oui	Molécule chimique	7	4 265
2 REVLIMID	Lenalidomide	Immunomodulateur	Myélome multiple + Syndrome myélodysplasique	G.E	Oui	Molécule chimique	2	2 469
3 TRACLEER	Bosentan monohydrate	Antagoniste du récepteur de l'endothéline	Hypertension artérielle pulmonaire + Sclérodémie systémique	G.E	Oui	Molécule chimique	2	1 573
4 NEXAVAR	Sorafenib	Inhibiteur de protéine-kinase	Carcinome rénal + Carcinome hépatocellulaire	G.E	Oui	Molécule chimique	2	936
5 EXJADE	Deferasirox	Chélateur du fer	Surcharge en fer chronique secondaire à des transfusions sanguines fréquentes	G.E	Oui	Molécule chimique	1	762
6 SPRYCEL	Dasatinib	Inhibiteur de protéine-kinase	Leucémie myéloïde chronique + Leucémie aiguë lymphoblastique	G.E	Oui	Molécule chimique	2	576
7 SOLIRIS	Eculizumab	Anticorps monoclonal inhibiteur du complément	Hémoglobinurie paroxystique nocturne	M.E	Oui	Anticorps monoclonal	1	541
8 VIDAZA	Azacitidine	Analogue de la pyrimidine	Leucémie myélomonocytaire chronique + Leucémie aiguë myéloblastique	G.E	Oui	Molécule chimique	2	538
9 REPLAGAL	Agalsidase alfa	Enzyme recombinante	Maladie de Fabry	G.E	Non	Enzyme recombinante	1	424
10 MYOZYME	Alglucosidase alfa	Enzyme recombinante	Maladie de Pompe	G.E	Oui	Enzyme recombinante	1	412
11 ELAPRASE	Idursulfase	Enzyme recombinante	Mucopolysaccharidose de type II	G.E	Oui	Enzyme recombinante	1	404
12 TASIGNA	Nilotinib	Inhibiteur de protéine-kinase	Leucémie myéloïde chronique	G.E	Oui	Molécule chimique	1	399
13 THALIDOMIDE	Thalidomide	Immunomodulateur	Myélome multiple + Erythème noueux lépreux	G.E	Oui	Molécule chimique	2	390
14 VOLIBRIS	Ambrisentan	Antagoniste du récepteur de l'endothéline	Hypertension artérielle pulmonaire + Fibrose pulmonaire idiopathique	G.E/G.E	Oui	Molécule chimique	1	312
15 TORISEL	Temsirolimus	Inhibiteur de protéine-kinase	Carcinome rénal + Lymphome des cellules du manteau	G.E	Oui	Molécule chimique	2	254

Spécialité	DCI	Classe pharmacologique	Domaine thérapeutique	Entreprise	USA	Technologie	Ind.	C.A
16 NPLATE	Romiplostim	Antihémorragique	Purpura thrombopénique idiopathique	G.E	Oui	Peptibody	1	229
17 NAGLAZYME	Galsulfase	Enzyme recombinante	Mucopolysaccharidose de type VI	M.E	Oui	Enzyme recombinante	1	193
18 FABRAZYME	Agalsidase beta	Enzyme recombinante	Maladie de Fabry	G.E	Oui	Enzyme recombinante	1	188
19 ALDURAZYME	Laronidase	Enzyme recombinante	Mucopolysaccharidose de type I	G.E	Oui	Enzyme recombinante	1	167
20 SOMAVERT	Pegvisomant	Antagoniste de la somatostatine	Acromégalie	G.E	Oui	Hormone recombinante	1	157
21 ATRIANCE	Nelarabine	Analogue de la purine	Leucémie aiguë lymphoblastique à cellules T	G.E	Oui	Molécule chimique	1	145
22 VPRIV	Velaglucerase alfa	Enzyme recombinante	Maladie de Gaucher de type I	G.E	Oui	Enzyme recombinante	1	143
23 YONDELIS	Trabectedin	Alcaloïde	Sarcome des tissus mous + Cancer des ovaires	M.E/P.E	Non	Molécule chimique	2	142
24 KUVAN	Sapropterin	Cofacteur de la phénylalanine hydroxylase	Hyperphénylalaninémie	G.E/M.E	Oui	Molécule chimique	1	135
25 VENTAVIS	Iloprost	Antiagrégant plaquettaire	Hypertension artérielle pulmonaire	G.E/G.E	Oui	Molécule chimique	1	114
26 EVOLTRA	Clofarabine	Analogue de la purine	Leucémie aiguë lymphoblastique	G.E	Oui	Molécule chimique	1	104
27 XAGRID	Anagrelide hydrochloride	Inhibiteur de l'AMP cyclique phosphodiesterase de type III	Thrombocytémie essentielle	G.E	Oui	Molécule chimique	1	93
28 MOZOBIL	Plerixafor	Immunostimulant	Myélome multiple	G.E	Oui	Molécule chimique	1	92
29 ZAVESCA	Miglustat	Inhibiteur de la glucosyl-céramide synthétase	Maladie de Gaucher de type I + Maladie de Niemann-Pick type C	G.E	Oui	Molécule chimique	2	66
30 BUSILVEX	Busulfan	Alkyl sulfonates	Greffé conventionnelle de cellules souches hématopoïétiques	G.E/M.E	Oui	Molécule chimique	1	60
31 ARZERRA	Ofatumumab	Anticorps monoclonal anti-CD20	Leucémie lymphoïde chronique	G.E	Oui	Anticorps monoclonal	1	48
32 REVOLADE	Eltrombopag olamine	Antihémorragique	Purpura thrombopénique idiopathique	G.E	Oui	Molécule chimique	1	48
33 CAYSTON	Aztreonam	Monobactame	Mucoviscidose	G.E	Oui	Molécule chimique	1	48
34 INOVELON	Rufinamide	Antiépileptique	Syndrome de Lennox-Gastaut	G.E	Oui	Molécule chimique	1	47
35 ORFADIN	Nitisinone	Inhibiteur de la 4-hydroxyphénylpyruvate dioxygénase	Tyrosinémie héréditaire de type I	M.E/P.E	Oui	Molécule chimique	1	45
36 INCRELEX	Mecasermin	Facteur de croissance insulino-mimétique de type 1 recombinant	Déficit en facteur de croissance insulino-mimétique de type I	G.E	Oui	Hormone recombinante	1	35

