

Loïc FOURNIER

# Remise en question de l'industrie pharmaceutique : enjeux actuels et futurs

---

Mémoire de fin d'études de la 2<sup>ème</sup> année de Master

- Sous la direction de Cyrielle DUMONT

Année universitaire 2018/2019

Soutenance du mémoire : octobre 2019.

Membres du jury :

- Cyrielle DUMONT, Maître de Conférences, *Directrice de Mémoire* ;
- Marc LAMBERT, Spécialiste en Médecine Interne à l'Hôpital Claude Huriez, CHU de Lille, *Responsable de Spécialité* ;
- Marie-Odile PETILLON, Médecin de Recherche Clinique au Service des Maladies du Sang de l'Hôpital Claude Huriez, CHU de Lille.

## Remerciements

En premier lieu, je remercie ma directrice de mémoire, Mme Cyrielle DUMONT, maître de conférences à l'Université de Lille, et notamment à la Faculté d'Ingénierie et de Management de la Santé, ILIS. Je la remercie pour sa bienveillance et sa patience, qui m'ont été d'une grande aide lors de la rédaction de ce mémoire.

Je remercie également Mme Marie-Odile PETILLON, médecin de recherche clinique au service des maladies du sang de l'hôpital Claude Huriez, au Centre Hospitalier Universitaire de Lille, d'avoir accepté d'être le troisième membre de mon jury, et pour tous les enseignements que j'avais pu tirer de mon expérience professionnelle au sein de son équipe en première année de master.

Mes remerciements vont également à l'ensemble du personnel de l'ILIS, et notamment au corps enseignant et aux intervenants qui m'ont donné les outils nécessaires à la réussite de mes études universitaires, ainsi qu'au personnel administratif qui m'a accompagné de manière bienveillante dans toutes mes démarches.

Enfin, je remercie ma famille et mes proches, pour leur soutien et leurs conseils judicieux tout au long de la rédaction de ce mémoire.

## Sommaire

<b>Introduction .....</b>	<b>5</b>
<b>Première Partie – L'industrie pharmaceutique .....</b>	<b>6</b>
<b>I. La Genèse de l'Industrie Pharmaceutique.....</b>	<b>6</b>
1. Histoire antique et étymologie de la pharmacie .....	6
2. De l'apothicaire au pharmacien .....	10
3. L'industrialisation de la pharmacie.....	12
4. L'avènement de l'industrie pharmaceutique moderne.....	15
<b>II. L'Industrie Pharmaceutique de nos jours .....</b>	<b>19</b>
1. Faits et chiffres.....	19
2. Recherche & Développement (R&D).....	20
3. Evolution des stratégies économiques .....	24
<b>Deuxième Partie – Une remise en question .....</b>	<b>28</b>
<b>I. Une image ternie.....</b>	<b>28</b>
1. Un paradoxe, et la théorie du complot de <i>Big Pharma</i> .....	28
2. Des scandales sanitaires qui structurent les réglementations.....	30
3. Des affaires qui érodent la confiance des patients .....	32
<b>II. Des critiques .....</b>	<b>35</b>
1. Rétention d'informations.....	35
2. Pratiques marketing discutables.....	38
3. Recherche Clinique biaisée.....	42
<b>III. Des enjeux pour l'industrie pharmaceutique .....</b>	<b>45</b>
1. Des recommandations pour restaurer son image .....	45
2. Des approches de Responsabilité Sociale des Entreprises (RSE) .....	47
3. Un exemple d'enjeu actuel et futur : l'enjeu environnemental.....	50
<b>Conclusion.....</b>	<b>53</b>
<b>Bibliographie .....</b>	<b>56</b>

## Table des Illustrations

<b>Figure 1.</b> Représentation de la théorie des humeurs, développée selon Galien .....	9
<b>Tableau 1.</b> Années de découvertes de médicaments ou de classes thérapeutiques au XIX <sup>e</sup> siècle et à l'aube du XX <sup>e</sup> siècle – Source : Bonah, C., et al. [11].....	15
<b>Figure 2.</b> Classement des entreprises de l'industrie pharmaceutique cotées en bourse en 2018, sur la base des revenus de leur division pharmaceutique (revenus en milliards de dollars) - Données : MarketResearchReports.com [13] ; mise en forme graphique : ProClinical [14].....	19
<b>Figure 3.</b> Classement des secteurs industriels selon l'intensité de la R&D qu'ils déploient (les dépenses en R&D par rapport aux ventes nettes, en %) – Source : The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations [16] .....	21
<b>Figure 4.</b> Processus de R&D en industrie pharmaceutique – Source : IFPMA, 2017 [21] .....	22
<b>Figure 5.</b> Représentation des différents acteurs avec lesquels l'industrie pharmaceutique est amenée à interagir tout au long du processus de R&D – Source : IFPMA, 2017 [21] .....	23
<b>Figure 6.</b> Représentation chronologique des avancées thérapeutiques majeures réalisées entre 2008 et 2018 – Source : PhRMA, 2019 [24] .....	28
<b>Tableau 2.</b> Tableau présentant différents accidents/affaires sanitaires ayant eu lieu et leurs réglementations résultantes .....	31
<b>Tableau 3.</b> Tableau présentant les 20 plus sévères jugements et accords trouvés avec l'industrie pharmaceutique liés à des pratiques illicites, de 1991 à 2017 – Source : Almashat, S. et al. [28].....	34
<b>Figure 7.</b> Représentation graphique de la loi du bénéfice inverse – Source : Brody, H., et al. [34].....	39

## Introduction

L'objectif de ce mémoire est de prendre du recul sur ce qui est aujourd'hui désigné comme l'industrie pharmaceutique, afin de mieux comprendre les représentations qui en sont faites, et saisir toute la complexité de son environnement et de son actualité. En effet, à une époque où l'immédiateté fait loi, il est difficile de trier toutes les informations qui sont mises à notre disposition, et les jugements binaires se multiplient et ont tendance à se cristalliser autour de ce qui est défini comme « bien » ou « mal », dans une vision manichéenne des choses.

Toute la problématique de ce mémoire repose donc sur la dichotomie de la perception de l'industrie pharmaceutique, perçue soit comme une industrie altruiste et innovante responsable d'une amélioration globale de la santé et de l'espérance de vie de l'humanité, soit comme une entité corruptrice qui ne chercherait que les profits au travers de pratiques marketing discutables et d'études biaisées vantant les mérites de ses produits. Evidemment, ces deux aspects sont à nuancer, et sont deux faces d'une même pièce.

Le plan de ce mémoire est simple, puisqu'il s'attellera dans un premier temps à présenter l'industrie pharmaceutique, et dans un deuxième temps à s'interroger sur son image, ses critiques, et ses enjeux notamment éthiques. La définition de l'industrie pharmaceutique s'appuiera d'abord sur son histoire, pour comprendre les origines de cette industrie, du simple apothicaire vendant des plantes à la construction d'une véritable industrie du médicament. Cette industrie sera ensuite présentée telle qu'elle existe aujourd'hui, avec ses acteurs principaux, ses chiffres, son activité importante de recherche et développement (R&D) et ses stratégies économiques. Concernant la deuxième partie de ce mémoire, il s'agira de comprendre la dichotomie de la perception de cette industrie auprès du grand public, ce qui s'articulera de la manière suivante : comprendre comment l'image de cette industrie s'est ternie, déconstruire les critiques qui lui sont adressées, et s'intéresser aux enjeux qui émergent de tous ces différents éléments. La conclusion consistera en une discussion qui s'attachera à élargir la réflexion sur le thème de ce mémoire.

## Première Partie – L'industrie pharmaceutique

### I. La Genèse de l'Industrie Pharmaceutique

#### 1. Histoire antique et étymologie de la pharmacie

De tous temps, les êtres humains ont été sujets aux maladies et aux accidents. Déjà dans les sociétés primitives, la volonté de traiter les symptômes dont étaient atteints ses pairs faisait d'un individu un spécialiste, même si les causes de ces maux n'étaient pas comprises. Ce spécialiste a pris divers noms à travers les âges et les civilisations, que ce soit sorcier-docteur, chaman, hakim (sage), prêtre ou encore médecin. Comme le suggèrent leurs différentes appellations, ces individus et leurs pratiques étaient souvent entourés de mystère et de superstition. Ainsi donc, les hommes ont appris, par essais et erreurs, et par une observation attentive, la valeur de certaines plantes : qu'elles soient comestibles, vénéneuses, ou qu'elles soulagent de certains maux ; et ils ont également trouvé des bienfaits à certains produits animaux ou éléments minéraux qu'ils avaient à disposition dans leur environnement.

Dans le livre *Making Medicines : A Brief History of Pharmacy and Pharmaceuticals* [1] (Anderson, S., ed.), William E Court développe les origines et l'histoire de la pharmacie et des médicaments à travers cinq grandes civilisations qui ont influencé le monde occidental, en Mésopotamie, en Egypte, en Grèce, dans la Rome Antique, et dans le monde Arabe. Il évoque dans un premier temps la région de la Mésopotamie à l'époque des premières grandes civilisations dont on a retrouvé des écrits, et il semblerait que déjà en ces temps le diagnostic et le traitement des maladies étaient séparés de la préparation des médicaments en elle-même, laquelle était prise en charge par des assistants, les apothicaires. Des tablettes d'argile datant de cette période ont été retrouvées, comportant des écrits médicaux, qui décrivent des symptômes, des prescriptions de remèdes, et des recettes pour préparer ces remèdes. On estime que dès 1900 av. J.-C. des individus tiennent boutique le long de l'Euphrate, vendant divers remèdes et pouvant être considérés comme les premiers apothicaires.

De la civilisation égyptienne antique, on retient surtout le Papyrus Ebers, écrit aux environs de 1500 av. J.-C., qui est l'un des plus anciens traités médicaux qui existent,

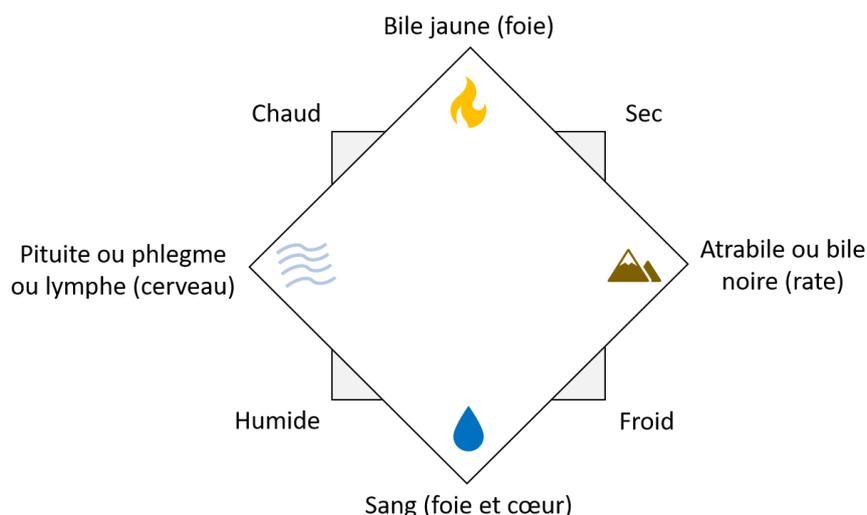
au sens large du terme. Il contient une liste de plus de 800 prescriptions, avec de brèves descriptions des affections auxquelles elles correspondent. Environ 700 substances différentes sont mentionnées dans ce document. Dans la société égyptienne également s'opérait une différenciation entre le diagnostic et le traitement de la maladie d'une part, et la préparation de remèdes d'autre part. On distinguait alors le pastophore (littéralement *porte-chapelle*), qui préparait les remèdes et qui était plutôt assimilé à une fonction sacrée, et le médecin-pharmacien, la pharmacie étant alors une branche spécifique de la médecine. Cette distinction, cette spécialisation dans les différentes disciplines, était également reprise dans leur Panthéon égyptien : Toth, créateur des sciences et de la médecine, était le patron des médecins et des scribes, Isis, déesse de la terre, avait une grande connaissance des herbes et des poisons, et Anubis, dieu funéraire, était considéré comme l'apothicaire des dieux, en charge de la préparation et du stockage des remèdes [2] (Zebroski, B.). On constate ainsi que les Egyptiens accordaient une importance particulière au fait de donner une place particulière à la pharmacie en tant que science au sein de leur système médical. D'un point de vue étymologique, on peut noter que le mot pharmacie provient vraisemblablement du dieu Toth, qui était dénommé *ph-ar-imki*, qui se traduit littéralement par « garant de la sécurité ».

Il semblerait que la même idée soit véhiculée par le mot grec *pharmakon*, qui est une autre origine connue du mot « pharmacie ». Dans l'Antiquité Grecque, le *pharmakos* (neutre masculin) était un miséreux, vagabond, infirme, entretenu par la ville, et en cas de catastrophe ou de grand malheur, il était expulsé de la ville voire sacrifié, ce qui était censé purifier la ville, à la manière d'un bouc émissaire chargé de tous les maux de la cité. Ces individus étaient donc, à leur manière, garant de la sécurité de la cité. Au neutre singulier, le mot *pharmakon* revêtait ainsi une ambiguïté puisqu'il pouvait aussi bien signifier « remède » que « poison ». Du point de vue de la médecine, la Grèce Antique a connu la formulation de nombreuses théories qui ont perduré à travers les âges. On peut notamment citer Hippocrate et la théorie des humeurs, qui était encore reconnue au XIX<sup>e</sup> siècle. Dans son traité *De la nature de l'homme* [3] (Littré, E., ed.), Hippocrate écrit :

« *Le corps de l'homme a en lui sang, pituite, bile jaune et noire ; c'est là ce qui en constitue la nature et ce qui y crée la maladie et la santé. Il y a essentiellement santé quand ces principes sont dans un juste rapport de crase, de force et de quantité, et que le mélange en est parfait ; il y a maladie quand un de ces principes est soit en défaut soit en excès, ou, s'isolant dans le corps, n'est pas combiné avec tout le reste [...].* »

Selon cette théorie, une bonne santé est due à un bon équilibre entre tous ces éléments. Ainsi lors d'une maladie, on suppose que cet équilibre est rompu, et les remèdes apportés au patient auront pour but de le rétablir. De nos jours, la théorie des humeurs trouve en quelque sorte un écho dans le concept d'homéostasie (ou homéostasie), qui se définit par l'ensemble des processus mis en place par un organisme pour maintenir ses paramètres biologiques constants. De tous les philosophes et hommes de sciences grecs, on peut également citer ici Théophraste et Straton, qui au IV<sup>e</sup> et au III<sup>e</sup> siècle av. J.-C. soulignaient l'importance d'une approche empirique. On associe à Straton la méthode de recherche par l'observation et par preuves expérimentales subséquentes.

