

Introduction

LE M O I S de janvier 1996 restera dans l'histoire du sida une date-clé. Alors que se tenait à Washington une conférence internationale sur les rétrovirus, deux laboratoires pharmaceutiques annonçaient au monde entier qu'ils venaient de mettre au point une thérapeutique efficace contre le virus du sida, les fameuses trithérapies. Treize ans après la découverte du virus du VIH (Grmek, 1989 ; Seytre, 1993), la communauté médicale et l'industrie pharmaceutique parvenaient à développer des polychimiothérapies puissantes capables de contrôler la réplication du virus. Les patients devenaient pour la première fois « indétectables » et le visage de l'épidémie radicalement modifié. Cet ouvrage a pour ambition de retracer l'histoire de cette aventure scientifique où l'industrie pharmaceutique, les agences publiques de recherche, les cliniciens mais aussi les patients et leurs associations ont joué un rôle crucial. En suivant pas à pas le développement de ces médicaments (les antirétroviraux) et les conditions de leur homologation, nous aurons l'opportunité de mettre à jour les enjeux sociaux, économiques et éthiques attachés au développement de nouveaux médicaments. Notre réflexion portera donc essentiellement sur l'organisation de la recherche clinique et le rôle joué par l'industrie pharmaceutique, les pouvoirs publics et les associations de patients dans ce domaine. La période étudiée débute en

1986, date de la mise sur le marché du premier antirétroviral, l'AZT, et se termine en 2003, six ans après le virage thérapeutique initié par les trithérapies.

Les médicaments, leur marché, leur contrôle par les pouvoirs publics, le rôle de l'industrie pharmaceutique dans la recherche clinique forment un champ empirique largement négligé en France par la sociologie et la science politique ¹. Le médicament est pourtant un objet particulièrement intéressant pour le sociologue puisqu'il est situé au carrefour de plusieurs univers. Les médicaments sont le produit d'une démonstration scientifique. Les essais contrôlés modernes permettent d'établir aux yeux de la communauté médicale et des agences d'enregistrement leur efficacité et leur innocuité. Ils sont également des produits commerciaux, développés par des laboratoires pharmaceutiques ² mus par une logique de profit (Pignarre, 2003), opérant sur un marché très concurrentiel où la science côtoie le marketing. Les médicaments sont enfin capables d'améliorer l'état de santé d'une population de malades donnée et cette dernière dimension est créatrice, dans certaines configurations comme celle du sida, de tensions éthiques portant sur leur disponibilité ou leur accessibilité.

L'épidémie du sida a donné lieu à un nombre important de recherches en sciences sociales ³. Cette pathologie révéla, parfois de manière tragique, les dysfonctionnements et l'inadaptation d'un système de santé publique mal préparé à ce type d'agression ⁴. Toutefois, le domaine des traitements, leur développement, la coopération nécessaire des cliniciens avec l'industrie pharmaceutique, le rôle des agences publiques de recherche ou des agences chargées de l'enregistrement des médicaments ainsi que les effets de l'activisme thérapeutique ne furent jamais au centre de ces analyses ⁵. Le sida offre pourtant un terrain idéal pour ceux qui s'intéressent à l'innovation médicamenteuse. En premier lieu, les médicaments occupent dans cette maladie une place centrale. Les antirétroviraux sont les seules molécules capables de lutter efficacement contre le VIH. Les laboratoires sont de ce fait omniprésents, en concurrence, mais par ailleurs obligés, dans le cadre des nouvelles polychimiothérapies, de collaborer en associant leurs molécules pour constituer des

« cocktails » thérapeutiques puissants. Rappelons qu'en 1986 les cliniciens ne disposaient que de l'AZT et qu'en moins de quinze ans, l'industrie pharmaceutique est parvenue à mettre sur le marché plus de treize molécules réparties en trois grandes classes thérapeutiques. Le marché des antirétroviraux est donc particulièrement labile et la hiérarchie des molécules en permanence bouleversée.

Deuxième spécificité, la recherche sur le sida est singulièrement dynamique et les recommandations d'un jour sont souvent considérées comme sous-optimales quelques mois plus tard. Les cliniciens doivent donc adapter en permanence leurs pratiques et modifier leurs prescriptions.

Troisième spécificité, la recherche clinique VIH et la circulation des molécules sur le territoire français font l'objet d'une surveillance experte de la part d'un milieu associatif particulièrement critique qui s'est donné comme objectif principal de hisser les malades au statut de partenaires de la recherche et d'agir sur le développement des médicaments. Ainsi, en s'intéressant à la méthodologie des essais, aux conditions d'enrôlement des patients dans les protocoles, aux procédures d'enregistrement, en diffusant très largement des informations jusque-là réservées aux seuls médecins, en rencontrant régulièrement les scientifiques et les industriels, en se déplaçant dans les grandes conférences internationales consacrées au sida et à ses traitements, ces activistes ont tenté de dessiner un nouveau système de soin où les malades et leurs intérêts occuperaient réellement une place centrale.