Spécialité	DCI	Classe pharmacologique	Domaine thérapeutique	Entreprise	USA	Technologie	Ind.	C.A
37 RILONACEPT	Rilonacept	Inhibiteur de l'interleukine de type 1	Syndromes périodiques associés à la cryopyrine	P.E	Oui	Peptibody	1	25
38 TRISENOX	Arsenic Trioxide	Antinéoplasique	Leucémie aiguë promyélocytaire	G.E	Oui	Molécule chimique	1	21
39 FIRAZYR	Icatibant	Antagoniste du récepteur de la bradykinine de type 2	Angio-œdème héréditaire	G.E	Non	Molécule chimique	1	11
40 FIRDAPSE	Amifampridine	Inhibiteur des canaux potassiques voltage-dépendants	Syndrome myasthénique de Lambert-Eaton	M.E	Non	Molécule chimique	1	6
41 PHOTOBARR	Porfimer sodium	Sensibilisateur utilisé en thérapie photodynamique	Œsophage de Barrett	M.E	Oui	Molécule chimique	1	4
42 SAVENE	Dexrazoxane	Agent de détoxification pour traitements antinéoplasiques	Extravasation d'anthracycline	P.E/P.E	Oui	Molécule chimique	1	4
43 CARBAGLU	Carglumic acid	Acide Aminé	Déficit primaire en N-acétylglutamate synthase	M.E	Oui	Molécule chimique	1	Inf. à 10*
44 CEPLENE	Histamine dihydrochloride	Immunostimulant	Leucémie aiguë myéloblastique	G.E	Non	Molécule chimique	1	Inf. à 10*
45 CYSTADANE	Betaine anhydrous	Acide Aminé	Homocystinurie	M.E/P.E	Oui	Molécule chimique	1	Inf. à 10*
46 DIACOMIT	Stiripentol	Antiépileptique	Syndrome de Dravet	M.E/M.E	Non	Molécule chimique	1	Inf. à 10*
47 GLIOLAN	5-aminolevulinic acid hydrochloride	Sensibilisateur utilisé en thérapie photodynamique	Gliome malin	P.E	Non	Molécule chimique	1	Inf. à 10*
48 LITAK	Cladribine	Analogue de la purine	Leucémie à tricholeucocytes	P.E	Non	Molécule chimique	1	Inf. à 10*
49 MEPACT	Mifamurtide	Immunostimulant	Ostéosarcome	G.E	Non	Molécule chimique	1	Inf. à 10*
50 PEDEA	Ibuprofen	Inhibiteur de la cyclo-oxygénase	Canal artériel persistant	M.E	Non	Molécule chimique	1	Inf. à 10*
51 PEYONA	Caffeine citrate	Psychostimulant	Apnée primaire du nouveau-né prématuré	G.E	Non	Molécule chimique	1	Inf. à 10*
52 SIKLOS	Hydroxycarbamide	Antinéoplasique	Drépanocytose	P.E	Non	Molécule chimique	1	Inf. à 10*
53 TEPADINA	Thiotepa	Éthylène imines	Greffé allogénique ou autologue de cellules souches hématopoïétiques	P.E	Non	Molécule chimique	1	Inf. à 10*
54 WILZIN	Zinc acetate dihydrate	Chélateur du cuivre	Maladie de Wilson	G.E/M.E	Oui	Molécule chimique	1	Inf. à 10*