De la Rome Antique, on retient notamment Dioscoride et son ouvrage *De Materia Medica*, qui consiste en une liste de produits d'origine végétale, animale ou minérale, ayant supposément une vertu médicinale. Il décrit dans cet ouvrage environ 600 plantes et donnent également des instructions en matière de séchage ou d'extraction. On peut aussi citer Galien, qui a repris d'anciennes théories, dont la théorie des humeurs d'Hippocrate et celle des 4 éléments d'Empédocle (voir **Figure 1** ci-après), et les a enrichies de ses propres idées concernant les caractères de l'homme : colérique (feu), mélancolique (terre), flegmatique (eau), et sanguin (air). On note que le terme latin pour désigner l'endroit où l'on stockait les remèdes était l'*apotheca*.



**Figure 1. Représentation de la théorie des humeurs, développée selon Galien**

Les premières boutiques d'apothicaires dont l'existence est confirmée dans des écrits font leur apparition aux environs de 850 de notre ère dans le monde arabe. Elles ont plusieurs caractéristiques :

- Une séparation claire existe entre médecine et pharmacie.
- Ce sont des échoppes dirigées par des hommes instruits, qui ont un sens de l'éthique.
- Une formation particulière existe pour prétendre au titre d'apothicaire.
- Y sont préparés des remèdes classiques, mais aussi des préparations Persanes et Indiennes.

Le monde arabe a également ses théoriciens, ses savants, ses médecins. En particulier, Avicenne est reconnu pour son célèbre ouvrage *al-Qanum*, *Canon* en français (signifiant « règle »), qui consiste en une compilation des savoirs anciens, d'Hippocrate à Galien en passant par Dioscoride, mais qui inclut également les écrits de ses prédécesseurs plus proches, ainsi que ses propres expériences personnelles en matière de soins.

A la fin du XI<sup>e</sup> siècle, toutes les conditions sont réunies pour voir se développer une profession spécifique liée la formulation, la production et la distribution de substances curatives, sous l'appellation d'apothicaire d'abord, puis de pharmacien ensuite. En effet, les plantes, produits animaux et minéraux ayant des vertus médicinales sont identifiés, la transmission de ces savoirs est possible par l'écrit, les technologies de

base permettant de transformer ces matières brutes en remèdes efficaces ont été développées, et les bases de la différenciation entre médecine et pharmacie sont déjà établies de manière tacite. Par ailleurs, à travers les théories développées en médecine, la maladie est désacralisée, elle n'est plus vue comme un mauvais esprit ou une affection divine, mais est considérée plutôt comme un déséquilibre sur lequel il est possible d'agir ; la théorie des humeurs sera conservée pendant plusieurs siècles. La voie est ouverte pour essayer de comprendre les mécanismes qui régissent la maladie et l'action de certains produits naturels sur celle-ci.

## 2. De l'apothicaire au pharmacien

Les termes « apothicaire » et « pharmacien » ont tous deux une origine antique. Bien que l'on puisse supposer une origine sumérienne à la notion « d'apothicaire » et une origine égyptienne au mot « pharmacie » (comme discuté dans la partie précédente), c'est essentiellement sur leur origine grecque que se concentrera ici l'étude de leur étymologie.

En premier lieu, il faut clarifier le sens du mot « apothicaire ». En effet, comme l'indique le titre d'un article paru dans la Revue d'Histoire de la Pharmacie en 1949, « « *Apothicaire* » n'est pas « *Boutiquier* » » [4] (Guitard, E.-H.). Pendant longtemps, il était reconnu que ce mot venait du mot grec *apothèkè* qui désignerait la « boutique ». L'explication communément admise est que cette désignation d'apothicaire permettait alors en des temps plus anciens de différencier l'homme tenant boutique et donc détenteur d'un réel savoir, du simple charlatan vagabond colporteur de faux remèdes. En réalité, E.H. Guitard remet en cause cette traduction d'*apothèkè* en « boutique » ; il affirme que ce terme provient de *thitèmi* (mettre) et *apo* (de côté) et qu'il a toujours voulu dire « entrepôt », « réserve ». Cette explication peut se justifier par le fait que les apothicaires devaient nécessairement avoir à leur disposition tout un ensemble de plantes et produits pour pouvoir fournir des remèdes à leurs contemporains, d'où cette idée de stockage. Du XIII<sup>e</sup> siècle au XVII<sup>e</sup> siècle, c'est donc la terminologie d'*apothicaire* qui est retrouvée dans les écrits et qui désigne l'individu qui prépare et vend des médicaments. On retrouve notamment ce terme dans l'ordonnance de 1353 du roi Jean le Bon, fixant pour les officines parisiennes différentes règles sur la vente

de médicaments. Quant aux mots « pharmacie » et « pharmacien », ils sont inusités avant la Renaissance. Dérivés du grec *pharmakon*, les « pharmacies » désignaient au Moyen-Âge un poison ou une drogue laxative.

Comment s'explique alors le passage de l'utilisation du mot « apothicaire » à celui de « pharmacien » ? Dans sa *Communication [...] au Congrès d'Anvers* de 1920 [5] (Fialon, C.), C. Fialon, membre de la Société de l'Histoire de la Pharmacie fondée 7 ans plus tôt, propose une discussion sur l'histoire des mots « pharmacien » et « apothicaire ». Il affirme notamment que les deux termes coexistent dès le XVII<sup>e</sup> siècle, et se livre à l'explication suivante :

*« Il y a cependant une nuance entre les deux mots. Pharmacien désigne plutôt celui qui est expert en « l'art de pharmacie » et en arrive tout naturellement à distinguer celui qui est officiellement reconnu comme tel. Au contraire, apothicaire continue à désigner exclusivement celui qui exerce la profession, qui tient boutique. Tous les « pharmaciens » ne sont pas établis « apothicaires », et il y a des « apothicaires » qui sont de mauvais « pharmaciens ». »*

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, le terme d'apothicaire est progressivement abandonné au profit de « pharmacien », et ce, semble-t-il, pour plusieurs raisons : premièrement, en 1777, une ordonnance royale sépare les apothicaires des épiciers, qui étaient depuis un édit de 1484 réunis dans une même corporation ; deuxièmement, par le fait de cette même ordonnance, ils accèdent au rang d'art libéral, avec une formation copiée sur le modèle médical et un nouveau diplôme, et le Collège de Pharmacie est créé la même année ; troisièmement, la Révolution consacre le terme de « pharmacien » car cela permet de rejeter le terme « d'apothicaire » qui évoque un passé féodal et corporatif. Le terme d'apothicaire aurait pu être conservé, comme il l'est notamment chez nos voisins Allemands, cependant le nouveau diplôme offrait un prestige supérieur, et « *les nouveaux titulaires ne voulaient pas être confondus avec leurs aînés, qui emportèrent le terme désuet dans la tombe* » [4] (Guitard, E.-H.).

### 3. L'industrialisation de la pharmacie

L'industrie pharmaceutique moderne tient ses origines de deux sources : les pharmaciens qui se sont lancés dans la production à grande échelle de médicaments comme la morphine, la quinine, et la strychnine à la moitié du XIX<sup>e</sup> siècle [6] (Cooter, R., et al.), et les entreprises de colorants et de produits chimiques qui ont développé des laboratoires de recherche et découvert des applications médicales à leurs produits dès les années 1880.

Au XVIII<sup>e</sup> siècle, un individu qui pratique la pharmacie, qu'il soit apothicaire ou chimiste et droguiste, fait de son arrière-boutique le centre de ses activités de production. On note que : « *L'industrialisation est d'abord la réponse à des exigences toutes commerciales. C'est avant tout pour produire en plus grande quantité leur spécialité traditionnelle que certains pharmaciens ajoutent un laboratoire à leur officine* ». [7] (Faure, O.)

L'investigation et la production pharmaceutiques modernes commencent à Paris au début du XIX<sup>e</sup> siècle, quand des pharmaciens à l'Ecole Supérieure de Pharmacie isolent les principes actifs de quelques-unes des plantes déjà connues pour avoir des vertus médicinales : la quinine, la strychnine, l'émétine ou encore la caféine. Des pharmaciens allemands sont quant à eux responsables de la découverte de la morphine, la vératrine et la nicotine. Vers 1840, pratiquement toutes les principales substances actives issues de plantes ont été isolées. La majeure partie de l'industrie pharmaceutique européenne et américaine au XIX<sup>e</sup> repose alors sur ces extraits de produits naturels. Les pharmaciens développent la conviction que la nature regorge de principes actifs qu'il leur incombe de découvrir, identifier, isoler, et de transformer en extraits standardisés que les pharmaciens pourront utiliser dans leurs préparations. Les substances actives avec le plus grand potentiel commercial à l'époque sont la codéine, la morphine et la quinine, majoritairement des antipyrétiques et des analgésiques.

Cependant, dans les années 1830 et 1840, des chimistes parviennent à isoler ce qu'ils appellent de l'acide carbolique (phénol) à partir de la distillation de goudron de houille, et celui-ci s'avère avoir des propriétés antiseptiques [8] (Hugo, W. B.). La position centrale qu'occupent les pharmaciens dans la découverte de nouveaux

principes actifs est peu à peu bousculée par l'industrie chimique. Cette découverte présage en effet que de nombreux produits chimiques industriels ont potentiellement des vertus thérapeutiques. Le goudron de houille apparaît comme un matériau brut très intéressant duquel peuvent être synthétisés de nombreux composés. En cherchant à extraire un équivalent synthétique de la quinine à partir de ce goudron de houille, William Perkin découvre accidentellement en 1856 un dérivé de goudron qui colore la soie en mauve. Etant donnée l'importance de l'industrie textile dans l'économie mondiale à cette époque, il est peu surprenant que de nombreuses entreprises de l'industrie chimique saisissent cette opportunité, surtout en France, en Allemagne, et en Suisse. Ces entreprises sont en effet très intéressées par ce filon de nouvelles substances synthétiques colorantes.

*"Des épais goudrons noirs de la houille, indésirables résidus des cokeries, tirer le mauve, le fuchsia, le rouge Magenta, le bleu de Prusse, le jaune auramine, le vert acide, l'indigo..., toutes les couleurs qui égayent les trottoirs des grands boulevards, tel est le grand œuvre des chimistes du XIXème siècle."* [9] (Bensaude-Vincent, B., et al.).

Rapidement, les connaissances chimiques et les technologies de production des fabricants de colorants sont retournées vers le domaine pharmaceutique. Par exemple en 1883, Hoechst, qui est alors un leader allemand de la fabrication de colorants synthétiques, décide de fonder un laboratoire de recherche indépendant pour étudier le possible lien entre les colorants synthétiques et les substances biologiquement actives, puisque selon les découvertes de Paul Ehrlich, les colorants peuvent avoir des affinités en fonction des tissus ou des micro-organismes avec lesquels ils sont mis en présence. C'est d'ailleurs sa théorie de « balles magiques » [10] (Strebhardt, K., et al.) qui façonne alors ce qui constitue les prémices de l'industrie pharmaceutique moderne, à savoir que des produits chimiques synthétiques peuvent sélectivement éliminer ou neutraliser des parasites, des bactéries. Néanmoins, les premiers produits synthétiques que ces entreprises mettent sur le marché restent des antipyrétiques et des analgésiques, parmi lesquels l'antipyrine et le Pyramidon par Hoechst, et surtout l'acide acétylsalicylique, l'Aspirine, produit par Bayer depuis 1899. Ces analgésiques et antipyrétiques correspondent véritablement à ce qu'on nomme des économies

d'envergure (*economies of scope*), puisque ces substances synthétiques et les colorants synthétiques sont issus des mêmes moyens de production, et se basent sur des connaissances apparentées. Ainsi les entreprises qui produisent des colorants synthétiques à cette période, et qui se lancent dans la production de produits pharmaceutiques synthétiques, économisent dans leurs investissements en recherche, développement, et production.

La fin du XIX<sup>e</sup> siècle et le début du XX<sup>e</sup> siècle voient la création d'antitoxines contre la diphtérie et le tétanos. Les entreprises comme Hoechst et Bayer tournent leur attention vers les maladies comme des cibles d'innovation industrielle. Dans certains pays, la recherche sur les antitoxines était jusqu'alors l'apanage des laboratoires de santé publique, des institutions d'Etat ; le potentiel commercial de telles substances amène la jeune industrie pharmaceutique à s'engager dans cette recherche. Pourtant, malgré toutes ces avancées, malgré les recherches de Paul Ehrlich sur les mécanismes d'action des substances à vertu médicinale, il ne s'effectue pas de réel changement de paradigme. Par exemple, par ses recherches, Paul Ehrlich élabore le Salvarsan (arsphénamine), qui est alors le premier et seul remède contre la syphilis ; cela constitue en soi une grande découverte, mais il faut rappeler que ce produit est aussi dénommé 606, car c'est la 606<sup>ème</sup> préparation qui est testée pour trouver une éventuelle activité spécifique, sur environ 900 dérivés testés par le chercheur. Ce faible taux de succès explique que les entreprises comme Hoechst et Bayer ne soient pas attirées par l'expérimentation de chimiothérapies de maladies infectieuses, qui sont pourtant les affections les plus meurtrières à l'époque, à cause du peu de pertinence que cela a d'un point de vue purement commercial. En effet, cela ne semble pas justifier à leurs yeux l'investissement nécessaire (aussi bien en temps que financier). Elles préfèrent compter sur leurs filières d'antipyrétiques et d'analgésiques qui sont déjà bien établies. On peut voir sur le tableau ci-après (**Tableau 1**) que jusqu'à l'aube de la Seconde Guerre Mondiale, un nombre réduit de produits efficaces expose une certaine persistance de l'impuissance thérapeutique à cette époque. Les données de ce tableau sont tirées d'*Histoire et médicament au XIX<sup>e</sup> et XX<sup>e</sup> siècles* [11] (Bonah, C., et al.).