Quatrième spécificité remarquable, l'absence de traitement efficace durant les premières années du sida ou leur relative inefficacité a remis en cause la dichotomie historique entre recherche et soins. Les essais thérapeutiques initiés par les laboratoires pour le test de nouvelles molécules ont très vite été perçus par les associations de malades et les cliniciens comme une option thérapeutique supplémentaire, un moyen d'accéder rapidement aux médecines « prometteuses ». Le protocole de recherche se transformait en protocole de soins innovant, obligeant cliniciens, laboratoires et associations à repenser ensemble les fondements éthiques et la méthodologie de ces protocoles de recherche.

Dernière spécificité, tous les laboratoires pharmaceutiques investis dans le domaine du VIH sont étrangers. Les filiales françaises de ces laboratoires, les associations de malades, les cliniciens ainsi que les responsables de l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS) avaient donc un objectif commun, favoriser l'implantation en France d'une partie des essais de développement.

En retraçant l'histoire des antirétroviraux, nous aurons l'opportunité de mettre à jour l'architecture générale et les mécanismes intimes de la recherche clinique, véritable colonne vertébrale de l'innovation médicamenteuse. Cette recherche, initiée par des acteurs économiques, réalisée par des cliniciens et rendue possible par la participation de patients volontaires, pose de manière cruciale la question de l'articulation entre connaissance et intérêts. Nous chercherons donc à savoir comment les protocoles sont construits et les questions qui les sous-tendent sélectionnées. Quel est l'impact de la position dominante occupée par l'industrie pharmaceutique dans le domaine du développement des médicaments ? De quels moyens les agences publiques de recherche comme l'ANRS disposent-elles pour contraindre les laboratoires à collaborer ? Nous poserons enfin la question de l'efficacité de cette recherche dans un contexte de concurrence acharnée, question particulièrement importante dans la configuration spécifique du sida où il est nécessaire d'administrer aux patients des polychimiothérapies.

Mais l'histoire du sida et de ses traitements ne se résume pas à une collaboration fructueuse entre scientifiques et industriels. Ce serait oublier ce qui fait sans doute la singularité de cette histoire, l'émergence d'un nouveau modèle d'associations de patients, qui en revendiquant le statut d'experts de la maladie, ont tenté d'améliorer la prise en charge des personnes séropositives. Pour la première fois dans l'histoire de la médecine, des patients revendiquent collectivement le droit de prendre des risques en accédant plus rapidement à des médicaments encore en évaluation, d'intervenir dans l'élaboration des protocoles ou encore de siéger dans des instances jusque-là réservées aux seuls médecins. Jamais les laboratoires pharmaceutiques, les cliniciens ainsi

que les pouvoirs publics ne furent soumis à une telle vigilance. Cet activisme thérapeutique est devenu depuis un modèle pour d'autres associations de malades et certains sociologues (Callon *et al.*, 2001) voient dans cette riche expérience le point d'origine d'une nouvelle démocratie sanitaire, où les associations de malades contribueraient par leur mobilisation, leurs dénonciations et leur expertise à l'amélioration du système de soins. Nos résultats de recherche nous amèneront à présenter un bilan plus contrasté où les bénéfices de cette intrusion profane seront rapportés aux risques de manipulation ou d'instrumentalisation omniprésents dans ce domaine très « exposé » du médicament. Il nous semble en effet que notre analyse sera d'autant plus forte qu'elle intégrera pleinement ces effets « indésirables », fruits d'un tâtonnement naturel ou d'un apprentissage incomplet de la part d'activistes agissant le plus souvent dans l'urgence, mais qui dans d'autres cas nous donnent à voir clairement les limites cognitives et structurelles de ce type de mobilisation.

Naissance des essais cliniques contrôlés

Le sociologue désireux d'étudier le médicament, de son développement à sa commercialisation, est contraint de s'intéresser à la recherche clinique. Depuis plus d'un quart de siècle, pour qu'une molécule devienne un médicament disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM), les industriels de la pharmacie sont obligés de lui faire subir une batterie de tests visant à garantir son innocuité et son efficacité⁶. Ce tunnel de démonstration, imposé par les agences d'enregistrement, repose sur un outil central et relativement nouveau dans l'histoire de la médecine, les essais cliniques contrôlés (ECC). Il nous semble important, avant d'aller plus loin dans notre propos, de rappeler brièvement l'histoire de ces essais, leurs caractéristiques et l'impact que ce nouvel outil de recherche a eu sur les pratiques thérapeutiques, sur le développement des médicaments et plus généralement sur le fonctionnement de la recherche médicale⁷. L'histoire des essais cliniques randomisés commence aux États-Unis après la seconde guerre mondiale, lorsque des médecins, des

chercheurs et des responsables de revues médicales, persuadés du pouvoir de la science et de la preuve statistique, décident de lutter à la fois contre l'hétérogénéité des prescriptions thérapeutiques et l'influence néfaste des publicités de l'industrie pharmaceutique, jugées peu scientifiques voire mensongères. Ces « réformateurs thérapeutiques » entreprennent donc la mise en place d'essais dans lesquels les patients sont répartis de manière aléatoire (randomisation) dans deux groupes d'analyse, le premier recevant un placebo et le deuxième le traitement testé (Kaptchuk, 1998). Cette nouvelle façon d'apporter la preuve de l'efficacité d'un médicament ne s'imposa pas sans quelques réticences au sein de la communauté médicale. Certains cliniciens refusèrent d'attribuer des médicaments au hasard et de priver ainsi, pendant la période de l'essai, leurs malades de tout traitement au nom de la science et de la rigueur statistique, pratique qu'ils jugeaient contraire à l'éthique médicale et au devoir de soin. Cette nouvelle méthodologie imposait par ailleurs que ni le patient ni le médecin ne sachent dans quel groupe le patient était enrôlé, procédure dite du double aveugle, qui se heurtait elle aussi aux pratiques ancestrales de la médecine.