*Estimation basée sur la consultation de plusieurs sites d'information économique spécialisés dans l'industrie pharmaceutique

**Annexe 12 : Analyse statistique des déterminants du succès des médicaments orphelins
en Europe**

Taille de l'entreprise exploitante :

Récapitulatif du traitement des observations

	Observations					
	Valide		Manquante		Total	
	N	Pourcent	N	Pourcent	N	Pourcent
taille * succès	51	94,4%	3	5,6%	54	100,0%

Tableau croisé taille * succès

			Ventes		Total
			inf. à \$100 millions	sup. à \$100 millions	
Taille	Grande entreprise	Effectif	13	22	35
		Pourcentage	37,14%	62,86%	100%
	Petite entreprise	Effectif	13	3	16
		Pourcentage	81,25%	18,75%	100%
Total	Effectif	26	25	51	
	Pourcentage	50,98%	48,02%	100%	

Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	8,548 ^a	1	,003		
Correction pour la continuité ^b	6,874	1	,009		
Rapport de vraisemblance	9,059	1	,003		
Test exact de Fisher				,006	,004
Association linéaire par linéaire	8,380	1	,004		
Nombre d'observations valides	51				

a. 0 cellules (.0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 7,84

b. Calculé uniquement pour un tableau 2x2

Mesures symétriques

		Valeur	Erreur standard asymptotique ^a	T approximé ^b	Signification approximée
Nominal par Nominal	Coefficient de contingence	,379			,003
Intervalle par Intervalle	R de Pearson	-,409	,120	-3,141	,003 ^c
Ordinal par Ordinal	Corrélation de Spearman	-,409	,120	-3,141	,003 ^c
Nombre d'observations valides		51			

a. L'hypothèse nulle n'est pas considérée.

b. Utilisation de l'erreur standard asymptotique dans l'hypothèse nulle.

c. Basé sur une approximation normale.

Commercialisation aux États-Unis :

Récapitulatif du traitement des observations

	Observations					
	Valide		Manquante		Total	
	N	Pourcent	N	Pourcent	N	Pourcent
vente USA * succès	54	100%	0	0%	54	100,0%

Tableau croisé vente USA * succès

			Ventes		Total
			inf. à \$100 millions	sup. à \$100 millions	
Vente aux USA	Oui	Effectif	17	24	41
		Pourcentage	41,46%	58,54%	100%
	Non	Effectif	11	2	13
		Pourcentage	84,62%	15,38%	100%
Total		Effectif	28	26	54
		Pourcentage	51,85%	48,15%	100%

Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	7,362 ^a	1	,007		
Correction pour la continuité ^b	5,735	1	,017		
Rapport de vraisemblance	7,986	1	,005		
Test exact de Fisher				,010	,007
Association linéaire par linéaire	7,226	1	,007		
Nombre d'observations valides	54				

a. 0 cellules (,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 6,26

b. Calculé uniquement pour un tableau 2x2

Mesures symétriques

	Valeur	Erreur standard asymptotique ^a	T approximé ^b	Signification approximée
Nominal par Nominal Coefficient de contingence	,346			,007
Intervalle par Intervalle R de Pearson	,369	,112	2,865	,006 ^c
Ordinal par Ordinal Corrélation de Spearman	,369	,112	2,865	,006 ^c
Nombre d'observations valides	54			

a. L'hypothèse nulle n'est pas considérée.

b. Utilisation de l'erreur standard asymptotique dans l'hypothèse nulle.

c. Basé sur une approximation normale.

Nombre d'indications :

Récapitulatif du traitement des observations

	Observations					
	Valide		Manquante		Total	
	N	Pourcent	N	Pourcent	N	Pourcent
nombre indications * succès	54	100%	0	0%	54	100,0%

Tableau croisé nombre indications * succès

			Ventes		Total
			inf. à \$100 millions	sup. à \$100 millions	
Nombre indications	1 indication	Effectif	27	17	44
		Pourcentage	61,36%	38,64%	100%
	2 indications	Effectif	1	9	10
		Pourcentage	10%	90%	100%
Total		Effectif	28	26	54
		Pourcentage	51,85%	48,15%	100%

Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	8,610 ^a	1	,003		
Correction pour la continuité ^b	6,676	1	,010		
Rapport de vraisemblance	9,580	1	,002		
Test exact de Fisher				,004	,004
Association linéaire par linéaire	8,451	1	,004		
Nombre d'observations valides	54				

a. 0 cellules (,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 6,26

b. Calculé uniquement pour un tableau 2x2

Mesures symétriques

		Valeur	Erreur standard asymptotique ^a	T approximé ^b	Signification approximée
Nominal par Nominal	Coefficient de contingence	,371			,003
Intervalle par Intervalle	R de Pearson	,399	,103	3,141	,003 ^c
Ordinal par Ordinal	Corrélation de Spearman	,399	,103	3,141	,003 ^c
Nombre d'observations valides		54			

a. L'hypothèse nulle n'est pas considérée.

b. Utilisation de l'erreur standard asymptotique dans l'hypothèse nulle.

c. Basé sur une approximation normale.