Médicament ou classe thérapeutique	Année de découverte
Alcaloïdes* : morphine, quinine, atropine	Entre 1806 et 1831
Anesthésique** : chloroforme, éther	1831, 1840
Hypnotique : chloral**, bromure de potassium*	1832, 1853
Cardiotonique* : digitaline	1841
Curare*	1856
Anti-angineux** : trinitrine	1860
Analgésique / antipyrétique** : phénazone, acétanilide	1884, 1886
Hypnotique** : sulfonméthane, barbital	1888, 1903
Vaccins / sérums* : anthrax, rage, diphtérie	1881, 1884, 1890
Anesthésique local** : cocaïne	1896
Antisiphilitique** : arsphenamine	1911
Hormone* (extractive) : insuline	1921
* obtenu par préparation/purification (et/ou synthèse partielle) de substances naturelles (végétale, animale, minérale)	
** dérivé de la chimie (exemples : goudron de houille, colorants)	

**Tableau 1. Années de découvertes de médicaments ou de classes thérapeutiques au XIX<sup>e</sup> siècle et à l'aube du XX<sup>e</sup> siècle – Source : Bonah, C., et. al. [11]**

#### 4. L'avènement de l'industrie pharmaceutique moderne

Malgré la difficulté pour trouver de nouvelles molécules ayant une activité pharmaceutique, certaines entreprises restent optimistes. C'est le cas de Bayer, en la personne de Heinrich Hörlein. Selon lui, le chimiste pharmaceutique peut escompter trouver une potentielle infinité de composés, intermédiaires ou finis, en cherchant une activité pharmacologique au sein de la chimie synthétique. Il y a alors un lien entre l'industrie et la science qui est critique, et qui du point de vue de Hörlein place l'industrie pharmaceutique dans une meilleure position que la recherche institutionnelle universitaire. Dans les années 1920, l'industrie fait plusieurs avancées majeures dont le traitement de maladies parasitaires, ainsi que dans le traitement des infections à streptocoques avec le Prontosil, dérivé d'un colorant rouge synthétique. Seulement une année après la publication de cette recherche, des chercheurs de l'Institut Pasteur à Paris montrent que le Prontosil est scindé dans l'organisme pour former un autre composé, qu'ils appellent sulfanilamide. Le fait de démontrer que ce n'est pas le colorant en lui-même mais uniquement un de ces composés moléculaires qui détient une activité biologique marque la fin de l'ère de domination de cette industrie par la chimie des colorants. Cela ouvre en effet la voie à d'autres entreprises qui n'ont pas

forcément le savoir ni les compétences de l'industrie chimique du colorant. Alors que le Prontosil ne pouvait pas être breveté puisque c'était une substance bien connue de tous, le sulfanilamide et tous les autres composés révélés chimiquement provenant d'une substance-mère peuvent l'être. Par conséquent, May and Baker, Burroughs Wellcome, Merck Sharp & Dohme, Squibb, Lederle et Ciba, sont autant d'entreprises qui proposent dès 1938 leur propres médicaments sulfa-, avec des indications souvent étendues aux staphylocoques, streptocoques et pneumocoques.

La période de l'entre-deux-guerres marque aussi un intérêt grandissant pour ce qu'on appelle alors les maladies de carence. Ce sont des maladies pour lesquelles aucun vecteur pathogène n'est connu, même si beaucoup croient encore à cette étiologie. Dans les trois premières décennies du XX<sup>e</sup> siècle, de nombreux laboratoires en Europe et aux Etats-Unis ont démontré que certaines maladies étaient liées à des carences alimentaires, comme le scorbut qui correspond à une carence en vitamine C. De nombreux travaux successifs révèlent alors ces éléments, appelés plus tard vitamines. La plupart d'entre elles, et en particulier les vitamines A, B1 et D deviennent largement disponibles dans les années 1930, soit dans leur forme pure soit dans des mélanges. Les ventes de vitamines connaissent à cette période un essor très important et deviennent l'une des sources de financement principales de beaucoup d'entreprises pharmaceutiques. Contrairement aux autres préparations qui avaient pour but de soulager des symptômes ou de détruire le vecteur d'une maladie, les vitamines ont pour objectif de compenser des carences alimentaires ; incidemment, de nouvelles alliances se forment avec l'industrie agro-alimentaire. De la même manière, des hormones sont identifiées et isolées à l'aube du XX<sup>e</sup> siècle, comme l'adrénaline, l'insuline, et les hormones sexuelles, et voient se nouer de nouvelles associations entre l'industrie pharmaceutique et les fermiers/abattoirs pour les matières premières, et les gynécologues et apparentés pour leurs demandes en hormones sexuelles. Les vitamines, les médicaments sulfa- et les hormones qui marquent la période de l'entre-deux-guerres changent la nature de l'industrie pharmaceutique et mettent fin à la domination en matière de recherche pharmaceutique et de production des industries chimiques du colorant.

Après la Seconde Guerre Mondiale, l'industrie pharmaceutique développe plus avant des relations avec les institutions académiques et gouvernementales. C'est particulièrement vrai aux Etats-Unis où le gouvernement organise une véritable croisade contre certaines pathologies, notamment le cancer, en débloquant d'énormes fonds pour la recherche et le développement aussi bien pour les universités et les institutions gouvernementales que pour le secteur privé de l'industrie pharmaceutique. L'accélération des innovations issues de l'entre-deux-guerres est en grande partie due à des programmes de recherche et développement dont le gouvernement est le sponsor. Les Etats-Unis sont en effet les meneurs dans ce domaine à cette période, avec comme grands succès la pénicilline et le programme anti-malaria notamment. Cependant la guerre n'a pas changé la croyance selon laquelle de nouvelles molécules pharmaceutiques peuvent être découvertes par le criblage (*screening*) et la modification chimique. C'est particulièrement vrai concernant les antibiotiques : le mode d'action de la pénicilline n'est compris que 20 ans après qu'elle soit rendue largement disponible. Les industries pharmaceutiques continuent donc à tester autant de micro-organismes qu'elles le peuvent en aussi peu de temps que possible. C'est à partir de l'après-guerre que les entreprises de l'industrie pharmaceutique découvrent également que le marketing plutôt que la recherche en elle-même est un facteur clé de succès commercial, ce qui est une des critiques qui sera examinée ultérieurement. Trois autres domaines thérapeutiques fleurissent dans la période de l'après-guerre. Il est d'abord question des préparations psychoactives avec notamment la Chlorpromazine utilisée chez les patients psychotiques. Cela est suivi par des substances pour traiter des conditions moins spécifiques, comme le changement d'humeur ou la dépression : les benzodiazépines, le Librium et le Valium fournis par les laboratoires Hoffmann-Roche dans les années 1950 et 1960, représentent d'immenses succès commerciaux, le Valium étant le médicament le plus rentable pour une entreprise jusqu'alors. Au-delà de ce succès commercial, ces médicaments font redéfinir le concept de classe thérapeutique, qui se basait auparavant essentiellement sur les maladies infectieuses. La troisième aire thérapeutique qui se développe aussi largement après la guerre est l'aire des maladies cardiovasculaires. En effet, après le déclin des maladies infectieuses, qui ne sont plus les meurtrières d'antan depuis le développement des antibiotiques, les maladies cardiovasculaires apparaissent comme les nouvelles maladies mortelles contre lesquelles lutter ; les  $\beta$ -bloquants sont

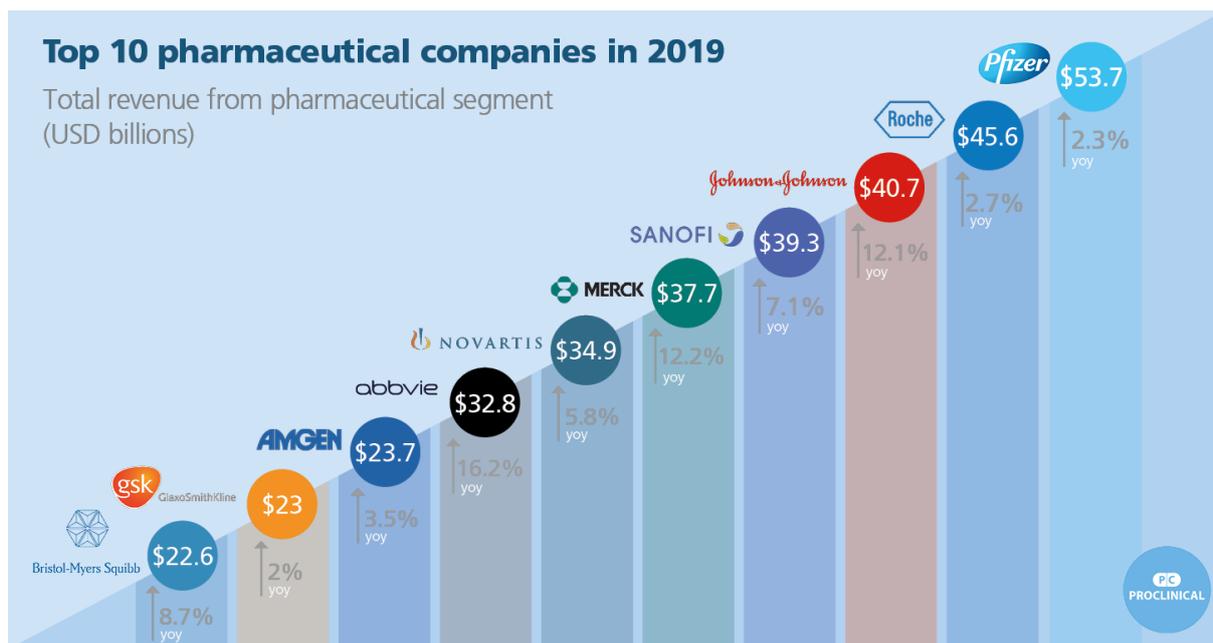
introduits dans les années 1960. Enfin, les stéroïdes sont étudiés et la cortisone et l'un des grands succès de l'après-guerre, utilisé comme agent anti-inflammatoire, notamment dans l'arthrite rhumatoïde. Les pilules contraceptives sont une autre préparation stéroïdienne issue des années 1950 dont il est facile d'imaginer le succès.

A partir des années 1950, les patients ne sont plus exposés de la même manière aux médicaments qu'auparavant. La consultation et la prescription médicales prennent progressivement plus d'importance que les anciens canaux que sont le pharmacien, la publicité, et le bouche à oreille. L'industrie pharmaceutique dirige alors ses organes de communication et de marketing vers la profession médicale, et le budget qui leur est consacré prend de plus en plus le pas sur celui consacré à la recherche et au développement. L'autre tendance qui voit le jour à partir des années 1950 est la volonté de développer des composés qui soient moléculairement distincts mais avec la même indication thérapeutique : les médicaments dits d'imitation, les *mee-too drugs*. L'intérêt commercial de cette stratégie est que ces molécules peuvent être brevetées. L'industrie pharmaceutique connaît après la guerre un grand changement structural, lié à une croissance impressionnante aussi bien des ventes que du nombre de nouveaux médicaments. Traditionnellement constituée d'une myriade de petites et moyennes entreprises, l'industrie pharmaceutique voit après la guerre l'avènement de la domination de ce secteur par une poignée d'entreprises multinationales, les géants de ce qu'on appellera bientôt le *Big Pharma*.

## II. L'Industrie Pharmaceutique de nos jours

### 1. Faits et chiffres

L'industrie pharmaceutique occupe une place importante dans l'économie mondiale. En 2018, les revenus du marché pharmaceutique mondial s'élevaient à 1204,8 milliards de dollars [12] (www.statista.com, 2019). En s'intéressant exclusivement à leur division purement pharmaceutique, on obtient ci-après (**Figure 2**) le classement des 10 entreprises cotées en bourse ayant les plus hauts revenus. Si l'absence d'une entreprise comme Bayer dans ce classement peut être remarquée, cela s'explique par le fait que sa division pharmaceutique ne représente qu'une fraction de ses revenus totaux. Il est surtout intéressant de constater que l'industrie pharmaceutique est menée par un petit nombre de multinationales, dont les dividendes reposent en grande partie sur un nombre restreint de molécules, leurs fameux *blockbusters* ; ce terme définit les produits pharmaceutiques générant un très important chiffre d'affaires, généralement plus d'un milliard de dollars.



**Figure 2. Classement des entreprises de l'industrie pharmaceutique cotées en bourse en 2018, sur la base des revenus de leur division pharmaceutique (revenus en milliards de dollars) – Données : Market Research Reports [13] ; mise en forme graphique : ProClinical [14]**

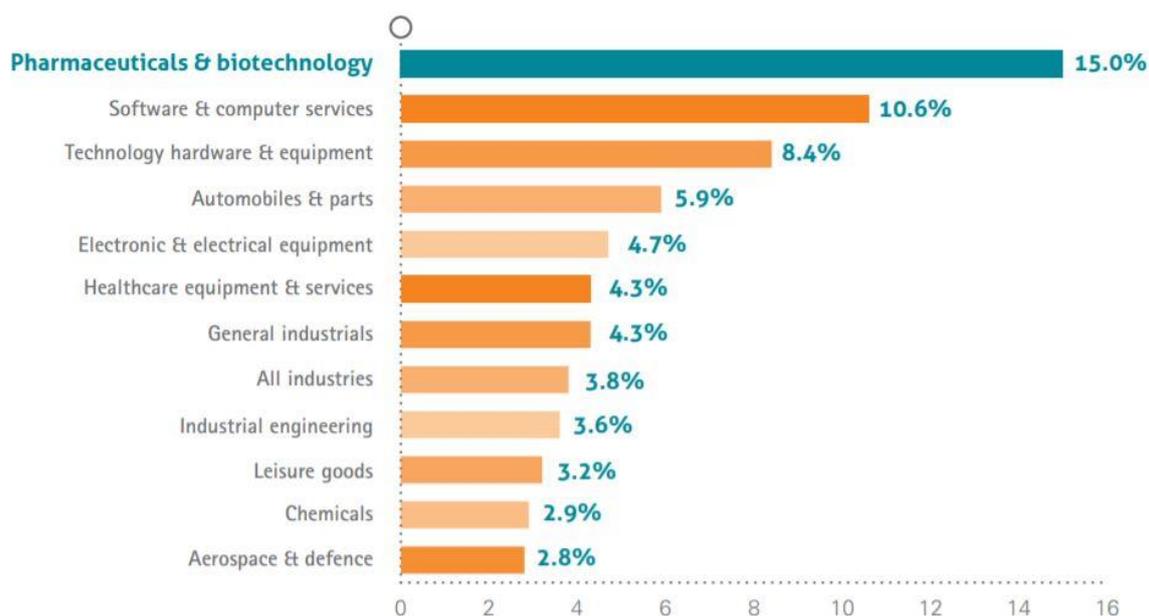
Concernant la distribution géographique de ces ventes [15] (Market Research Reports, 2019), il est estimé qu'en 2023 l'Amérique du Nord représentera 45,33% du

marché pharmaceutique mondial, la région Asie-Pacifique 24,07%, l'Europe 20,24%, l'Amérique Latine 7,53% et la région Afrique-Moyen-Orient 2,96%. La croissance de l'industrie pharmaceutique sera notamment alimentée par une population mondiale croissante et vieillissante. Selon les estimations des Nations Unies, l'humanité comptera environ 9,3 milliards de personnes en 2050, dont 21% d'entre elles qui seront âgées de plus de 60 ans, ces personnes représentant une part très importante du marché pharmaceutique.