Parallèlement à la naissance et à la constitution de ce groupe de réformateurs, à la tête duquel on trouve des patrons de médecine prestigieux, d'autres acteurs de la communauté médicale œuvraient pour un meilleur contrôle des médicaments. Dès 1906, le Conseil de pharmacie et de chimie de l'Association médicale américaine (AMA) mit en place un réseau d'experts, notamment des pharmacologues, chargés de vérifier et d'évaluer l'intérêt thérapeutique des nouvelles molécules. Ces pharmacologues allaient jusqu'à réaliser leurs propres études afin de lutter contre le discours parfois proche du « charlatanisme » de certains groupes industriels. Le modèle de cette expertise sera repris par la *Food and Drug Administration* (FDA) en 1938 lorsqu'elle commença à vérifier l'innocuité et l'efficacité thérapeutique des médicaments. Mais malgré tous les efforts du groupe des réformateurs et l'apparition progressive d'études randomisées dans la presse médicale, il fallut attendre deux événements cruciaux pour voir les ECC véritablement s'imposer.

Le premier est d'ordre réglementaire. En 1962 est voté aux États-Unis un amendement à la loi fédérale sur l'alimentation, les médicaments et les cosmétiques, le *Kefauver-Harris Amendment*⁸. Il imposa aux firmes de démontrer en suivant « une méthode statistique appropriée » et une « investigation contrôlée » l'efficacité d'un nouveau médicament avant qu'il ne soit mis sur le marché. Les industriels durent donc appliquer les ECC pour pouvoir satisfaire ces nouvelles exigences réglementaires. Deuxième élément, l'adoption au milieu des années 1970 d'une nouvelle réglementation destinée à protéger les patients inclus dans des protocoles de recherche clinique. Initiée conjointement par le *National Institute of Health* (NIH) et la FDA, elle faisait suite à la dénonciation de dérives et notamment à l'inclusion dans certains essais de personnes n'étant pas en possession de toutes leurs facultés mentales. Le concept-clé de cette nouvelle réglementation était celui du consentement éclairé des patients (Faden *et al.*, 1986 ; Fagot-Largeault, 1994 ; Lemaire *et al.*, 1994), qui devaient être en mesure, avant d'être inclus dans un essai, d'apprécier les risques et d'évaluer les conséquences de l'utilisation d'un placebo et d'une répartition aléatoire.

L'ensemble de ces mesures a favorisé le développement et initié le règne des essais cliniques contrôlés aux États-Unis. Les pays comme la France, l'Allemagne et la Grande-Bretagne se sont inscrits assez rapidement dans le même mouvement⁹. Les essais cliniques contrôlés, désormais très largement utilisés, sont l'objet de débats récurrents (Isambert, 1987). La méthodologie de ces essais, l'utilisation du placebo, le statut des patients inclus dans ce type de protocoles, l'utilité et l'efficacité de la « médecine des preuves » (*evidence-based medicine*¹⁰), sont autant de thèmes qui font régulièrement l'objet de controverses à l'intérieur même de la communauté médicale. L'histoire de l'introduction en France des ECC reste à faire, toutefois les quelques travaux et témoignages disponibles montrent que la méthodologie des essais cliniques modernes et la preuve statistique ne furent pas adoptées sans heurts et réticences (Berlivet, 1995 et 1999). Dans les années 1950, alors que commençait à se constituer autour de Daniel Schwartz une école française de

la statistique médicale ¹¹, les esprits n'avaient pas beaucoup évolué et les premiers médecins à intégrer cette nouvelle école, comme le professeur Robert Flamant (1994), se heurtèrent à une incompréhension teintée d'ironie : « Cet état d'esprit gaulois, antistatistique, je l'ai retrouvé moi-même lorsque j'étais interne en médecine et que je commençais à travailler dans la petite équipe de Daniel Schwartz. [...] Mes collègues des autres disciplines avaient écrit sur les murs de la salle de garde, entre autres déclarations remarquées, la suivante : « La statistique est au statisticien ce que le bec de gaz est à l'ivrogne ; elle le soutient plus qu'elle ne l'éclaire. » Durant la fin des années 1960, Schwartz tenta de sensibiliser le milieu médical français à la nécessité et aux avantages procurés par les essais cliniques, alors qu'à la même période en Grande-Bretagne les médecins anglais se lançaient sans réticence dans l'ère des grands essais ¹². La France était en retard.

Nous verrons que l'histoire des essais cliniques dans le domaine du VIH est elle aussi jalonnée de polémiques nourries sur l'éthique du placebo, le « conservatisme » méthodologique des médecins et des agences d'enregistrement ou le cynisme commercial des laboratoires pharmaceutiques. Preuve que certains débats persistent (Parascandola, 1997) et que la recherche clinique est toujours considérée, au fil des controverses, des échecs retentissants ou des découvertes prometteuses, comme un mal nécessaire pour le progrès scientifique ou au contraire comme son principal facteur.