Technologie de production :

Récapitulatif du traitement des observations

	Observations					
	Valide		Manquante		Total	
	N	Pourcent	N	Pourcent	N	Pourcent
technologie * succès	54	100%	0	0%	54	100,0%

Tableau croisé technologie * succès

			Ventes		Total
			inf. à \$100 millions	sup. à \$100 millions	
Technologie	biotechnologie	Effectif	3	10	13
		Pourcentage	23,08%	76,92%	100%
	conventionnelle	Effectif	25	16	41
		Pourcentage	60,98%	39,02%	100%
Total		Effectif	28	26	54
		Pourcentage	51,85%	48,15%	100%

Tests du Khi-deux

	Valeur	ddl	Signification asymptotique (bilatérale)	Signification exacte (bilatérale)	Signification exacte (unilatérale)
Khi-deux de Pearson	5,679 ^a	1	,017		
Correction pour la continuité ^b	4,262	1	,039		
Rapport de vraisemblance	5,894	1	,015		
Test exact de Fisher				,026	,019
Association linéaire par linéaire	5,573	1	,018		
Nombre d'observations valides	54				

a. 0 cellules (,0%) ont un effectif théorique inférieur à 5. L'effectif théorique minimum est de 6,26

b. Calculé uniquement pour un tableau 2x2

Mesures symétriques

	Valeur	Erreur standard asymptotique ^a	T approximé ^b	Signification approximée
Nominal par Nominal Coefficient de contingence	,308			,017
Intervalle par Intervalle R de Pearson	,324	,122	2,472	,017 ^c
Ordinal par Ordinal Corrélation de Spearman	,324	,122	2,472	,017 ^c
Nombre d'observations valides	54			

a. L'hypothèse nulle n'est pas considérée.

b. Utilisation de l'erreur standard asymptotique dans l'hypothèse nulle.

c. Basé sur une approximation normale.

GLOSSAIRE/GLOSSARY

ANSM

Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (anciennement Agence du Médicament puis Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé : AFSSAPS). Créée par la loi du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, elle a été mise en place le 1^{er} mai 2012 (décret n° 2012-597 du 27 avril 2012). Établissement public, placé sous la tutelle du ministre chargé de la Santé, dont le champ de compétence s'étend à l'ensemble des produits de santé destinés à l'homme. Pour ces produits, l'ANSM assure quatre missions principales :

- l'évaluation scientifique de leurs bénéfices et de leurs risques ;
- le contrôle (y compris en matière de publicité) ;
- l'inspection des établissements pharmaceutiques ;
- l'information des professionnels de santé et du public.

Elle dispose également d'un pouvoir de police sanitaire, ce qui désigne un ensemble de moyens juridiques et matériels qui ont pour but d'assurer la sécurité sanitaire. L'agence organise et coordonne les systèmes de vigilance relatifs aux produits de santé.

Site Internet : <http://www.anism.sante.fr>

AMM

Autorisation de Mise sur le Marché. Accord donné à un titulaire des droits d'exploitation d'une spécialité pharmaceutique pour qu'il puisse la commercialiser. Cet accord est formalisé par un document : la décision d'autorisation de mise sur le marché. Ce document réglementaire comporte trois annexes : le RCP, la notice pour le patient, l'étiquetage et le conditionnement. L'AMM est délivrée soit par les autorités nationales compétentes, en France par l'ANSM en cas de procédure nationale ou de reconnaissance mutuelle, soit par l'EMA en cas de procédure centralisée.

ASMR

Amélioration du Service Médical Rendu. Correspond au progrès thérapeutique apporté par un médicament par rapport aux autres médicaments de la même classe. Cotée en cinq niveaux, elle est donnée dans l'avis de la Commission de la transparence de la HAS. Elle

évalue les niveaux d'efficacité et/ou du profil d'effets indésirables et/ou de commodité d'emploi du médicament :

- AMSR I : Progrès thérapeutique majeur ;
- ASMR II : Amélioration importante ;
- AMSR III : Amélioration modeste en termes d'efficacité et/ou de réduction des effets indésirables ;
- ASMR IV : Amélioration mineure en termes d'efficacité et/ou d'utilité (commodité d'emploi, moindre risque d'interaction, etc.) ;
- AMSR V : Absence d'amélioration avec avis favorable au remboursement.

Assistance à l'élaboration de protocoles

Avis scientifique spécifique aux médicaments ayant obtenus une désignation orpheline. En sus de l'avis sur les divers tests et essais à réaliser pour démontrer la qualité, la sécurité et l'efficacité du médicament, le promoteur d'un médicament orphelin peut obtenir des réponses à des questions relatives aux critères d'autorisation notamment en ce qui concerne la démonstration d'un bénéfice notable et de la supériorité clinique par rapport à d'autres médicaments déjà approuvés.