L'objectif affiché de l'industrie pharmaceutique est de convertir les résultats issus de la recherche fondamentale en traitements innovants qui soient largement accessibles aux patients à travers le monde. Déjà, cette industrie a contribué à des améliorations significatives en matière de santé humaine depuis son avènement au tournant du XX<sup>e</sup> siècle. Par exemple les Européens, qui ont particulièrement bénéficié de cette industrie, ont aujourd'hui gagné jusqu'à 30 années d'espérance de vie par rapport à leurs homologues du siècle précédent. L'industrie pharmaceutique ne contribue pas seulement à augmenter cette espérance de vie, mais elle permet également d'avoir une meilleure qualité de vie. De fait, cette industrie a d'ores et déjà amélioré considérablement la vie des patients. Les vaccins par exemple se sont révélés être l'une des technologies de prévention les plus efficaces pour combattre les maladies infectieuses, menant parfois jusqu'à l'éradication de maladies, et ont permis de sauver la vie de millions d'enfants à travers le monde. Si l'industrie pharmaceutique a permis autant d'avancées, c'est parce que cette industrie a reconnu très tôt l'intérêt de la recherche et du développement (R&D) et de l'innovation dans ce secteur, tant d'un point de vue commercial que du point de vue de la santé publique.

## 2. Recherche & Développement (R&D)

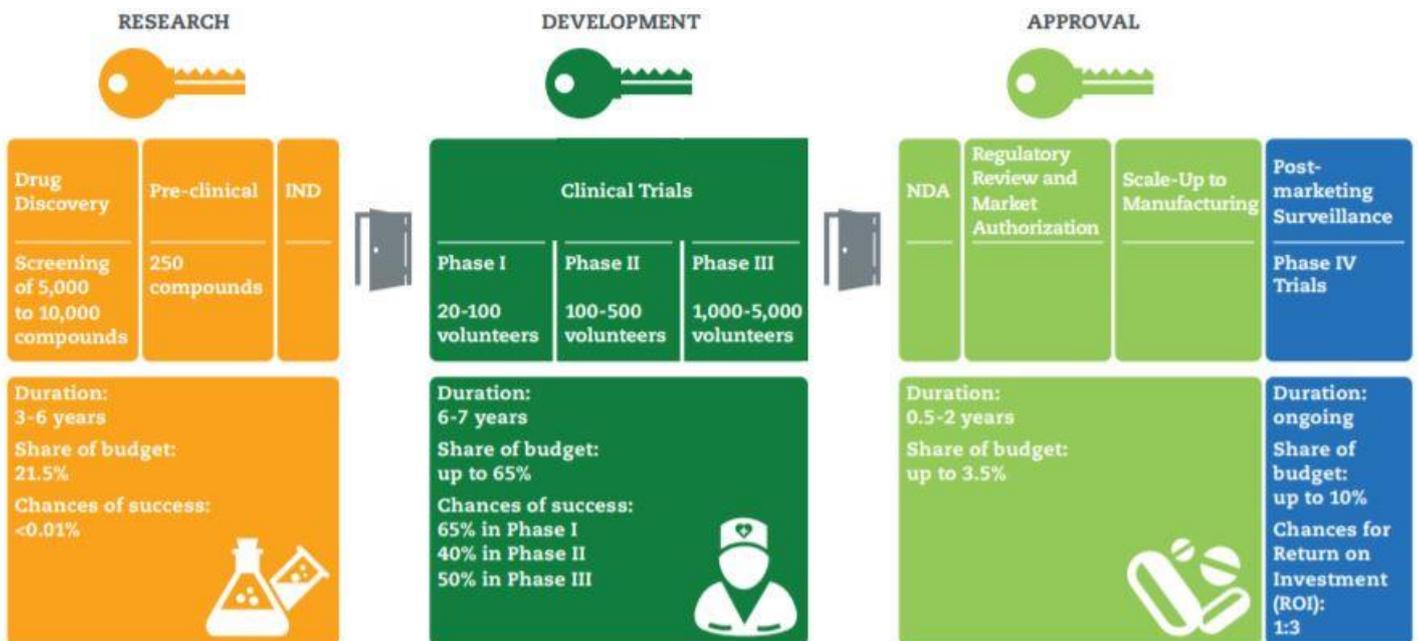
L'industrie pharmaceutique est sûrement l'une des industries les plus tournées vers la recherche. Comme le montre le graphique ci-après (**Figure 3**), cette implication dans la R&D est particulièrement visible si l'on compare l'industrie pharmaceutique à d'autres secteurs d'activités.



**Figure 3. Classement des secteurs industriels selon l'intensité de la R&D qu'ils déploient (les dépenses en R&D par rapport aux ventes nettes, en %)**  
– Source : The European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations [16]

Malgré des conditions réglementaires particulières et un domaine d'activités qui représente un véritable challenge, l'industrie pharmaceutique réalise des investissements qui sont considérablement plus risqués que ceux que peuvent entreprendre la plupart des secteurs de haute technologie. Le secteur privé produit presque la totalité des médicaments et des vaccins qui sont sur le marché. Il est bon de rappeler que le processus de R&D dans le domaine pharmaceutique est long, coûteux, et risqué. Tout d'abord une entreprise pharmaceutique qui investit dans la recherche d'un nouveau médicament, d'un nouveau vaccin, passe d'abord au crible une multitude de composés chimiques ou biologiques qui semblent présenter le potentiel de traiter une nouvelle pathologie ou d'améliorer le traitement de pathologies spécifiques ; par « nouvelle pathologie », il faut comprendre une pathologie pour laquelle aucune thérapie n'existe encore, une pathologie dont la découverte scientifique et le diagnostic sont récents. La R&D en tant que telle commence lorsque les chercheurs identifient un composé qui semble particulièrement prometteur, ce qui nécessite en général entre 5000 et 10000 composés « testés » (on parle de *screening*). Les chercheurs testent ensuite de manière approfondie ce composé pour s'assurer de son efficacité et de sa sécurité, un processus qui prend entre 10 et 15 ans [17] (PhRMA). Pour illustrer ceci, en 2015, 56 nouveaux médicaments ont été

lancés [18] (Evaluate Pharma), pour 7000 composés qui étaient alors à différentes étapes de développement [19] (PhRMA). La différence entre ces chiffres laisse imaginer les nombreux obstacles à surmonter avant que des composés puissent être développés et transformés en médicaments efficaces et sûrs. De nos jours, le coût pour développer un médicament qui finisse sur le marché peut excéder 2,5 milliards de dollars, alors que dans les années 1970 cela correspondait à un coût d'environ 180 millions de dollars [20] (DiMasi, J. A., et al.). Cette forte hausse reflète les nombreux défis économiques, techniques et réglementaires auxquels doivent faire face les *pipelines* (filiales de R&D) de l'industrie pharmaceutique actuellement. Par ailleurs, les entreprises pharmaceutiques souffrent souvent de pertes sur leurs investissements en R&D, ou en d'autres termes des investissements qui ne se matérialisent pas par la mise sur le marché d'un médicament, car la R&D de cette industrie connaît de forts taux d'échec. Un composé de phase précoce (*early phase*) peut sembler prometteur, mais seuls les essais précliniques et cliniques pourront démontrer son efficacité, sa qualité et sa sécurité. Les pertes sont d'autant plus importantes que l'échec survient dans des phases avancées de la recherche. Le processus de R&D en industrie pharmaceutique s'organise en plusieurs étapes successives, représentées par le schéma ci-après (**Figure 4**).

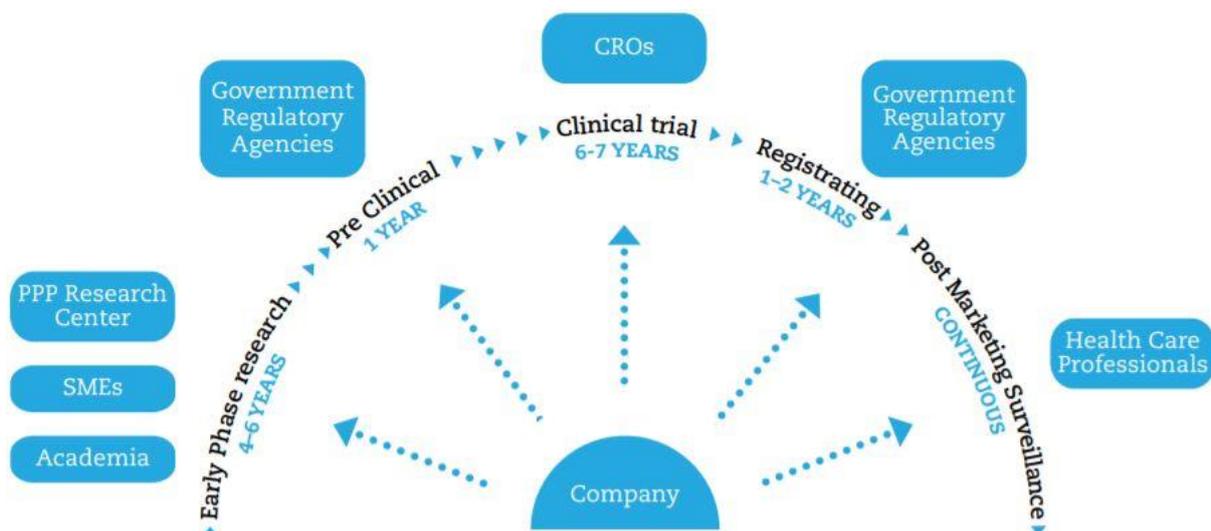


IND : Investigational New Drug ; NDA : New Drug Application

**Figure 4. Processus de R&D en industrie pharmaceutique** – Source : IFPMA, 2017 [21]

On remarque sur le schéma précédent (**Figure 4**) toute la complexité de mener la R&D d'un nouveau médicament de la découverte du composé en lui-même jusqu'à son autorisation de mise sur le marché. Par ailleurs le travail du laboratoire pharmaceutique ne s'arrête pas là puisqu'il doit continuer de surveiller son médicament après sa mise sur le marché : c'est la pharmacovigilance, avec notamment les essais cliniques de phase IV.

Le risque d'arrêt des projets a une autre conséquence sur l'organisation de ces entreprises. En effet, pour optimiser les chances d'aboutir à un retour sur investissement, les entreprises pharmaceutiques doivent mener une recherche sur plusieurs molécules en même temps. Les ré-allocations ou ajustements des ressources doivent donc être rapides en cas d'arrêt d'un projet, c'est pourquoi ces entreprises développent dans la plupart des cas une stratégie de sous-traitance en faisant appel à des sociétés de recherche sous contrats, les CRO (Contract Research Organization). Les laboratoires pharmaceutiques doivent donc collaborer avec tout un ensemble d'interlocuteurs et d'organisations diverses, comme on peut le voir dans le schéma ci-dessous (**Figure 5**).



SMEs : Subject Matter Experts ; PPP : public-private partnerships ; CROs : Clinical Research Organizations.

**Figure 5. Représentation des différents acteurs avec lesquels l'industrie pharmaceutique est amenée à interagir tout au long du processus de R&D – Source : IFPMA, 2017 [21]**

Non seulement l'industrie pharmaceutique doit composer avec un processus de R&D long, coûteux et risqué, et des interactions avec de multiples acteurs privés ou publics, mais elle doit aussi adapter sa stratégie selon le contexte économique de son temps. Les entreprises pharmaceutiques ont donc essayé dès leurs origines d'adapter leur stratégie économique à ce marché particulier qu'est le marché de la santé humaine.

### 3. Evolution des stratégies économiques

Dans cette partie, il ne s'agit pas de rendre compte de toutes les stratégies économiques historiques de l'industrie pharmaceutique, dont certaines ont déjà été brièvement abordées dans le premier point de cette première partie, mais il s'agit plutôt de parler des tendances qui ont animé ce secteur les deux dernières décennies [22] (Gautam, A., et al.), et celles qui l'animeront probablement dans le futur [23] (KPMG).

Entre 1995 et 2005, il y a une explosion de fusions et acquisitions, celles-ci étant justifiées par des économies d'échelle, des portefeuilles diversifiés, comme un antidote à l'expiration des brevets et pour surmonter le déclin de la productivité de la R&D : les anglophones appellent cette tendance *bigger is better*. Voici quelques exemples des grandes fusions et acquisitions qui ont lieu pendant cette période : Astra et Zeneca, Pfizer et Warner Lambert, Sanofi et Aventis, Glaxo et SmithKline, et encore Pfizer et Pharmacia. Avec ces fusions et acquisitions, les laboratoires pharmaceutiques se retrouvent avec diverses unités de recherche, et ils concentrent les moyens techniques, humains et financiers dans ces pôles de recherche, dans l'idée que cette concentration des moyens permette d'apporter des solutions à des challenges scientifiques. Par ailleurs, la période 1995-2005 est la période du *blockbuster*. Certaines fusions et acquisitions sont même essentiellement entreprises pour une seule molécule, comme c'est le cas du Lipitor pour Pfizer-Warner Lambert et du Celebrex dans le cas de Pfizer-Pharmacia. La plupart des médicaments les plus vendus par alors sont des petites molécules de soins primaires, celles-ci correspondant à environ 80% des revenus de l'industrie pharmaceutique sur cette période. Enfin, d'un point de vue géographique, l'intérêt est surtout porté à l'Amérique

du Nord et à l'Europe, avec généralement moins de 20% de revenus assurés par les marchés émergents pour ces entreprises.