Le développement d'un médicament

Le développement des molécules sera souvent au centre de notre recherche ; il nous semble donc nécessaire d'en décrire brièvement les étapes industrielles et les contraintes. Nous n'aborderons pas ici le travail d'identification des principes actifs, les tests *in vitro* et les essais sur l'animal entrepris par les laboratoires avant d'administrer pour la première fois la molécule candidate à l'homme. Notre étude sera limitée au développement clinique des antirétroviraux, c'est-à-dire à l'ensemble des essais réalisés sur l'homme et permettant à un laboratoire pharmaceutique d'obtenir pour sa molécule une

autorisation de mise sur le marché. Si l'on considère le processus de développement d'une molécule, en partant de l'identification d'un principe actif jusqu'à l'obtention quelques années plus tard d'une AMM (entre 5 et 12 ans), la phase clinique représente environ un tiers du coût total du développement et consomme près de deux tiers du temps ¹³.

Ces essais cliniques sont divisés en trois grands moments. La phase I est réalisée sur une centaine de personnes ; dans le cas du sida ce sont des malades, mais dans d'autres pathologies il peut s'agir de volontaires sains. Cette première phase permet d'obtenir des données sur l'absorption du médicament, sa distribution, son excrétion et ses effets sur le métabolisme. La phase II est l'occasion de recueillir les premières données d'efficacité. Ces essais sont la plupart du temps réalisés contre placebo et randomisés. Cette phase permet par ailleurs d'affiner les données concernant la toxicité et d'établir le dosage idéal. La phase II nécessite l'inclusion en moyenne de près de 800 patients. Les essais de phase III réalisés eux aussi contre placebo (ou un médicament de référence lorsque l'usage d'un placebo est inéthique), ont pour objectif de confirmer sur une large échelle les premières données d'efficacité et nécessitent la participation de près de 1 500 patients. Il s'agit là bien sûr d'ordres de grandeur, le nombre de patients à inclure dans un essai étant avant tout dicté par les lois de la statistique et les critères de jugement utilisés. Ces études sont dans la très grande majorité des cas multicentriques (plusieurs centres d'inclusions) et internationales. La réalisation de ces essais cliniques oblige donc les industriels à collaborer très étroitement avec des cliniciens pour assurer le recrutement des patients et la récolte des données. Les problèmes logistiques sont nombreux, notamment lors des phases III internationales, et les laboratoires se doivent de contrôler en permanence le bon déroulement de leurs essais, le respect des critères d'inclusion et d'exclusion, le bon approvisionnement des sites en médicaments, l'acheminement des prélèvements, etc. Le programme clinique de développement est considéré par les laboratoires comme le moment le plus périlleux. Une fois l'ensemble des données recueillies et compilées, c'est au tour de l'équipe des affaires

réglementaires de prendre le relais. Les membres de cette équipe font partie intégrante de la division recherche des laboratoires pharmaceutiques et sont chargés de présenter les données finales aux agences d'enregistrement comme la FDA pour les États-Unis ou l'EMA pour l'Europe. L'ensemble de ces données forme une masse d'informations considérable, entre deux et trois cent mille pages¹⁴ ; avant d'être envoyées pour examen, elles sont vérifiées plusieurs fois afin d'éviter tout risque d'erreur qui pourrait retarder l'enregistrement.

Nous cernons mieux à présent les enjeux attachés à la phase des essais cliniques. De la qualité de ces essais et de leur pertinence aux yeux des agences d'enregistrement dépend l'obtention d'une AMM. La réalisation de ces essais cliniques nécessite donc que les laboratoires gardent une parfaite maîtrise des protocoles, qu'ils sont par ailleurs obligés de confier à des cliniciens investigateurs pour leur réalisation. Cette sortie ultime de la molécule candidate dans le milieu hospitalier, hors des frontières protectrices des laboratoires pharmaceutiques, est vécue par ces derniers comme une période critique, mais obligatoire, nécessitant une coopération efficace entre un industriel et des médecins.

Présentation des acteurs

Des institutions publiques

Les pouvoirs publics ont réagi à l'épidémie du sida par la mise en place d'institutions spécifiques censées améliorer la prise en charge des malades et la qualité des soins. Présentons rapidement les dispositifs ou institutions en lien direct avec notre sujet. C'est en 1987 que la lutte contre le sida devient « une cause nationale » et que la ministre déléguée chargée de la Santé et de la famille, Michèle Barzach, lance un plan d'action touchant à la fois à la prévention, au dépistage, à la surveillance des soins et au développement de la recherche clinique et épidémiologique. L'année 1987 pourrait être qualifiée d'année « AZT ». C'est en effet à cette période que ce médicament entra officiellement sur le territoire français. Son coût élevé et sa relative rareté au début de

sa commercialisation obligèrent le ministère de la Santé à mettre en place un circuit de distribution spécifique afin de garantir sa bonne utilisation. Parallèlement, et toujours dans le souci d'un encadrement optimal des prescriptions et d'une homogénéité des pratiques, les Centres d'information et de soins de l'immunodéficience humaine (Cisih) furent mis en place, véritables piliers de l'organisation hospitalière de la prise en charge des patients contaminés par le VIH. Les Cisih, répartis sur tout le territoire en fonction de la prévalence de l'infection par zone géographique, avaient donc pour mission principale de coordonner le travail des différents partenaires chargés de la prise en charge des malades du sida, mais aussi de servir de pôle de référence pour les différents services de la région ¹⁵.