ATC (Système de classification)

Système de classification Anatomique, Thérapeutique et Chimique. Utilisé pour la classification des principes actifs. Il comporte 5 niveaux de hiérarchie.

- 1^{er} niveau : classe anatomique principale
- 2^{ème} niveau : sous-classe thérapeutique
- 3^{ème} niveau : sous-classe pharmacologique
- 4^{ème} niveau : sous-classe chimique
- 5^{ème} niveau : substance active

Un principe actif peut avoir plusieurs codes ATC si ceux-ci correspondent à des indications franches et reconnues. Comme l'indication principale peut varier d'un pays à l'autre, l'ATC peut varier d'un pays à l'autre pour un même principe actif. La classification ATC est actualisée sous la responsabilité du *Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology* de l'OMS.

Site Internet : <http://www.whooc.no/atcddd>

Approval

Authorization by the FDA for the marketing of a drug (under an NDA), medical device (under a Premarket Approval Application), or biological product (under a BLA).

Approval Letter

An official communication from FDA to a new drug application (NDA) sponsor that allows the commercial marketing of the product.

Avis Scientifique

Le promoteur d'un médicament peut solliciter des avis scientifiques de la part l'EMA à tous les stades de développement du médicament. Les avis scientifiques permettent au promoteur de s'assurer qu'il effectue les tests appropriés, de sorte qu'aucune objection majeure concernant la conception de ces tests ne soit susceptible d'être soulevée au cours de l'évaluation de la demande d'AMM. Ces avis sont fournis par le *Scientific Advice Working Party* (SAWP), un groupe multidisciplinaire du *Committee for Medicinal Products for Human Use* (CHMP), en réponse aux questions écrites posées par les entreprises et à la lumière des connaissances scientifiques disponibles.

Biodisponibilité

Vitesse et intensité de l'absorption dans l'organisme, à partir d'une forme pharmaceutique, de la substance active ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action.

Bioéquivalence

Équivalence des **biodisponibilités**.

BLA

Biologic License Application. A submission that contains specific information on the manufacturing processes, chemistry, pharmacology, clinical pharmacology and the medical effects of the biologic product. If the information provided meets FDA requirements, the application is approved and a license is issued allowing the firm to market the product.

Co-marketing

Opération commerciale contractuelle, pour la commercialisation conjointe d'un médicament par deux laboratoires pharmaceutiques distincts, dans un ou plusieurs pays/marchés, avec deux noms commerciaux distincts.

Commission de la transparence

Instance scientifique qui siège au niveau de la HAS. Elle évalue les médicaments ayant obtenu leur AMM, lorsque le laboratoire qui les commercialise souhaite obtenir leur inscription sur la liste des médicaments remboursables (Articles L162-17 du code de la sécurité sociale et L5123-2 du code de la santé publique). Elle a notamment pour missions :

- de donner un avis aux ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale sur la prise en charge des médicaments (par la sécurité sociale et/ou pour leur utilisation à l'hôpital), notamment au vu de leur SMR ainsi que de leur ASMR ;
- de contribuer au bon usage du médicament en publiant une information scientifique pertinente et indépendante sur les médicaments.

COMP

Committee for Orphan Medicinal Products. Comité scientifique de l'EMA chargé d'examiner les demandes de désignation des médicaments orphelins. Il joue également un rôle consultatif auprès de la Commission européenne sur les questions relatives à l'élaboration de lignes directrices et de coordination internationale des politiques du médicament orphelin.

Co-promotion

Opération commerciale contractuelle, pour la commercialisation conjointe d'un médicament par deux laboratoires pharmaceutiques distincts, dans un ou plusieurs pays/marchés, avec le même nom commercial.

DCI

Dénomination Commune Internationale. Terme désignant une substance pharmaceutique précise et homologuée par l'OMS. La DCI est, en général, distincte du nom commercial du médicament qui peut varier suivant les pays où celui-ci est commercialisé.

Dosage

Teneur en substance active, exprimée en quantité par unité de prise ou par unité de volume ou de poids en fonction de la présentation.

Drug

(A) articles recognized in the official United States Pharmacopoeia, official Homoeopathic Pharmacopoeia of the United States, or official National Formulary, or any supplement to any of them; and (B) articles intended for use in the diagnosis, cure, mitigation, treatment, or prevention of disease in man or other animals; and (C) articles (other than food) intended to

affect the structure or any function of the body of man or other animals; and (D) articles intended for use as a component of any article specified in clause (A), (B), or (C) (21 USC 321). Biological products are included within this definition and are generally covered by the same laws and regulations.