La décennie suivante, de 2005 à 2015, voit intervenir de nombreux changements. D'abord, les géants de l'industrie pharmaceutiques qui se sont constitués à la suite de toutes ces fusions et acquisitions se désinvestissent de leurs activités non centrales pour se focaliser sur leurs aires de force, ce qui se traduit par la cession de certaines de leurs divisions à d'autres entreprises. Même si des fusions et acquisitions ont encore lieu, elles sont réalisées dans un objectif plutôt stratégique, à savoir développer des activités complémentaires, ou de manière plus pragmatique, pour des raisons financières. Progressivement sur cette période, les laboratoires pharmaceutiques se déplacent vers un modèle plus ouvert et plus collaboratif. Ils conservent quelques-unes de leurs grandes unités de recherche, mais la tendance n'est plus à concentrer tous leurs moyens dans ces unités ; ils cherchent plutôt à investir dans des *hotspots*, des zones névralgiques de recherche et de biosciences, des grappes industrielles d'innovation comme Boston, San Francisco, San Diego, Londres, Cambridge, Shanghai... Cela permet aux scientifiques de l'industrie pharmaceutique de travailler en étroite collaboration avec des chercheurs et cliniciens externes, dans le but de développer la *pipeline* (filière de recherche) de leur laboratoire. Les grandes unités de recherche conservées par les laboratoires, de leur côté, font appel de manière croissante à des CROs (Contract Research Organizations) et des CMOs (Contract Manufacturing Organizations) pour des alliances stratégiques de découverte de nouveaux médicaments. L'industrie pharmaceutique adopte donc progressivement entre 2005 à 2015 un modèle plus collaboratif, avec des liens qui se créent avec les institutions académiques, d'autres acteurs du secteur privé, et des *biotechs* (entreprises innovantes de biotechnologies). Concernant le développement des médicaments en lui-même, l'industrie pharmaceutique change également d'orientation puisqu'elle se concentre alors sur les médicaments de spécialités et les produits biologiques qui ciblent des besoins non satisfaits. Cela s'explique notamment par une meilleure compréhension de la biologie qui sous-tend les pathologies dont il est question, des innovations technologiques et scientifiques, de meilleurs outils de diagnostic permettant des traitements plus personnalisés, ainsi qu'un cadre réglementaire, des délais, une tarification et un remboursement plus favorables pour

de tels médicaments. Les laboratoires pharmaceutiques poursuivent cet objectif de diversification par de nouvelles fusions et acquisitions, par exemple Roche-Genentech ou AstraZeneca-MedImmune. Leurs efforts portent leurs fruits puisqu'en 2015, la plupart des entreprises pharmaceutiques ont un portfolio et des *pipelines* de développement plus équilibrés entre soins primaires et soins de spécialité, et entre petites molécules et molécules plus complexes. D'un point de vue géographique, l'industrie pharmaceutique développe son accès aux marchés émergents et notamment avec la région Asie-Pacifique, avec 25% des revenus de cette industrie provenant de ces marchés émergents (notamment la Chine, le Brésil, la Russie).

Dans le rapport *Pharma 2030: From evolution to revolution* [23] (KPMG), trois structures sont identifiées, qui façonnent déjà ou sont susceptibles de façonner l'industrie pharmaceutique de demain. Tout d'abord, il est question des entreprises pharmaceutiques qui développent un portfolio actif : constamment à la recherche de nouvelles formes de thérapies, elles réévaluent et réajustent en permanence la gamme de produits qu'elles proposent pour correspondre au mieux aux besoins non satisfaits du marché. La gestion active du cycle de vie des produits pharmaceutiques devient de plus en plus critique, puisque le nombre des médicaments au statut de *blockbuster* protégés par des brevets ne cesse de diminuer. Si l'on pousse ce modèle de structure à son maximum, cela pourrait donner des organisations modulaires capables d'acquérir et de céder des parts de leurs portefeuilles dans un mode « *Plug-and-Play* », des entreprises agiles et flexibles capables de prendre avantage de toute opportunité. Dans un second temps et de manière plus hypothétique, il est probable que de nouveaux acteurs entrent en jeu, avec l'essor du *Big Data* et de l'intelligence artificielle. Il est alors possible d'imaginer que par la création d'une plateforme unique dédiée à la santé, la santé en elle-même ne soit plus qu'une aire de consommation. L'entreprise qui gèrerait une telle plateforme proposerait au patient tout ce dont il a besoin en matière de santé : de conseils en nutrition et sur son style de vie, à un suivi de ses constantes physiologiques en temps réel par des dispositifs implantables, en passant par un accès direct à des réseaux de médecins, de spécialistes, à des médicaments et à des dispositifs médicaux. L'industrie pharmaceutique risquerait de ne devenir que le fournisseur d'une telle plateforme. Enfin, la troisième structure correspond au spécialiste de niche. Généralement de dimension modeste, il se

concentre sur une seule aire thérapeutique, voire sur une seule pathologie. Le spécialiste de niche se préoccupe de l'ensemble du parcours du patient qu'il cible, de la prévention à la guérison. Par exemple, l'entreprise Novo Nordisk est spécialisée dans le traitement du diabète et a pour but d'éradiquer cette pathologie. Une structure aussi spécialisée ne se contente pas de proposer un traitement, elle s'intéresse également aux moyens d'améliorer la qualité de vie des patients qu'elle vise dans son ensemble. Des interactions sont probables entre ces différentes entités, notamment le spécialiste de niche, qui peut devenir une part du portfolio actif d'une plus grande entreprise et/ou collaborer avec une plateforme du *Big Data* pour toucher une population plus large.

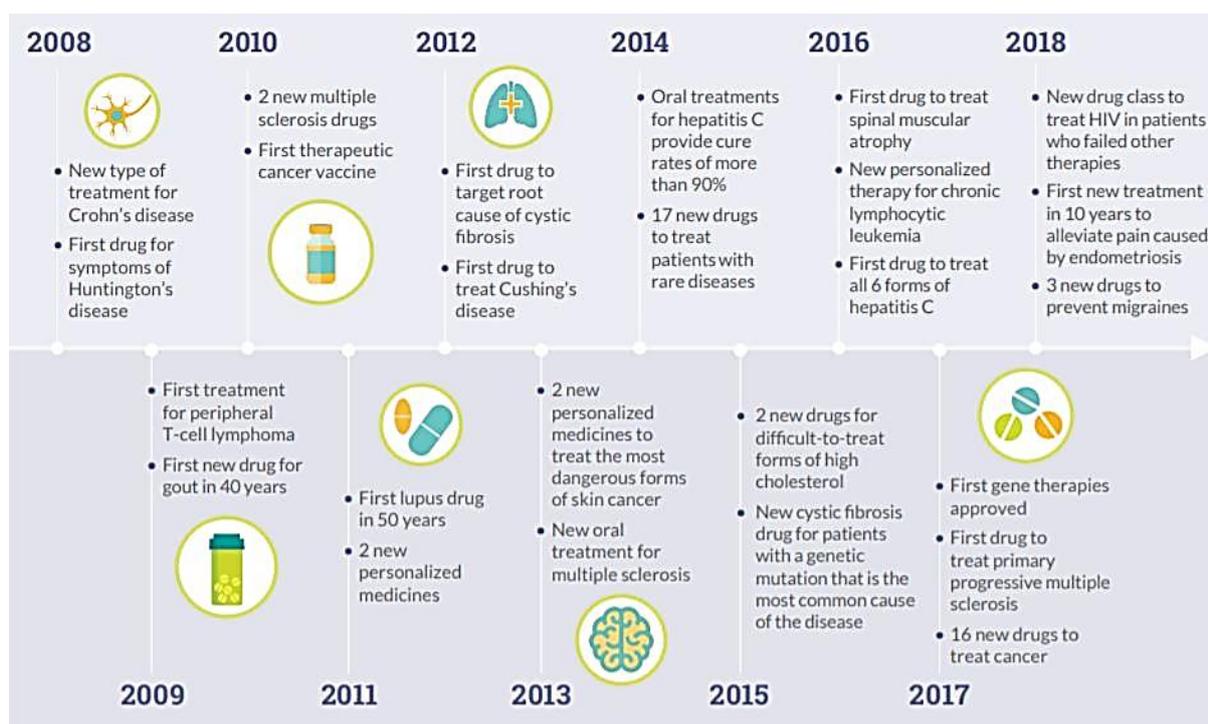
L'objectif de cette première partie était de poser le cadre, le contexte dans lequel évolue et se développe l'industrie pharmaceutique. De la boutique d'apothicaire à l'industrie pharmaceutique, la médecine et la pharmacie se sont peu à peu différenciées et spécialisées, devenant deux disciplines à part entière. Le rôle lui-même du pharmacien a évolué et s'est en quelque sorte scindé en deux approches : le pharmacien de l'industrie pharmaceutique, travaillant à développer et produire de nouveaux médicaments, et le pharmacien d'officine, qui a un rôle de vigilance et de conseil. Au vu de la longue histoire de la pharmacie, l'industrie pharmaceutique en tant qu'entité est relativement jeune, et s'intéresser à son histoire peut permettre de comprendre certains tenants et aboutissants de la remise en question proposée dans la deuxième partie de ce mémoire.

## Deuxième Partie – Une remise en question

### I. Une image ternie

#### 1. Un paradoxe, et la théorie du complot de Big Pharma

De manière indéniable, l'industrie pharmaceutique a contribué et continue de contribuer à l'amélioration de la condition humaine, en proposant des thérapies innovantes ciblant des pathologies auparavant sans traitement, ou en perfectionnant certaines prises en charge pour une meilleure qualité de vie du patient. Le schéma ci-dessous (**Figure 6**), réalisé avec les données de la FDA (*Food and Drug Administration* : autorité de santé aux Etats-Unis) illustre les nombreuses avancées réalisées par l'industrie pharmaceutique au cours de notre décennie.



**Figure 6. Représentation chronologique des avancées thérapeutiques majeures réalisées entre 2008 et 2018 – Source : PhRMA, 2019 [24]**

Pourtant, malgré toutes les améliorations apportées à la prise en charge et à la qualité de vie des patients, malgré toutes les contributions de l'industrie pharmaceutique, celle-ci semble paradoxalement avoir une mauvaise image auprès du grand public. En France, selon une enquête réalisée en 2018 par Ipsos et le Leem

(organisation professionnelle des entreprises du médicament en France) [25], les Français ne sont que 49% à accorder leur confiance aux entreprises du médicament. En 2015, ils étaient 61% à la leur accorder, en 2016 ils étaient 55%, et en 2017 ils étaient 47%. Malgré la légère hausse en 2018, cette enquête semble montrer que la tendance générale est à la baisse. La situation est très variable selon les pays, les autres pays européens semblant avoir une meilleure opinion de ces entreprises. Par ailleurs, il peut être pertinent de s'intéresser également à la situation aux Etats-Unis, qui est sans doute l'un des pays où cette industrie a la plus mauvaise réputation. Selon une enquête de Gallup [26], sondant l'opinion des Américains vis-à-vis des différents secteurs de l'industrie en 2019, l'industrie pharmaceutique apparaît en dernière position, sur 25 secteurs ; 27% des Américains ont une opinion positive de cette industrie, 15% sont neutres, et 58% en ont une opinion négative. Le fait que l'opinion publique vis-à-vis de l'industrie pharmaceutique y soit encore plus polarisée qu'en Europe permettra d'aborder les raisons qui participent à cette opinion négative, avec notamment l'exemple de la croyance en une conspiration autour de cette industrie.

Par conséquent, il semble exister un paradoxe qui oppose d'un côté une industrie dont l'activité est louable dans le sens où elle vise à améliorer la santé humaine et sa prise en charge, et d'un autre côté une opinion publique plutôt méfiante à l'égard de cette industrie. Ce paradoxe peut trouver plusieurs explications dans une déconstruction de la théorie de la *Big Pharma conspiracy*, théorie selon laquelle un complot serait orchestré par les entreprises du médicament. Cette théorie est étudiée dans un essai publié en 2013 dans la revue *Medical Writing de The European Medical Writers Association* [27] (Blaskiewicz, R.). Selon les conspirationnistes adeptes de cette théorie, *Big Pharma* est une entité composée d'entreprises pharmaceutiques, de politiciens, de médecins, d'organisation non gouvernementales (ONG), ayant tous droit à une part du marché très lucratif des médicaments. Il est difficile de comprendre comment les gens en viennent à croire à des théories du complot ; cela représente peut-être pour eux un moyen de se rassurer, et de croire que les désastres comme la maladie ne sont pas aléatoires ni dépourvus de sens. On comprend alors pourquoi certaines personnes peuvent être amenées à croire à cette théorie d'un complot du *Big Pharma*, dans le sens où s'ils sont atteints d'une maladie grave, ou un de leurs proches, ils se sentent souvent impuissants et cherchent un coupable. C'est ici

qu'intervient le *cui bono*, locution latine signifiant « à qui profite-t-il ? ». En d'autres termes, les conspirationnistes avancent l'argument fallacieux que celui à qui profite un malheur est responsable de ce malheur. Dans le cas de l'industrie pharmaceutique, cela recouvre différentes accusations dont la plus commune est celle selon laquelle l'industrie pharmaceutique dispose des traitements pour guérir les maladies, mais qu'elle ne les dispense pas afin que les patients restent sur des thérapies plus chères, plus longtemps, et donc plus profitables pour l'industrie. Certains vont plus loin et l'accusent d'élaborer elle-même des molécules qui rendent la population malade, prétexte pour ensuite vendre des médicaments contre ces maladies. La controverse que connaissent les vaccins est un très bon exemple de la méfiance populaire. Avec l'obligation vaccinale, certains voient dans la vaccination un bon moyen pour le *Big Pharma* de faire des profits. Le véritable problème d'une telle théorie du complot est qu'une fois enracinée, il est difficile de récupérer la confiance des personnes concernées, car elles voient toute forme d'éducation comme une stratégie de conditionnement, de lavage de cerveau, par des gens corrompus par les lobbys de l'industrie pharmaceutique. L'auteur conclut donc en affirmant que les solutions pour lutter contre de telles théories sont l'éducation et la transparence, et ce avant que ne se développent des croyances sans fondement.

## 2. Des scandales sanitaires qui structurent les réglementations

Les nombreux accidents sanitaires auxquels a été sujette l'industrie pharmaceutique dans son histoire sont sûrement un des paramètres qui expliquent le mieux le fait que de telles théories (*Big Pharma conspiracy* évoquée précédemment) soient aussi ancrées dans l'imaginaire populaire.