En 1988, l'engagement de l'État dans la lutte contre le sida est confirmé par la création de l'Agence nationale de recherches sur le sida (ANRS), l'Agence française de lutte contre le sida (AFLS) et enfin le Conseil national du sida (CNS). La création de ces trois organismes s'inscrit dans la logique du rapport sur le sida rédigé par le professeur Got (1989) et remis au ministre Claude Évin. L'ANRS sera tout au long de notre recherche un acteur central, puisqu'elle a pour mission de financer, d'évaluer et de coordonner les travaux de recherche sur le sida, qu'il s'agisse de recherches fondamentales, épidémiologiques, cliniques ou en santé publique. Signalons enfin, même s'il ne s'agit pas à proprement parler d'un organisme, la mise en place, au début des années 1990, d'une base de données épidémiologique nommée DMI 2 (Dossier médical épidémiologique et économique de l'immunodéficience humaine). Cette base de données, propriété du ministère de la Santé, recueille des informations cliniques et épidémiologiques auprès de soixante hôpitaux répartis dans les vingt-neuf Cisih et permet aux pouvoirs publics de suivre avec précision l'évolution des prescriptions sur le territoire français.

Des associations de malades

L'histoire de l'épidémie du sida est indissociable de celle des associations de lutte contre le sida. Nous allons présenter

celles qui ont joué un rôle-clé dans le domaine de la recherche et des traitements, qui par leurs actions et leur collaboration au sein d'une structure interassociative, le TRT-5, seront des acteurs centraux dans notre recherche. Aides, association créée dès 1984 (Hirsch, 1991) sur l'initiative d'un sociologue, Daniel Defert, d'un journaliste du *Monde*, Frédéric Edelman et d'un médecin, Jean-Florian Mettetal, est devenue au fil du temps un acteur incontournable du milieu associatif français. Reconnue d'utilité publique en 1990, la fédération Aides s'appuie sur plus de mille huit cents volontaires et permanents (chiffres 2000) de vingt-six associations régionales et est présente dans plus de quatre-vingt-dix villes en France métropolitaine et dans les Dom Tom. Un travail sur les questions thérapeutiques et l'accès aux traitements fut initié par cette association et des membres salariés furent à l'origine de multiples documents d'information sur les traitements. Ce travail dans le domaine du thérapeutique s'est notamment concrétisé au travers d'une publication trimestrielle, *Remaides*, éditée par la fédération Aides et distribuée gratuitement.

L'association Arcat-sida a été pour sa part créée en 1985 à l'instigation de deux médecins, Daniel Vittecoq et Marcel Arrouy. Contrairement à Aides, qui fit du soutien aux malades du sida son leitmotiv, cette dernière s'est présentée dès sa création comme un soutien à la recherche. Arcat-sida s'apparente ainsi à une association de professionnels de la médecine chargée de pallier le manque de moyens matériels et humains permettant de mener des recherches au sein de l'hôpital. Arcat-sida sera par ailleurs à l'origine de la publication du *Journal du sida* et du *Répertoire des essais thérapeutiques en France*. Le *Journal du sida* sera considéré pendant longtemps comme la publication phare du milieu associatif et le lieu de nombreux débats, scientifiques, éthiques ou réglementaires (Edelmann, 1996). La publication au début des années 1990 du *Répertoire des essais thérapeutiques en France* représentera une véritable innovation, puisqu'avant sa création, aucune donnée publique comparable n'était accessible pour les patients. Le malade « informé » pouvait ainsi en quelque sorte « faire son marché » et choisir, en fonction de ses propres critères et de son lieu d'habitation, l'essai qui lui semblait

le plus approprié, le plus prometteur ou le moins risqué. Signalons toutefois que ce répertoire ne proposait pas de ligne éditoriale critique. Les essais étaient simplement compilés et présentés de manière neutre, laissant aux patients la liberté de choisir. Ces deux associations peuvent être présentées comme non-communautaires, elles préférèrent en effet jouer auprès des pouvoirs publics et de leur environnement le registre de l'intérêt général. Elles souhaitaient ainsi déconnecter les problèmes liés à cette épidémie d'une stigmatisation homosexuelle qui allait, à leur sens, à l'encontre des objectifs poursuivis.

Act Up-Paris s'est pour sa part positionnée dès le début comme une association « homosexuelle ». Créée en 1989 par trois journalistes, Didier Lestrade (Lestrade, 2000), Pascal Loubet et Luc Coulavin, cette association, calquée sur le fonctionnement et la ligne politique de son équivalent Act Up-New York (créée en 1987), met en avant sa dimension communautaire et présente l'épidémie du sida comme un problème politique (Martet, 1993 ; Act Up-Paris, 1994 ; Elbaz, 1995). Pour Act Up, les homosexuels sont les victimes de « l'incompétence » des pouvoirs publics et de « l'inactivité » des organismes de recherche. L'association se distinguera notamment par des formes d'action très spectaculaires et symboliques qui lui permettront de bénéficier d'une forte médiatisation. Nous verrons qu'elle s'imposera peu à peu comme le « bras armé » du milieu associatif, capable d'occuper des usines, de projeter lors de réunions publiques des cendres humaines sur leurs adversaires ou d'interrompre bruyamment des conférences médicales.