Effet indésirable

Réaction nocive survenant chez un patient, un donneur vivant ou un receveur, liée ou susceptible d'être liée à un médicament. Est considéré comme grave l'effet indésirable :

- pouvant entraîner la mort ;
- susceptible de mettre en jeu le pronostic vital du patient ;
- susceptible de mettre en jeu la sécurité d'un ou plusieurs donneurs vivants et/ou d'un ou plusieurs receveurs.

EMA

European Medicines Agency (previously European Medicines Evaluation Agency: EMEA). Organe décentralisé de l'Union européenne. Sa principale mission est la protection et la promotion de la santé publique et animale, à travers l'évaluation et la supervision des médicaments à usage humain et vétérinaire utilisés sur le territoire de l'UE. Elle exerce cette mission principalement à travers l'évaluation scientifique des demandes d'AMM européennes pour les médicaments humains et vétérinaires.

Essai clinique

Tests effectués sur l'homme pour évaluer l'efficacité d'un médicament. Ils se déroulent en quatre phases :

- Phase I (Étude pharmacologique) : cette étape permet de déterminer les propriétés pharmacologiques du médicament. Des tests sont effectués sur un petit nombre de volontaires sains (20 à 50). La durée de cette phase est de 9 à 12 mois ;
- Phase II (Étude pilote d'efficacité) : elle vise à mettre en évidence les valeurs thérapeutiques du médicament et ses effets secondaires. 100 à 500 patients volontaires sont traités. Cette phase dure environ 2 ans ;
- Phase III (Essais cliniques à grande échelle) : les mêmes types de tests qu'en phase II sont conduits avec une population beaucoup plus importante de patients volontaires (1 000 à 20 000). Ces études doivent confirmer les résultats obtenus précédemment et identifier les effets indésirables. Cette phase dure généralement de 3 à 5 ans ;

- Phase IV (Pharmacovigilance) : elle a pour objet la surveillance du risque de survenue d'effets indésirables résultant de l'utilisation du médicament après son autorisation grâce au recueil d'informations auprès des professionnels de santé et la réalisation d'études concernant la sécurité d'emploi du médicament.

Essai précliniques

Tests effectués sur l'animal pour évaluer l'action d'un médicament. Avant toute administration à l'homme, le médicament est d'abord testé en laboratoire sur plusieurs espèces animales pour déterminer si le composé est biologiquement actif et s'il est sûr. Cette étape dure généralement un à deux ans.

FDA

Food and Drug Administration. An agency of the United States Department of Health and Human Services, one of the United States federal executive departments. The FDA is responsible for protecting and promoting public health through the regulation and supervision of food safety, tobacco products, dietary supplements, prescription and over-the-counter pharmaceutical drugs, vaccines, biopharmaceuticals, blood transfusions, medical devices, electromagnetic radiation emitting devices, veterinary products, and cosmetics. The FDA also enforces other laws, notably Section 361 of the Public Health Service Act and associated regulations, many of which are not directly related to food or drugs. These include sanitation requirements on interstate travel and control of disease on products ranging from certain household pets to sperm donation for assisted reproduction.

Website: <http://www.fda.gov/>

Générique (Médicament)

Une spécialité générique d'une spécialité de référence est définie comme ayant la même composition qualitative et quantitative en principes actifs, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par les études de biodisponibilité appropriées (Article L601-6 du code de la santé publique). La spécialité de référence est désignée par le terme « princeps » ou « référent ».

HAS

Haute Autorité de Santé. Autorité publique indépendante à caractère scientifique, dotée de la personnalité morale. Elle est chargée :

- d'évaluer scientifiquement l'intérêt médical des médicaments, des dispositifs médicaux et des actes professionnels et de proposer ou non leur remboursement par l'assurance maladie ;
- de promouvoir les bonnes pratiques et le bon usage des soins auprès des professionnels de santé et des usagers de santé ;
- d'améliorer la qualité des soins dans les établissements de santé et en médecine de ville ;
- de veiller à la qualité de l'information médicale diffusée ;
- d'informer les professionnels de santé et le grand public et d'améliorer la qualité de l'information médicale ;
- de développer la concertation et la collaboration avec les acteurs du système de santé en France et à l'étranger.

Site Internet : <http://www.has-sante.fr>

IND

Investigational New Drug. A request for authorization from the FDA to administer an investigational drug or biological product to humans. Such authorization must be secured prior to interstate shipment and administration of any new drug or biological product that is not the subject of an approved NDA or BLA.

Médicament

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique. Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve. Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments. Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou

national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament (Article L5111-1 du Code de la santé publique).

Médicament similaire

Médicament contenant une ou plusieurs substances actives similaires à celles contenues dans un médicament orphelin déjà autorisé et qui a la même indication thérapeutique.

NDA

New Drug Application. The vehicle through which drug sponsors formally propose that the FDA approve a new pharmaceutical for sale and marketing. The application must contain data from specific technical viewpoints for review, including chemistry, pharmacology, medical, biopharmaceutics, and statistics.