Pour mettre au point des thérapies nouvelles, il est nécessaire d'effectuer des recherches sur l'être humain. L'expérimentation sur l'être humain se distingue de la simple et dangereuse audace clinique, dans le sens où elle est régie par un plan d'expérimentation, elle suit ce qui est aujourd'hui appelé un protocole. A l'inverse, avant l'apparition de tels procédés, les avancées de la médecine consistaient souvent en des prises de risque inconsidérées, mais pratiquées depuis l'aube de l'humanité, puisque l'on retrouve par exemple des traces de trépanations sur des crânes datant

du Néolithique. Au début du XX<sup>e</sup> siècle, des publications médicales montrent que le consentement et la sécurité des patients sur lesquelles on réalise des expérimentations ne sont pas au centre des préoccupations des chercheurs, et les sanctions judiciaires sont légères lors d'affaires s'y rapportant. Avec le procès de Nuremberg, il apparaît évident que le serment d'Hippocrate en lui-même ne suffit plus à assurer la moralité et la justice des pratiques médicales, notamment en matière d'expérimentation, et que de nouveaux éléments réglementaires sont nécessaires. De manière générale, de nombreuses réglementations encadrant l'industrie pharmaceutique sont nées de vides ou d'insuffisances juridiques qui sont apparus lorsque des accidents sanitaires ont été constatés. Le **Tableau 2** expose des exemples de catastrophes sanitaires et de réglementations résultantes :

Accidents/affaires	Année	Réglementation résultante
Antitoxine antidiphtérique de mauvaise qualité (Etats-Unis)	1902	<i>Biologics Act</i>
Adultérations répétées de médicaments et d'aliments (Etats-Unis)	1906	<i>Food and Drug Act</i> : creation de la <i>Food and Drug Administration</i> (FDA)
BCG Lübeck (Allemagne) : 76 décès par le vaccin BCG contaminé	1930	<i>Richtlinien</i> (Directive pour les thérapeutiques nouvelles et la pratique d'expérimentations scientifiques sur l'homme)
Elixir de sulfanilamide contaminé par l'éthylène glycol (Etats-Unis) : 106 décès	1938	<i>Federal Food, Drug and Cosmetic Act</i>
Stalidon®, pommade anti-furonculose à base d'étain, erreur fabrication (France) : 105 décès	1954	Réforme du <i>Visa nouvelle législation</i>
Thalidomide antinauséeux femme enceinte (Etats-Unis et Europe) : plus de 10000 malformations enfants (type phocomélie)	1960	Directive européenne médicament (1965 : 65/65/CEE) Ordonnance de 1967 (France) : création de l'AMM (autorisation de mise sur le marché)
DES (Distilbène®) : 150 décès et plus de 5700 cancers (Etats-Unis et Europe)	1970	Création de la pharmacovigilance (France : 1973)
Sang contaminé (VIH) et hormone de croissance (Europe)	1980-90	Lois de sécurité sanitaire (France : janvier 1993), création des Agences de Sécurité Sanitaire (France, Europe : AFSSAPS, EFS, EMA), AMM centralisée (Directive Europe 2309/93/CEE)
Accident à Rennes en phase I (France) : une mort cérébrale, cinq hospitalisés,	2016	Ordonnance du 16 juin 2016 modifiant la loi Jardé

**Tableau 2. Tableau présentant différents accidents/affaires sanitaires et leurs réglementations résultantes**

De ces éléments, on peut déduire que la réglementation entourant l'industrie pharmaceutique, l'expérimentation sur l'homme et le développement et la production de médicaments, est souvent postérieure à la survenue d'affaires sanitaires, ce qui contribue sans doute à donner à l'industrie pharmaceutique l'image d'une industrie qui cherche ses limites, voire les outrepassé.

### 3. Des affaires qui érodent la confiance des patients

Les pratiques des entreprises du médicament pour augmenter leurs revenus sont parfois illicites. La plupart des grandes entreprises de l'industrie pharmaceutique se sont déjà laissées aller à des techniques frauduleuses à des fins de ventes. Il est courant qu'une nouvelle affaire pharmaceutique éclate, et les médias s'empressent généralement de relayer l'information, car les scandales qui touchent cette industrie semblent particulièrement révoltants, en cela qu'ils touchent à la santé et à la vie humaines.

Il est notamment question dans les médias des procès et des amendes exorbitantes que les entreprises du médicament doivent régler, allant parfois jusqu'à plusieurs milliards de dollars. De 1991 à 1997 [28] (Almashat, S., et al.), les types de violations les plus couramment commises par l'industrie pharmaceutique sont les suivants (N.B. : données Etats-Unis) :

- La promotion illicite d'un médicament, soit en dehors de ses indications approuvées, soit par des pratiques de marketing trompeuses minimisant les risques d'un traitement.
- Les tentatives illicites pour garder le monopole de produits brevetés après leur supposée expiration ou les ententes pour accroître la part de marché d'un produit.
- Les pots-de-vin versés aux hôpitaux et aux professionnels de santé pour influencer les schémas de prescription en faveur d'un produit en particulier.
- La dissimulation de résultats d'études cliniques sponsorisés par le laboratoire pharmaceutique concerné, ou toute falsification de données ensuite transmises aux autorités de santé.
- Le non-respect des Bonnes Pratiques de Fabrication résultant en des produits altérés ou contaminés.

- Le non-respect de lois et normes gouvernementales en matière d'environnement, notamment en matière de rejets divers.
- La distribution d'un produit non approuvé par les autorités de santé, ou la distribution de manière illégale d'un produit approuvé : par exemple, le défaut de contrôle d'achats suspects de médicaments dangereux, comme les opioïdes.

Il est possible d'observer ci-après (**Tableau 3**) la liste des 20 plus grands jugements et accords en lien avec l'industrie pharmaceutique de 1991 à 2017 ; on remarque que tous sont aux Etats-Unis. La pratique qui semble la plus réprimée est l'association de promotion illicite, de pots-de vin et de dissimulation de données, qui associés ont pour but d'augmenter les ventes d'un médicament malgré des risques avérés et/ou une indication non approuvée. A ce jour, la plus grosse amende s'élève à 3 milliards de dollars, et a été imposée en 2012 au laboratoire GlaxoSmith-Kline (GSK). Ce laboratoire était accusé d'avoir fait la promotion illégale de certains médicaments, de ne pas avoir révélé certaines données relatives à la sécurité de médicaments, et d'avoir fait de fausses déclarations de prix aux autorités. Cependant, il semblerait que cette somme déjà importante soit largement dépassée lors des procès et arrangements en cours dans l'affaire de la crise des opioïdes aux Etats-Unis. Cette crise trouve ses sources à la fin des années 1990, lorsque des compagnies pharmaceutiques rassurent la communauté médicale et le grand public concernant l'utilisation d'opioïdes comme analgésiques, en affirmant que les risques d'addiction seraient minimes. Les professionnels de santé commencent alors à prescrire de manière de plus en plus importante ces substances, avec les conséquences de dépendance que l'on peut imaginer. Il s'agit d'un exemple typique de pratiques marketing abusives, surestimant les bienfaits d'un médicament en passant sous silence les risques de celui-ci. Purdue Pharma, le laboratoire responsable de la production de l'OxyContin, largement impliqué dans cette crise des opioïdes, devrait être amené à payer un montant de 10 à 12 milliards de dollars, selon les informations les plus récentes [29] (NBC News).

Company	Total Penalty (\$ millions)	Year	Violation(s)*	Major Drug Products Involved (if applicable and known)**
GlaxoSmithKline	\$3,000	2012	Unlawful promotion; Kickbacks; Concealing data; Overcharging govt. health programs	Paxil; Wellbutrin; Advair; Lamictal; Zofran; Imitrex; Lotronex; Flovent; Valtrex; Avandia
Pfizer	\$2,300	2009	Unlawful promotion ; Kickbacks	Bextra; Geodon; Zyvox; Lyrica
Johnson & Johnson	\$2,006	2013	Unlawful promotion; Kickbacks; Concealing data	Risperdal; Invega; Natrecor
Abbott	\$1,500	2012	Unlawful promotion; Kickbacks; Concealing data	Depakote
Eli Lilly	\$1,415	2009	Unlawful promotion	Zyprexa
Teva	\$1,200	2015	Monopoly practices	
Merck	\$950	2011	Unlawful promotion	Vioxx
TAP	\$875	2001	Overcharging govt. health programs; Kickbacks	Lupron
Pfizer (Wyeth)	\$785	2016	Overcharging govt. health programs	Protonix
Amgen	\$762	2012	Unlawful promotion; Kickbacks; Overcharging govt. health programs	Aranesp; Enbrel; Neulasta
GlaxoSmithKline	\$750	2010	Poor manufacturing practices	Kytril; Bactroban; Paxil CR; Avandamet
Serono	\$704	2005	Unlawful promotion; Kickbacks; Monopoly practices	Serostim
Merck	\$650	2008	Overcharging govt. health programs; Kickbacks	Zocor; Vioxx; Pepcid
Purdue	\$600	2007	Unlawful promotion	Oxycontin
Allergan	\$600	2010	Unlawful promotion	Botox
AstraZeneca	\$520	2010	Unlawful promotion; Kickbacks	Seroquel
Bristol-Myers Squibb	\$515	2007	Kickbacks; Unlawful promotion; Overcharging govt. health programs	Ablify; Serzone
Schering Plough	\$500	2002	Poor manufacturing practices	
Daiichi Sankyo	\$500	2013	Poor manufacturing practices; Concealing data	Cefaclor; Cefadroxil; Amoxicillin; Amoxicillin/Clavulanate; Sotret; Gabapentin; Ciprofloxacin

**Tableau 3. Tableau présentant les 20 plus sévères jugements et accords trouvés avec l'industrie pharmaceutique liés à des pratiques illicites, de 1991 à 2017**

– Source : Almashat, S., et al. [28]

Toutes ces sanctions judiciaires, qui trouvent largement écho dans les actualités, s'ajoutent à l'histoire déjà mouvementée de l'industrie pharmaceutique et des réglementations résultant de scandales sanitaires. Ensemble, tous ces éléments participent à entourer l'industrie pharmaceutique d'une aura suspecte dont les personnes se méfient, et à donner du grain à moudre aux théories du complot. L'industrie pharmaceutique doit comprendre les critiques qui lui sont adressées, et elle doit se donner les moyens de reconstruire son image autour de valeurs éthiques et de l'intérêt du patient.

## II. Des critiques

### 1. Rétention d'informations

Cette critique repose sur le fait que ce sont les entreprises pharmaceutiques qui sont impliquées de bout en bout dans la recherche clinique et qui disposent des données, dont les profils de sécurité, concernant les médicaments qu'elles développent. Par conséquent, une impression émerge selon laquelle l'industrie pharmaceutique dissimule des données, notamment concernant les risques de leurs médicaments. Comme il est possible de le constater dans le **Tableau 3** ci-avant, cette impression est parfois vérifiée, puisque plusieurs des plus grandes entreprises pharmaceutiques ont déjà été sanctionnées pour dissimulation de données.

Dans un premier temps, concernant les risques des médicaments, il faut rappeler qu'il est impossible de développer de nouveaux médicaments sans qu'ils aient d'effets secondaires, indésirables. En effet, il est peu concevable qu'un médicament soit universellement sans risque pour des millions de personnes, jeunes ou vieilles, hommes ou femmes, de différentes corpulences et de différentes origines ethniques par exemple. Certains aliments eux-mêmes ne sont pas tolérés par l'ensemble de la population, provoquant des allergies, comme celle aux fruits à coques ; il ne peut donc être attendu d'un médicament qu'il soit entièrement sûr pour tous les patients, d'autant plus qu'il est spécifiquement conçu pour agir sur des mécanismes biologiques du corps. Tout un ensemble d'éléments réglementaires est mis en place pour détecter la survenue d'évènements indésirables liés aux médicaments. Les toutes premières phases de l'étude d'une nouvelle molécule sont les phases pré-cliniques, où des données de toxicité, ainsi que de pharmacocinétique et d'efficacité, sont relevées lors de tests sur des sujets non-humains. Si ces tests sont prometteurs, la molécule est ensuite testée chez l'humain, ce qui constitue l'étape des essais cliniques de phase I à III. C'est l'ensemble des données collectées lors des essais pré-cliniques (modèles animaux) et des essais cliniques (sujets humains) qui permettent au médicament d'obtenir ou non son approbation par les autorités de santé, l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Il existe cependant des limitations aux essais cliniques, du fait du cadre très spécifique dans lequel elles se déroulent. Par exemple, les populations étudiées sont restreintes par les critères d'inclusion et d'exclusion définis dans le protocole de l'étude, la durée d'exposition au médicament est limitée à la durée de

l'étude, et surtout le nombre de patients est limité. De ce fait, de nombreuses informations restent inconnues à la fin de l'étude de phase III, au moment où le médicament est mis sur le marché :

- Les effets indésirables peu communs, qui ne sont pas survenus pendant l'étude du fait du nombre limité de patients participant à une étude.
- Les effets indésirables différés qui ne se déclarent qu'au bout d'une certaine durée, après la fin de l'étude.
- L'efficacité et la toxicité chez des patients qui auraient été exclus des essais cliniques de phase I à III (enfants, femmes enceintes, personnes âgées).
- Les effets indésirables liés à une interaction médicamenteuse ou à la présence d'une autre pathologie chez le patient.
- Les effets indésirables qui seraient liés à l'utilisation du médicament pour une autre indication que celle testée et validée lors des essais cliniques. Cela suppose une prescription hors AMM par le médecin ; ceci est légal, mais le médecin engage sa responsabilité et le médicament n'est pas remboursé par l'Assurance Maladie dans ce cas.

Néanmoins, il existe une surveillance post-AMM, après que le produit ait été lancé sur le marché : c'est la pharmacovigilance. Son but est de surveiller toute survenue d'effets indésirables une fois un produit commercialisé. La pharmacovigilance utilise différentes approches pour assurer cette surveillance continue : le signalement spontané, les registres de patients, ou encore le couplage de données entre différentes bases de données de santé. Il existe également des études cliniques de phase IV, qui visent à recueillir des informations complémentaires sur les effets secondaires et la sécurité d'emploi, les risques et bénéfices à long-terme, ou encore l'efficacité du médicament lorsqu'il est utilisé plus largement. Par ailleurs, les entreprises du médicament doivent mettre en place un service de pharmacovigilance, pour assurer le recueil et l'évaluation scientifique des informations relatives à tout évènement indésirable susceptible d'être lié à un de leurs médicaments. Les laboratoires pharmaceutiques doivent signaler aux autorités de santé (l'ANSM en France) tout évènement indésirable lié à leurs produits dont elles ont connaissance. Selon l'ensemble de toutes ces procédures et réglementations, les effets secondaires des médicaments sont donc censés être connus des prescripteurs et des patients.

En dehors des effets indésirables, il faut aussi mentionner le biais de publication, qui peut donner l'impression que les entreprises du médicament ne communiquent que sur les informations qui les intéressent, et dissimulent les autres ; la réalité est un peu plus complexe. Ce biais de publication est lié au fait que les études présentant un résultat statistiquement significatif positif ont plus de chances d'être soumises à des revues scientifiques pour publication et plus de chances d'être publiées que les études présentant des résultats négatifs (ne permettant pas d'affirmer significativement la supériorité d'un traitement par rapport à un autre par exemple). Des études avaient montré que ce biais était surtout lié à l'absence de soumission pour publication des études à résultat non concluant par les responsables de celles-ci, plutôt qu'à un éventuel refus de publication par les revues scientifiques [30] (Easterbrook, P. J., et al.). De plus, il avait été montré une sélectivité importante de la part des laboratoires pharmaceutiques à la soumission pour publication des études qu'ils menaient, selon la direction que prenaient les résultats de telles études. Ce problème a été abordé dans la révision de la Déclaration d'Helsinki en 2008, qui indique [31] (World Medical Association) :

« 35. *Toute recherche impliquant des êtres humains doit être enregistrée dans une banque de données accessible au public avant que ne soit recrutée la première personne impliquée dans la recherche.*

36. [...] *Les chercheurs ont le devoir de mettre à la disposition du public les résultats de leurs recherches impliquant des êtres humains. [...] Les résultats aussi bien négatifs et non concluants que positifs doivent être publiés ou rendus publics par un autre moyen. [...] »*

Cette 6<sup>ème</sup> révision de la Déclaration d'Helsinki formalise ce besoin d'accès aux résultats de toute recherche impliquant des êtres humains. Déjà à la fin des années 1990, des registres ayant pour but de répertorier les essais cliniques voyaient le jour, notamment *ClinicalTrials.gov*, et désormais il est rare qu'une revue scientifique accepte de publier les résultats d'une étude si celle-ci n'est pas enregistrée sur un tel registre.