Enfin, dernière association, Action Traitements, créée en 1991, se présente comme une association de malades, de séropositifs. Action Traitements s'est spécialisée exclusivement dans les questions liées aux traitements et à la recherche thérapeutique. L'objectif est ici de favoriser l'accès aux traitements en dénonçant notamment le « conservatisme » de l'Agence française du médicament et d'apporter un regard critique sur la recherche initiée sur le territoire, notamment au travers d'une lettre d'information destinée aux malades. Des quatre associations ici présentées, Action Traitements est celle qui

s'apparente le plus à une association de « consommateurs », son objectif étant de défendre les intérêts des séropositifs en revendiquant l'accès à de nouvelles molécules, une plus grande souplesse des procédures d'enregistrement ou la dénonciation d'essais jugés inéthiques ou inutiles.

Nous reviendrons bien évidemment sur les spécificités de ces différentes associations tout au long de notre recherche, et nous mettrons ainsi à jour, au fil des pages et des controverses analysées, des lignes de fracture ou de démarcation plus fines. Signalons enfin, même si nous allons largement y revenir dans notre première partie, que ces quatre associations (avec l'association Vaincre le Sida) s'associent au début des années 1990 pour former un groupe interassociatif dédié exclusivement aux problématiques de la recherche thérapeutique et de l'accès aux traitements, le TRT-5. Ce groupe de travail, sans se substituer à ses associations constituantes, va s'engager dans un travail de récolte d'informations et de lobbying très important et devenir peu à peu un pôle d'expertise pour les associations de lutte contre le sida et un interlocuteur privilégié pour l'ANRS, l'Agence du médicament, les filiales françaises des laboratoires pharmaceutiques et l'administration.

Des firmes pharmaceutiques et des médicaments

Nous allons tout au long de notre travail faire référence à des laboratoires pharmaceutiques et à des médicaments. Aussi, il nous semble important en préambule de présenter succinctement ces acteurs industriels, mais surtout de familiariser le lecteur aux différentes classes d'antirétroviraux existantes, non par souci de précision ou d'exhaustivité mais parce que nous y ferons par la suite référence pour mener à bien nos démonstrations. Les principaux laboratoires pharmaceutiques investis dans les médicaments contre le virus du sida sont au nombre de sept (tableau 1). Six d'entre eux sont des laboratoires que l'on peut qualifier de premier plan, puisqu'ils sont classés dans les quinze premières places du palmarès de l'industrie pharmaceutique (en parts de marché).

Première particularité, les industriels présents dans le traitement du sida font donc partie des grandes multinationales

Tableau 1. Liste des principaux laboratoires pharmaceutiques

Laboratoires	Rang	Parts de marché (2000)
GlaxoSmithkline* (Grande-Bretagne)	2	6,9 %
Merck & Co (États-Unis)	3	5 %
Bristol-Myers-Squibb (États-Unis)	5	4,1 %
Pharmacia (États-Unis)	10	3,1 %
Abbott (États-Unis)	11	3,1 %
Roche (Suisse)	12	2,9 %
Boehringer Ingelheim (Allemagne)	18	1,5 %

* Fusion des laboratoires Glaxo et Wellcome en 1995 puis de Glaxo-Wellcome avec SmithKline-Beecham en 2000. Source : IMS

du secteur pharmaceutique. Deuxième particularité, aucune de ces multinationales n'est française et il s'agit pour la plupart de laboratoires américains. Enfin, ces industriels disposent tous, en France, de filiales qui deviendront les interlocutrices privilégiées des associations de malades et des pouvoirs publics.

Passons maintenant à la présentation des classes thérapeutiques et des médicaments qui les composent. Il existe trois classes d'antirétroviraux : les analogues nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (ITI, le premier de cette classe fut l'AZT), les inhibiteurs de la protéase (IP) et les analogues non nucléosidiques inhibiteurs de la transcriptase inverse (NITI). Les IP sont à l'origine des trithérapies (2 ITI + 1 IP). Le nom de trithérapie est en fait impropre. Il serait plus judicieux de parler de polychimiothérapies (associations de plusieurs médicaments) puisqu'une trithérapie peut très bien être composée de trois ITI et ne pas comporter d'inhibiteur de la protéase. Toutefois, par commodité, lorsque nous emploierons le terme de trithérapie, nous ferons explicitement référence à l'association de deux ITI et d'un IP. Signalons qu'une nouvelle classe est en train de voir le jour, les inhibiteurs de fusion, qui empêchent le virus de pénétrer dans les cellules du système immunitaire, contrairement aux autres antirétroviraux qui agissent après l'entrée du virus dans les cellules. Le T20, développé par le laboratoire Roche, est le premier médicament de cette classe à atteindre

Tableau 2. Répartition des principales molécules

Laboratoires	Médicaments (DCI*)	Classes thérapeutiques
GlaxoSmithkline	AZT	ITI
	3TC	ITI
	abacavir	ITI
	amprénavir	IP
	combivir	(AZT + 3TC)
	trizivir	(AZT + 3TC + abacavir)
Merck & Co	indinavir	IP
Bristol-Myers-Squibb	ddI	ITI
	D4T	ITI
Pharmacia & Upjohn	delavirdine	NITI
Abbott	ritonavir	IP
Roche	ddC	ITI
	saquinavir	IP
	nelfinavir	IP
	pentafuside (ou T20)	IF
Boehringer Ingelheim	névirapine	NITI
Dupont Pharma	efavirenz	NITI

* Dénomination commune internationale.

le marché. Les États-Unis sont le premier pays à avoir autorisé l'utilisation de ce médicament, en mars 2003 au terme d'une procédure accélérée.