NME

New Molecular Entity. An active ingredient that has never before been marketed in the United States in any form.

Notice

Document d'information officiel accompagnant le médicament et destiné à l'utilisateur. Elle contient notamment, la description du produit, sa classe pharmaco-thérapeutique, son (ses) indication(s), ses effets indésirables et les règles de sécurité à respecter pour l'utilisation du produit.

Pharmacopée

Ouvrage réglementaire national (propre à chaque pays) destiné à être utilisé par les professionnels de santé. Elle définit notamment les critères de pureté des matières premières ou des préparations entrant dans la fabrication des médicaments (à usage humain et vétérinaire) et les méthodes d'analyses à utiliser pour en assurer le contrôle.

Placebo

Produit pharmaceutique inactif donné volontairement à un patient en remplacement du vrai médicament afin de s'assurer de l'efficacité réelle de celui-ci en dehors de toute détermination psychologique.

Principe actif/Active ingredient

Substance responsable de l'action pharmacologique d'un médicament. Un même principe actif peut être présent dans de multiples spécialités pharmaceutiques.

Produits biologiques/Biological products

Ils comprennent un large éventail de produits tels que les vaccins et les protéines recombinantes. Ils peuvent être constitués de glucides, de protéines, d'acides nucléiques ou de combinaisons complexes de ces substances, ou bien être constitués d'entités vivantes comme les cellules et les tissus. Ils sont isolés à partir de différentes sources naturelles (homme, animaux ou micro-organismes) et peuvent être produits par des techniques de biotechnologie de pointe (ADN recombinant) ou de biologie conventionnelle (e.g. fermentation).

Protéine recombinante

Produit obtenu à partir de cellules dont l'ADN a été modifié par recombinaison génétique. Après avoir identifié et isolé le gène codant pour une protéine particulière, la recombinaison génétique consiste à introduire ce gène dans un organisme hétérologue qui peut être une bactérie (ex. *Escherichia coli*), une levure (ex. *Saccharomyces cerevisiae*) ou les cellules d'un mammifère (ex. cellules ovariennes de hamster chinois : *Chinese Hamster Ovary*, CHO) afin que celui-ci synthétise la protéine recherchée.

RCP

Résumé des Caractéristiques du Produit. Annexe de la décision d'AMM synthétisant les informations notamment sur les indications thérapeutiques, contre-indications, modalités d'utilisation et les effets indésirables d'un médicament. Cette information est plus particulièrement destinée aux professionnels de santé. (Article R5128-2 du Code de la santé publique).

SMR

Service Médical Rendu. Critère composite de l'évaluation d'une spécialité. Il fonde l'intérêt de la prise en charge de la spécialité par la collectivité. D'après l'article R.163-3 du Code de la sécurité sociale, son appréciation, faite par indication, prend en compte :

- l'efficacité et les effets indésirables du médicament ;
- sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles ;
- la gravité de l'affection à laquelle il est destiné ;
- le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux ;
- son intérêt pour la santé publique.

En fonction de l'appréciation de ces critères, plusieurs niveaux de SMR ont été définis :

- SMR Important
- SMR Modéré
- SMR Faible
- SMR Insuffisant

Le SMR d'un médicament est évalué à un moment donné. Il peut évoluer dans le temps et son évaluation peut se modifier, notamment lorsque des données nouvelles sur lesquelles son appréciation se fonde sont produites ou lorsque les stratégies thérapeutiques évoluent.

Spécialité pharmaceutique

Médicament fabriqué industriellement identifié par une dénomination et par une ou plusieurs présentations. Elle est identifiée par le code CIS. (Article L.5111-2 du Code de la santé publique).

Substance active identique

Une substance active identique est une substance active ayant les mêmes grandes caractéristiques de structure moléculaire (mais pas nécessairement toutes les caractéristiques de structure moléculaire) et qui agit par le même mécanisme, notamment :

1) isomères, mélange d'isomères, complexes, esters, sels et dérivés non covalents de la substance active originale, ou une substance active qui ne diffère de la substance active originale que par des variations mineures de la structure moléculaire, telle qu'un analogue structural

Ou

2) la même macromolécule ou une macromolécule qui ne diffère de la macromolécule originale que par des variations de la structure moléculaire, comme dans le cas de :

2.1) substances protéiques :

- lorsque la différence est due à un problème de traduction ou de transcription,
- lorsque la différence de structure entre les deux est due à des phénomènes post-traductionnels (par exemple, des types de glycosylation différents) ou à des structures tertiaires différentes,
- lorsqu'il n'y a pas de grande différence dans la séquence d'acides aminés. Ainsi, deux substances protéiques pharmacologiquement apparentées du même groupe [par exemple, deux composés biologiques

ayant le même sous-radical de dénomination commune internationale (DCI)] seront normalement considérées comme similaires,