Les entreprises du médicament sont tenues de signaler tout évènement indésirable relié à l'utilisation de leurs médicaments, et elles ont également un devoir de publication, ou au moins de mise à disposition des résultats de leurs études.

Cependant, au vu du volume de données qui sont entre les mains des entreprises du médicament, que ce soit concernant les effets indésirables de leurs produits ou les résultats de toutes les études qu'elles ont menées, aussi bien concluants que non, il est compréhensible que les patients n'aient pas l'impression que toutes les informations soient mises à leur disposition, malgré les dispositifs existant pour traiter ce problème, et cela est peut-être dû à un manque de communication sur l'accessibilité à ces données.

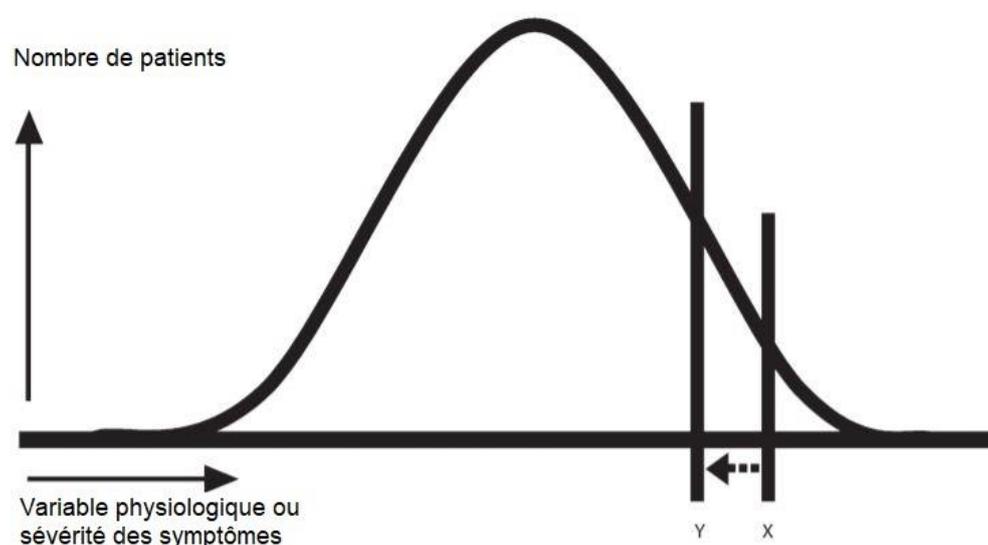
## 2. Pratiques marketing discutables

De nombreux facteurs contribuent à une utilisation inappropriée de médicaments, incluant non seulement un manque d'informations, mais aussi des informations promotionnelles inexactes et trompeuses.

L'industrie pharmaceutique semble ainsi adopter une attitude corruptrice, qui se vérifie notamment dans les pratiques marketing adoptées par les entreprises du médicament, de manière plus ou moins insidieuse. Depuis quelques années, si les ventes globales de l'industrie pharmaceutique ont dépassé les 1000 milliards de dollars annuels [32] (Alves, T. L., et al.), et continuent d'augmenter malgré une productivité de la R&D de ce secteur déclinante, cela est en grande partie dû à la promotion des médicaments, au marketing exercé les laboratoires pharmaceutiques. La promotion de médicaments est définie par l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) [33] comme « *toutes les activités informatives et persuasives entreprises par les fabricants et distributeurs [de médicaments], dont l'effet est d'induire la prescription, l'approvisionnement, l'achat et/ou l'utilisation de produits pharmaceutiques* ». A travers différentes approches marketing, les entreprises du médicament cherchent à maximiser leurs profits, ce qui s'opère souvent au détriment des patients et de la santé publique.

La loi du bénéfice inverse (*inverse benefit law*) explique les raisons pour lesquelles le marketing des produits pharmaceutiques met en péril la sécurité du patient et la santé publique [34] (Brody, H., et al.). Cette loi du bénéfice inverse stipule que le rapport bénéfice/risque chez un patient prenant de nouveaux médicaments tend à

varier inversement à l'intensité du marketing pratiqué pour la vente de ceux-ci. Cette loi est représentée par le graphique suivant (**Figure 7**) :



**Figure 7. Représentation graphique de la loi du bénéfice inverse**  
– Source : Brody, H., et al. [34]

Pour une pathologie donnée, la loi du bénéfice inverse postule que les populations à bas et à haut risques reçoivent différents niveaux de bénéfices et d'effets secondaires en cas de prise d'un médicament (le risque est ici défini selon la sévérité de la pathologie). Les patients ayant la plus grande chance de bénéfices, représentés statistiquement par un nombre peu important de patients à traiter, sont les patients dont les symptômes sont les plus sévères, représentés dans le graphique ci-dessus par l'aire sous la courbe à droite du X ; ce X représente une valeur seuil, à partir de laquelle une thérapie est recommandée pour traiter la condition affectant les patients. En revanche, la chance d'être affecté par un effet indésirable est répartie sur tous les membres de la population. Si les entreprises du médicament se satisfaisaient de faire du marketing sur leurs produits uniquement à destination de patients situés à la droite de ce seuil X, aucun effet délétère sur la santé publique ne surviendrait. Cependant, avec un pourcentage si faible de patients éligibles pour recevoir leurs médicaments, un tel marketing générerait peu de ventes, ce qui n'est pas envisageable dans notre modèle économique actuel. La stratégie marketing qui résulte de cela est de glisser cette valeur seuil vers la gauche, de X vers Y sur la **Figure 7**. La forme de la courbe gaussienne implique qu'un léger décalage vers la gauche de la valeur seuil résultera en une aire sous la courbe beaucoup plus large. Par conséquent, changer légèrement

la valeur seuil de prescription d'un médicament permettra d'atteindre plus de personnes et d'augmenter largement les revenus d'une entreprise du médicament. Cependant, cela a un prix pour la population, notamment parce que plus le nombre de patients exposés à un médicament augmente, plus le nombre d'effets indésirables liés à ce médicament augmente également. De ce fait, des médicaments développés par la R&D de l'industrie pharmaceutique, et considérés après toute la phase d'études comme efficaces et sains, peuvent mettre en péril la santé publique si leur utilisation est étendue au-delà de leur indication approuvée, par le biais des services marketing de cette même industrie.

Les pratiques discutables de l'industrie pharmaceutique reposent sur 6 mécanismes, qui mènent à la loi du bénéfice inverse [34] (Brody, H., et al.) :

- *Réduire les seuils de diagnostic des maladies.* De cette manière, le médicament ne cible plus un nombre restreint de patients à haut risque, mais également de nombreux nouveaux patients à risque limité, pour lesquels le rapport bénéfice/risque est souvent peu avantageux, au vu des effets indésirables potentiels du médicament. Des études montrent que parmi les auteurs de directives de diagnostic clinique pour certaines pathologies, notamment le diabète, des conflits d'intérêts ont plusieurs fois été démontrés, avec des auteurs en relation avec plusieurs entreprises du médicament.
- *Compter sur les marqueurs de substitution.* Le but est de faire accepter aux prescripteurs l'idée que des marqueurs cliniques en eux-mêmes soient la cible d'une thérapie, par exemple, le fait de traiter l'hypertension artérielle en elle-même, qui ne représente pour le patient qu'un marqueur clinique, contrairement à l'infarctus du myocarde, l'accident vasculaire cérébral ou la mort. Cela permet par ailleurs d'utiliser le premier mécanisme et de déplacer la valeur seuil de diagnostic.
- *Exagérer les allégations de sécurité.* Par exemple, les médicaments d'une classe thérapeutique en particulier sont peu prescrits car ils présentent des risques bien connus ; arrive alors un nouveau médicament, dont il est dit qu'il présente significativement moins de risques que ces prédécesseurs. Les médecins se mettent alors à prescrire beaucoup plus librement ce médicament à leurs patients, mêmes ceux ne présentant que des symptômes modérés et dont la condition ne justifiait pas jusqu'alors l'utilisation d'un tel traitement.

- *Exagérer les allégations d'efficacité.* Ce mécanisme fonctionne en général de concert avec le précédent. Pour vendre un médicament massivement et en faire le traitement de première intention lors de la prescription, un marketing agressif en vante les mérites par rapport aux autres traitements existants, et en minimise les risques.
- *"Créer" de nouvelles maladies.* Il est question de médicaliser un symptôme par exemple, ou une condition particulière comme la phobie sociale, ou le trouble du déficit d'attention avec hyperactivité (TDAH). En médicalisant une condition pré-pathologique, il est également possible de décaler le seuil de prescription pour atteindre une plus grande aire sous la courbe (**Figure 7**).
- *Encourager des utilisations hors AMM, non approuvées.* C'est le mécanisme pour lequel les entreprises du médicament sont le plus souvent sanctionnées pénalement, car il est illégal de promouvoir un médicament pour une indication pour laquelle il n'a pas été approuvé. Malgré tout, c'est un mécanisme qui a souvent été utilisé par les entreprises du médicament, car il permet d'atteindre beaucoup plus de personnes et d'augmenter considérablement les ventes.

Ces mécanismes s'articulent autour de différentes pratiques marketing. En dehors de la publicité directe au consommateur (le patient) qui n'est autorisée qu'aux Etats-Unis et en Nouvelle-Zélande, le marketing des médicaments s'oriente surtout autour des prescripteurs, les médecins. Il s'appuie notamment sur les leaders d'opinion, les KOL (*Key Opinion Leaders*), des médecins reconnus au sein de leur spécialité, qui agissent comme des consultants et des conférenciers, vantant le mérite de tel ou tel médicament. Ces KOL exercent leur influence par le biais de publications de recherche, de présentations, d'apparitions dans les médias, de contributions à des comités de rédaction ou à des sociétés professionnelles. Il peut même leur être fait appel pour du *ghostwriting*, c'est-à-dire publier à leur nom des documents ou articles rédigés par l'industrie. On peut également noter des pratiques promotionnelles plus indirectes, comme par exemple les études cliniques de phase IV dont l'objectif principal affiché est d'effectuer un suivi de l'efficacité et de la sécurité d'un médicament, alors que l'objectif recherché peut être d'amener les médecins à commencer à prescrire ce médicament.

Cet environnement promotionnel des médicaments incite à la suspicion, et souvent à juste titre. Il en résulte une impression que les médicaments traitent les symptômes et non la cause de la maladie, que des médicaments sont prescrits alors qu'il n'en ait nul besoin, que finalement l'industrie pharmaceutique cherche donc à vendre des médicaments et non à soigner des maladies, et de fil en aiguille que sa volonté de profits est supérieure à l'intérêt et à la sécurité des patients. Dans une logique capitaliste de maximisation des profits, les pratiques marketing de l'industrie pharmaceutique sont souvent discutables, et peuvent être nocives à la santé publique. Quelques exceptions subsistent, comme les campagnes de sensibilisation ; même si elles sont souvent initiées à des fins promotionnelles par les entreprises du médicament, elles amènent les patients à s'informer et les replacent au centre du système de santé. Par ailleurs les pratiques marketing de cette industrie se justifient par le besoin d'obtenir un retour sur investissement satisfaisant vis-à-vis des coûts et risques élevés de la recherche pharmaceutique, et vis-à-vis de la durée limitée d'exclusivité de ventes d'un nouveau médicament, liée aux brevets. Avant même la mise sur le marché d'un nouveau médicament, des biais semblent exister autour de cette recherche et des essais cliniques.

### 3. Recherche Clinique biaisée

Dans un essai très critique vis-à-vis de la recherche clinique intitulé *Why Most Clinical Research Is Not Useful* [35] (Ioannidis J.P.A), J.P.A. Ioannidis définit une « recherche clinique utile » comme une recherche qui mène à un changement favorable dans la prise de décision concernant la prise en charge d'une pathologie, que ce soit par la mise en évidence d'un meilleur rapport bénéfice/risque pour le patient, ou d'un avantage économique en matière de coûts pour les systèmes de santé. Selon lui, 7 critères permettent d'évaluer la qualité d'essais cliniques, qui consistent à répondre aux questions suivantes :

- *Basée sur un problème* : est-ce que la recherche recoupe un problème de santé suffisamment important (tant en matière de prévalence que de sévérité) pour être étudié ?
- *Placement dans le contexte et gain d'informations* : est-ce que les résultats d'études précédentes ont été systématiquement évalués afin de déterminer s'il y a

un réel besoin d'une nouvelle étude ? Est-ce que cette recherche permettra un réel gain d'informations ?

- *Pragmatisme* : est-ce que la recherche reflète la réalité ? Si ce n'est pas le cas, à quel point est-ce important ou non ?
- *Position centrale du patient* : dans cette recherche, les intérêts du patient prévalent-ils sur les intérêts du sponsor de l'étude, de l'investigateur et des médecins ?
- *Rationalisation des coûts* : est-ce que les investissements dans la recherche seront justifiés par les apports de celle-ci ?
- *Faisabilité* : est-ce que cette recherche est réalisable ?
- *Transparence (confiance)* : est-ce que la méthode, les données et les analyses sont vérifiables et non biaisées ?

De son analyse, J.P.A. Ioannidis conclut que mise à part la faisabilité, peu d'études de recherche clinique répondent à ces critères ; il ajoute que les études qui répondent à l'ensemble de ces critères sont rares, même au sein des revues scientifiques les plus sélectives à la publication.