Le tableau 2 montre clairement, et ce sera un élément important pour notre analyse, que tous les laboratoires ne sont pas en concurrence directe, c'est-à-dire sur une même classe thérapeutique. Certains possèdent exclusivement des ITI ou des IP, alors que d'autres ont la capacité, comme par exemple le laboratoire GlaxoSmithkline, de réaliser des cocktails thérapeutiques « maison ». Nous verrons que cette répartition des molécules au sein des laboratoires n'est pas sans conséquence sur le fonctionnement de la recherche clinique.

Présentation du plan

Notre ouvrage est divisé en quatre grandes parties. Les trois premières rendent compte à la fois de césures historiques marquantes, mais aussi et surtout de l'existence de différentes configurations d'acteurs méritant un traitement différencié.

Ce découpage nous permettra de mettre à jour le lien étroit entre l'évolution de la thérapeutique et la transformation des rapports entre les différents acteurs du sous-secteur sida. Nous montrerons ainsi que le passage progressif d'une maladie sans thérapeutique efficace à une pathologie en voie de « chronicisation » fut le moteur essentiel de la transformation des relations et des enjeux qui unissent nos acteurs.

La première partie (1986-1993) concerne principalement l'ère des monothérapies. Pendant cette période, peu de médicaments sont encore disponibles et le milieu associatif tout comme la communauté médicale française s'organisent face à cette nouvelle pathologie. C'est l'époque des grands essais mis en place par la toute nouvelle Agence nationale de recherches sur le sida. Le premier chapitre est consacré à l'analyse de l'un des essais phares de l'ANRS, l'essai Concorde. Cela nous permettra de rentrer dans les arcanes de la recherche thérapeutique et de montrer que les cliniciens chargés de formuler des recommandations thérapeutiques à partir des résultats bruts d'un essai clinique se heurtent parfois à la logique commerciale des industriels « partenaires ». Le deuxième chapitre est essentiellement consacré à la naissance du groupe interassociatif TRT-5. En suivant pas à pas les hésitations de ce nouveau groupe et ses ambitions, nous décrirons précisément le contenu de ce que nous qualifions d'activisme thérapeutique.

La seconde partie (1993-1995) correspond d'un point de vue thérapeutique à la période des bithérapies, mais aussi à la confirmation progressive de la puissance des inhibiteurs de la protéase. Le chapitre 3 porte sur l'organisation de la recherche thérapeutique française. Au travers d'une analyse qualitative et quantitative, nous mettons à jour les mécanismes d'échanges structurant la coopération entre cliniciens et laboratoires. Ce chapitre nous permet également de mieux comprendre l'intérêt pour des multinationales étrangères d'implanter une partie de la recherche en France et les difficultés rencontrées par l'ANRS dans son nouveau rôle, celui d'une agence de recherche clinique œuvrant pour l'amélioration des thérapeutiques et l'identification des combinaisons médicamenteuses les plus performantes. Mais cette seconde

période est également marquée par une accélération de la recherche et un afflux permanent de nouveaux résultats. Nous tentons donc dans le chapitre 4 d'apprécier les effets de ce double phénomène d'accélération et de complexification de la thérapeutique sur l'activité du TRT-5. L'arrivée de manière pratiquement concomitante d'une nouvelle classe de molécules très prometteuse, les inhibiteurs de la protéase, mit en effet le milieu associatif devant de nouveaux défis et de nouvelles responsabilités. Nous abordons dans le chapitre 5 la question de l'éthique de la recherche en nous appuyant sur une controverse violente qui opposa le milieu associatif à un laboratoire pharmaceutique quant à la nécessité d'assouplir la méthodologie d'un essai afin de préserver les chances de guérison des patients inclus dans celui-ci.

La troisième partie met en évidence les modifications profondes engendrées par l'arrivée sur le marché français des inhibiteurs de la protéase en 1996. Dans le chapitre 6, nous plongeons à nouveau dans l'intimité de la recherche clinique en retraçant l'histoire d'un essai original mis en place par un clinicien en marge de la recherche institutionnelle, l'essai Stalingrad, qui nous permet de mieux appréhender le rôle de portier joué par les industriels dans la recherche thérapeutique. Nous analysons dans le chapitre 7 la mise à disposition pré-AMM et compassionnelle d'une nouvelle molécule : le 3TC. Cet épisode fut pour les associations un moment d'apprentissage important. Elles découvrirent peu à peu la possibilité d'une manipulation ou du moins d'une utilisation de leur puissance médiatique par les laboratoires. Ce problème se pose avec beaucoup plus d'acuité lors de la polémique suscitée par la possibilité d'un tirage au sort des malades, en 1996, analysée dans le chapitre 8. Nous montrons que cet événement très médiatique a correspondu à l'apogée de l'activisme thérapeutique français mais qu'il annonçait aussi les difficultés à venir auxquelles les associations françaises allaient être confrontées (chapitre 9).