- lorsque les anticorps monoclonaux se lient au même épitope ; ces substances seront normalement considérées comme similaires ;

2.2) substances polysaccharidiques ayant les mêmes motifs saccharidiques répétés, même si le nombre de motifs est différent et même en cas de modifications postpolymérisation (y compris conjugaison) ;

2.3) substances polynucléotidiques (y compris substances de transgénèse et substances antisens) contenant un ou deux nucléotides distincts :

- lorsqu'il n'y a pas de grande différence dans la séquence nucléotidique des bases puriques ou pyrimidiques ou de leurs dérivés. Ainsi, pour les substances antisens, en cas d'addition ou de suppression de nucléotide(s) n'ayant pas d'influence notable sur la cinétique d'hybridation avec la cible, les substances seront normalement considérées comme similaires. Pour les substances de transgénèse, à moins de différences importantes dans la séquence, les substances seront normalement considérées comme similaires,

- lorsque la différence de structure entre les deux réside dans les modifications du squelette de sucres à base de ribose ou de désoxyribose ou dans le remplacement du squelette par des analogues synthétiques,

- lorsque la différence réside dans le système vecteur ou de transfert ;

2.4) substances complexes, partiellement définissables et très proches (par exemple, deux vaccins viraux apparentés ou deux produits de thérapie cellulaire apparentés)

Ou

3) la même substance active radiopharmaceutique, ou une qui diffère de la substance originale par le radionucléide, le ligand, le site de marquage ou le mécanisme de liaison entre la molécule et le radionucléide, à condition que le mécanisme d'action soit le même (Règlement CE 847/2000).

Supériorité clinique

On entend par « médicament cliniquement supérieur », un médicament qui présente un avantage thérapeutique ou diagnostique notable par rapport aux effets d'un médicament orphelin autorisé, sous un ou plusieurs des angles suivants :

1) efficacité supérieure à celle d'un médicament orphelin autorisé (évaluée d'après l'effet constaté sur un paramètre cliniquement significatif dans des essais cliniques appropriés et bien contrôlés). En règle générale, il s'agit du même type de preuves que celles requises pour étayer une allégation concernant l'efficacité relative de deux médicaments différents. Des essais cliniques comparatifs directs sont généralement nécessaires, mais les comparaisons peuvent également reposer sur d'autres paramètres, y compris des paramètres d'évaluation intermédiaires. En tout état de cause, l'approche méthodologique retenue doit être justifiée

Ou

2) plus grande innocuité pour une importante proportion de la ou des populations concernées. Dans certains cas, des essais cliniques comparatifs directs seront nécessaires

Ou

3) dans les cas exceptionnels où il n'est pas démontré que le médicament présente une efficacité supérieure ou garantit une plus grande innocuité, il est prouvé que le médicament apporte d'une autre façon une contribution majeure au diagnostic ou aux soins prodigués au patient (Règlement CE 847/2000).

Tératogène

Substance qui, administrée à la femme enceinte, induit l'apparition de malformation et/ou dysfonctionnements congénitaux pouvant entraîner la mort du fœtus.

Usage médical bien établi/Well-established medicinal use

Possibilité de remplacer les résultats des essais pharmacologiques et toxicologiques ou des épreuves cliniques par des références détaillées à la littérature scientifique publiée s'il peut être prouvé que les constituants d'un médicament ont un usage médical bien établi avec une efficacité reconnue et un niveau de sécurité acceptable (CE 83/1999).

À PROPOS DE L'AUTEUR

Karim HAMADACHE est diplômé de Pharmacie (Faculté de Médecine d'Alger). Il a effectué son Internat à l'Hôpital de Bab El Oued (ex. Maillot) dans les services de biochimie, biologie moléculaire, pharmacie, hématologie, parasitologie, microbiologie et immunologie. Il a ensuite obtenu le Master Management Général de l'Institut Supérieur de Gestion et de Planification (Alger) où il a travaillé pendant un an en tant que consultant et formateur en management et stratégie. Il a obtenu le Master Professionnel en Développement, Production, Management et Stratégies dans les Bio-industries de l'Institut d'Administration des Entreprises (Orléans). Chef de projet au Centre d'Imagerie du Petit Animal (CNRS-TAAM UPS 44, Orléans), il est le corédacteur avec le professeur Alain LE PAPE d'un rapport sur l'attractivité de la Région Centre et la compétitivité de ses entreprises dans le domaine de la R&D pharmaceutique à l'attention des acteurs régionaux de la recherche et de l'industrie. Il a ensuite obtenu le Master Recherche en Stratégie et Management de l'Institut d'Administration des Entreprises Gustave Eiffel (Créteil) et de l'École Centrale (Paris). Il a par ailleurs travaillé au sein d'une société de service spécialisée dans l'information médicale en tant que concepteur/rédacteur de supports de formation pour le compte de plusieurs grandes entreprises pharmaceutiques.