La quatrième et dernière partie est consacrée à une reprise problématisée. Ce sera pour nous l'occasion d'approfondir des questions présentes dans notre recherche mais qui par leur nature ont vocation à nous informer au-delà de

l'univers strict du sida et des antirétroviraux. Le chapitre 10 prend la recherche clinique comme lieu de confrontation d'intérêts divergents. Après une description rapide de la prégnance de la notion de conflits d'intérêts dans ce domaine spécifique, où l'objectivité des recommandations formulées et des données produites est sans cesse sujette à caution, nous tenterons de montrer qu'il est sans doute plus judicieux de s'intéresser à l'organisation de cette activité pour pouvoir réfléchir et appréhender finement les limites d'une recherche où l'industrie pharmaceutique occupe une place centrale. Nous tenterons enfin de proposer un bilan équilibré de l'activisme thérapeutique dans le chapitre 11, au travers notamment d'une réflexion sur la qualité de l'expertise développée par les associations et de son utilité dans différentes problématiques : accès aux molécules, éthique et organisation de la recherche, information des patients.

NOTES

1. Pour les ouvrages en sciences sociales d'auteurs français travaillant sur le médicament, voir notamment : pour une approche anthropologique, S. Faingang (2001 et 2002) ; sur l'usage des psychotropes, A. Ehrenberg (2000) et P. Pignarre (1995).
2. Sur la construction du secteur pharmaceutique français, voir S. Chauveau (1999).
3. Certaines de ces recherches ont porté sur les politiques de prévention et sur l'attitude des populations à risques face à cette nouvelle épidémie (Pollack & Schiltz, 1987 ; Pollack, 1988 ; Adam, 1997). Des travaux ont également été réalisés sur le traitement par les médias de ce nouveau « fléau » (Marchetti, 1997; Herzlich & Pierret, 1998). Pour une analyse des politiques locales de lutte contre le sida, voir O. Borraz (1998), et sur le lien entre précarité et sida S. Rosman (1999).
4. Voir notamment M. Setbon (1993), M.-A. Hermitte (1996), D. Carricaburu (2000), Steffen (2001).
5. Signalons l'important travail réalisé par J. Barbot (2002) sur la mobilisation des associations françaises ainsi que les travaux de N. Dodier *et al.* (1998) et N. Dodier (2002).
6. Pour une l'histoire française de l'AMM, se reporter aux travaux de P. Urfalino (2000b et 2001).
7. Pour ce rappel historique, nous nous appuyons principalement sur les travaux de H. Marks (1997 et 1999).
8. Cet amendement est en fait une réponse à la catastrophe sanitaire causée par l'utilisation de la thalidomide, fin des années 1950 : ce médicament fut prescrit à de nombreuses femmes enceintes et l'on découvrit quelques années plus

tard qu'il provoquait de très graves malformations chez les nouveau-nés. Les conséquences furent désastreuses : des milliers de victimes dans plus de quarante-cinq pays.

9. Pour une histoire détaillée de l'Europe du médicament, voir B. Hauray (2003).
10. On parle également de médecine fondée sur des faits prouvés, en opposition au « sens clinique ». Pour une courte mais instructive présentation de ce vaste mouvement de rationalisation de la médecine, voir A. Fagot-Largeault (2003).
11. Daniel Schwartz (Schwartz *et al.*, 1970) était polytechnicien, fils de chirurgien et neveu de Robert Debré, un acteur phare dans le processus de transformation des études médicales et des structures hospitalières. Voir sur ce sujet H. Jamous (1969) et J.-F. Picard (1992 et 1999).
12. L'anecdote suivante du Pr Flamant (1994, p. 25-26) permet d'apprécier ce décalage entre les deux côtés de la Manche : « Lorsque Daniel Schwartz opposait à son interlocuteur anglais, Sir Bradford Hill, les difficultés que nous rencontrions à réaliser de tels essais en France, le distingué statisticien britannique répliqua : "Eh bien, vous n'en ferez pas et vous attendrez les résultats des essais anglais." Bel exemple d'humour britannique ! ». Rappelons que Sir Bradford Hill est considéré comme étant le premier chercheur à avoir utilisé un essai clinique randomisé en double aveugle et un groupe contrôle pour tester en 1948 la streptomycine au sein du Medical Research Council (MRC), organisme public de recherche avec lequel l'ANRS s'associera pour mettre en place son premier essai d'envergure, l'essai Concorde (Liebenau, 1989).
13. Le coût moyen pour le développement d'un nouveau médicament est estimé à 800 millions de dollars (DiMasi, 2002). Un chiffre exorbitant dont certains économistes pensent qu'il a pour principal « intérêt » de plaider pour un allègement des contraintes réglementaires et le remboursement au prix fort des innovations.
14. H. Glass (1995), « Clinical grant costs – a case for management », *Script Magazine*, avril, p. 30-32.
15. Pour une analyse des Cisih, voir F.-L. Théodore (2000).