De fait, si la plupart de ces critères semblent ne pas être respectés dans la plupart des études cliniques, cela est supposé dû à des biais introduits volontairement dans la conduite de celles-ci [36] (Lexchin, J.). Le fait que les entreprises pharmaceutiques financent la plus grande partie de la recherche clinique et au vu de la criticité des résultats de ces essais pour cette industrie, il est aisé de comprendre l'immense pression financière qui existe derrière la nécessité que les résultats de ces essais soient favorables pour le produit étudié, pour permettre sa commercialisation. De cette nécessité peuvent donc découler des biais, comme par exemple le fait de choisir des doses, des intervalles de doses, ou des comparateurs inappropriés. En choisissant d'administrer de faibles doses du comparateur, il est possible de montrer que celui-ci est moins efficace que le nouveau produit testé, ou en choisissant d'administrer de fortes doses du comparateur, il est possible de montrer que le nouveau produit testé présente moins d'effets indésirables. Agir ainsi viole cependant le principe de l'équilibre clinique (*equipoise*), principe selon lequel il n'est éthique de recruter des patients dans un essai clinique que dans le cas où il existe une incertitude substantielle par rapport au traitement qui sera le plus bénéfique au patient. Un autre biais a été mis à jour selon lequel des données transmises aux autorités de santé sont

ensuite réinterprétées de manière plus positive lors de la publication des résultats. Il se peut également qu'une discordance existe entre les résultats d'une étude clinique et les conclusions apportées par l'auteur, celui-ci donnant une interprétation positive biaisée de résultats qui semblent pourtant non concluants. Entre autres, la recherche clinique peut également être la victime de conflits d'intérêts et d'un biais de publication, mais ces deux aspects ont déjà été abordés dans les parties précédentes et ne seront pas détaillés ici.

Dans un article non publié [37], Alan Maynard écrit :

*« La théorie économique prédit que les entreprises investiront dans la corruption des données et preuves scientifiques là où les avantages dépassent les coûts. Si la détection est coûteuse pour les organismes de réglementation, on peut s'attendre à ce que cette corruption soit généralisée. L'investissement visant à biaiser ces données, tant cliniques qu'économiques, pour les médicaments sera probablement élaboré et total, couvrant tous les aspects du processus d'évaluation. Cet investissement risque d'être considérable car les discours scientifiques et politiques sont techniques et ésotériques, ce qui rend la détection difficile et coûteuse. »*

Cette affirmation semble se confirmer, comme en témoignent les stratégies marketing agressives pratiquées par les entreprises du médicament, ainsi que les biais introduits dans la réalisation et l'interprétation de la recherche clinique. Toutes ces critiques participent à ternir l'image de l'industrie pharmaceutique. Néanmoins, ces critiques donnent lieu à des recommandations, de nombreuses propositions et solutions sont peu à peu évoquées, et des enjeux se profilent.

### III. Des enjeux pour l'industrie pharmaceutique

#### 1. Des recommandations pour restaurer son image

En se basant sur les éléments vus précédemment, il apparaît clairement que l'industrie pharmaceutique a des actions à mener pour redorer son image. En effet, une bonne réputation peut bénéficier à une entreprise pharmaceutique de bien des façons :

- Augmenter les ventes correspondant à ses différents groupes de patients ;
- Renforcer ses relations avec les entreprises partenaires ;
- Attirer et conserver des personnes talentueuses au sein de l'entreprise ;
- Améliorer ses relations avec les agences réglementaires ;
- Renforcer la loyauté de ses différentes parties prenantes en cas de crise ou de mauvaise publicité ;
- Pouvoir obtenir et fixer des prix supérieurs à ses produits ;
- Avoir de meilleures inclusions de patients dans ses essais cliniques.

Surtout, au-delà des seuls intérêts de l'industrie pharmaceutique, il est essentiel que la confiance des patients envers les systèmes de santé, les médecins et l'industrie elle-même soit préservée. Cette nécessité est très bien illustrée par le principe de la vaccination : si la défiance vis-à-vis de celle-ci est trop importante, un nombre insuffisant de personnes seront vaccinées, ne permettant pas d'offrir de couverture vaccinale suffisante pour prévenir une épidémie. Par exemple, le nombre de cas de rougeole a connu une recrudescence depuis 2017 en France, et a mené le gouvernement à passer un décret élargissant l'obligation vaccinale [38], pour pallier la problématique d'une couverture vaccinale insuffisante.

Différentes mesures sont abordées au sein de la littérature, différentes recommandations qui permettraient de réduire voire de supprimer certaines pratiques et certains biais identifiés précédemment. Concernant les biais des essais cliniques et de leur publication, plusieurs propositions sont avancées [39] (Bauchner, H., et al.), reposant notamment sur l'implication d'investigateurs académiques. D'une part, même si le laboratoire à l'initiative de la recherche peut être impliqué dans l'élaboration du design de l'étude clinique, l'analyse de données ne devrait être effectuée que par des investigateurs académiques, des médecins qui ne seraient pas employés par ce

laboratoire. Deuxièmement, la préparation du manuscrit rapportant les résultats de l'étude devrait être la responsabilité de ces mêmes investigateurs, notamment les premières ébauches de l'article, qui fixent souvent le contexte et le ton de celui-ci, difficilement modifiables par la suite. Dans le cas où une personne travaillant pour le laboratoire apporterait son assistance à l'élaboration de ce manuscrit, son identité ainsi que son rôle et ses contributions devraient être reportés en détail. Troisièmement, les données issues d'essais cliniques pourraient être rendues accessibles à des investigateurs qualifiés pour que ceux-ci analysent d'importantes questions inhérentes à ces essais. Ces trois mesures semblent pertinentes, et déjà des décisions sont prises dans leur sens. Des idées plus radicales existent [36] (Lexchin, J.), notamment celle d'une séparation totale des chercheurs de l'industrie du processus de commercialisation, qui impliquerait un isolement de l'industrie par rapport à la gestion des données d'essais cliniques. L'auteur imagine alors une autorité réglementaire qui organiserait et gèrerait les essais cliniques et toutes les données en résultant, avec des financements provenant de taxes imposées à l'industrie pharmaceutique par exemple. Alors que les entreprises continueraient de développer leurs produits et d'en réaliser le marketing, elles seraient néanmoins coupées des processus de génération et d'interprétation des données cliniques se rapportant aux essais cliniques. D'autres articles affirment également qu'il n'appartient pas à l'industrie pharmaceutique seule d'améliorer la pratique de la recherche clinique, et que c'est un défi collectif que doivent relever l'industrie, les institutions, les organes de financement, les revues scientifiques, et de nombreuses autres parties prenantes dont les patients et le grand public en général [35] (Ioannidis J.P.A).

D'autres encore évoquent l'idée d'une forme de certification, d'accréditation ou de notation, qui permettrait d'améliorer et de démontrer la qualité des services de l'industrie pharmaceutique [40] (Miller, J.). Ce genre de programmes ont généralement trois fonctions : établir et communiquer des normes, des standards, évaluer les entreprises en fonction de ces normes, et signaler aux parties prenantes aussi bien internes qu'externes que ces standards sont mis en place de manière crédible. Un programme d'accréditation éthique pourrait être bénéfique aux entreprises du médicament, dans le sens où promouvoir de bonnes pratiques nuit rarement à une réputation.

Par ailleurs, ce n'est pas seulement la réputation de certaines entreprises en particulier qui est ternie, mais celle de l'ensemble de l'industrie pharmaceutique. Cependant, même si l'idée d'une campagne collective est séduisante, ce n'est pas suffisant [41] (McDonald S.S.) : la campagne *GOBOLDLY* [NDT : « *allons avec audace* »] aux Etats-Unis, lancée par *The Pharmaceutical Research and Manufacturers of America* (PhRMA, groupe professionnel représentant les entreprises du médicament) en 2017 visait à promouvoir l'activité scientifique de découverte de nouveaux traitements par l'industrie pharmaceutique. Cela ne semble cependant pas suffisant, et il paraît nécessaire que les entreprises du médicament agissent à un niveau plus personnel. En effet, de manière générale les gens se montrent plus généreux dans leur évaluation d'une entité spécifique, individuelle, que lorsqu'ils évaluent une abstraction diffuse comme « l'industrie pharmaceutique ».

Dans les recommandations disponibles dans la littérature, la nécessité d'une plus grande transparence est souvent citée, tout comme le fait de redonner au patient sa position centrale, et à la recherche une dimension éthique. Au-delà des mesures proposées à l'échelle collective, de nouvelles visions émergent, et de nouvelles directions sont tracées à l'intérieur même de ces entreprises par des politiques internes de Responsabilité Sociale des Entreprises (RSE), afin de replacer l'éthique au centre de leurs activités.

## 2. Des approches de Responsabilité Sociale des Entreprises (RSE)

*“Because we have the ability to help in so many ways,  
we have a moral imperative to do so”.*

Ce sont les mots de Henry McKinnell, ancien PDG de Pfizer [42] (Nussbaum, A.K.). C'est à la fois la bénédiction et la malédiction de l'industrie pharmaceutique. Celle-ci est en effet différente des autres secteurs d'activités du fait de la nature de ses affaires, c'est-à-dire le développement, la production et la commercialisation de médicaments parfois vitaux. C'est pourquoi l'industrie pharmaceutique est souvent considérée comme ayant une responsabilité éthique particulière auprès du grand public : apporter des médicaments abordables à tous ceux en ayant besoin. La réalité est plus complexe, mais de ce postulat découle l'importance pour une entreprise

pharmaceutique de développer une politique de Responsabilité Sociales des Entreprises (RSE).

La Responsabilité Sociale des Entreprises, parfois aussi appelée Responsabilité Sociétale des Entreprises, regroupent l'ensemble des moyens mis en œuvre par une entreprise dans le but de respecter les principes du développement durable, principes qui s'organisent autour d'enjeux sociaux, économiques, et environnementaux. Il est également question de la gouvernance de l'entreprise, celle-ci constitue souvent le 4<sup>ème</sup> principe. D'autres définitions existent, mais de manière générale elles indiquent toutes que cette approche se base initialement sur le volontariat, bien que certains pays aient déjà légiféré sur la RSE. En France, il est obligatoire de publier annuellement un rapport RSE pour les entreprises cotées en bourse, avec un chiffre d'affaires supérieur à 100 millions d'euros ou une masse salariale supérieure à 500 employés.

Les entreprises pharmaceutiques ont tout intérêt à développer une démarche de RSE. En effet, une telle démarche a généralement un impact profond et positif sur l'entreprise qui l'entreprend. Une démarche RSE peut aider à :

- Construire une bonne et forte réputation d'entreprise ;
- Contribuer à atteindre les objectifs globaux de l'entreprise ;
- Attirer et garder des salariés motivés, des talents ;
- Réduire les coûts opérationnels ;
- Réduire la surveillance réglementaire ;
- Soutenir des objectifs marketing ;
- Construire un réseau communautaire collaboratif ;
- Renforcer les investissements et les efforts des initiatives sociales actuelles de l'entreprise.

La RSE regroupe pour cela différentes actions, qui n'ont pas forcément la même portée. L'approche la plus commune est l'approche philanthropique, consistant en des dons à des associations. Très proche de cette démarche, il y a le volontariat communautaire, quand les employés d'une entreprise sont encouragés à apporter leur contribution à des causes locales. L'entreprise peut également organiser des

campagnes de donations, de sensibilisation, de levée de fonds ou de bénévolat, ciblant des problématiques comme la santé publique ou l'environnement, organisées en partenariat avec des institutions publiques ou des Organisations Non Gouvernementales (ONG). Cependant, l'approche qui pousse le plus loin la démarche de la RSE, et qui vise des effets sur le long terme, c'est que l'entreprise engage son activité elle-même dans des pratiques socialement responsables et éthiques. Il ne s'agit plus de faire des dons à des associations mais de mettre son expertise au service de causes sociales, répondant à l'impératif moral d'apporter de l'aide à ceux qui en ont besoin.

La transparence, le dialogue avec les parties prenantes, la participation des employés et l'établissement de partenariats spécifiques avec des institutions et ONG sont autant de notions qui sous-tendent le succès d'une démarche RSE. Une RSE efficiente requiert un fort investissement, en temps et en argent, raison pour laquelle elle nécessite d'être supportée par des pratiques managériales adéquates, et encadrée par une charte éthique par exemple. Il est aussi possible de remarquer qu'une posture proactive d'autorégulation est généralement la caractéristique d'une RSE réussie. En d'autres termes, adopter des résolutions éthiques qui vont au-delà de l'obligation légale est révélateur de la volonté d'instaurer une démarche de RSE.

En matière de RSE, l'industrie pharmaceutique doit actuellement faire face aux défis suivants [43] (Finegold, D.L., et al.) : basculer du secret, du silence, au dialogue et à la communication, voir la RSE comme une opportunité et non pas comme un obstacle, étendre la RSE aux partenaires d'affaires, aux fournisseurs et aux clients, et surmonter l'insuffisance des directives réglementaires, qui ne permettent pas de distinguer la simple conformité (faire ce qui est légal) de l'éthique (faire ce qui est juste). Par ailleurs, lorsqu'il s'agit de faire ce qui est juste, les axes d'amélioration sont encore nombreux. Avec la crise écologique globale que le monde connaît actuellement, la question de l'enjeu environnemental pour l'industrie pharmaceutique peut être soulevée.

### 3. Un exemple d'enjeu actuel et futur : l'enjeu environnemental

L'enjeu environnemental est un enjeu qui dépasse le patient, qui l'englobe. En matière d'environnement, il est surtout question pour l'industrie pharmaceutique de la pollution de l'environnement par ses produits. Les produits pharmaceutiques pénètrent dans l'environnement à des moments de leur cycle de vie très variés, mais surtout au moment de leur production [44] (Larsson, D.G.J.). La libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement représente l'une des plus grandes menaces, dans le sens où cela favorise le développement naturel d'une résistance à ce produit ; cela concerne notamment les antibiotiques, et le développement de bactéries multirésistantes. D'autre part, la diffusion de produits pharmaceutiques dans l'environnement affecte également des animaux, et notamment les poissons vivant dans des eaux contaminées, près de zones de production de médicaments. Ainsi des produits hormonaux se retrouvent déversés dans la nature et affectent les poissons, avec des mâles intersexes par exemple ; ces poissons présentent les caractéristiques sexuelles femelles, qui semblent induites par la présence d'éthinylestradiol dans les rivières, une molécule entrant dans la composition des pilules contraceptives. De plus, la production des substances actives est souvent localisée dans des pays à revenus modérés, qui se développent rapidement mais dont les infrastructures de traitement des eaux sont en général moins développées que dans des pays plus riches. Ce phénomène d'externalisation (ou de sous-traitance ou de délocalisation) de la pollution, identifié dans plusieurs secteurs de la société, représente pour l'industrie pharmaceutique un défi moral et éthique, digne d'être incorporé dans son approche de RSE.

Par ailleurs l'industrie pharmaceutique est déjà engagée dans une démarche visant à réduire son impact environnemental : la chimie verte. Aussi appelée chimie durable ou chimie écologique, c'est un concept qui encourage l'élaboration de produits et de processus chimiques qui diminuent l'utilisation et la production de substances dangereuses. La chimie verte repose sur 12 principes fondateurs [45] (Anastas P.T.) :

1. Prévention de la pollution à la source ;
2. Économie d'atomes ;
3. Synthèses chimiques moins toxiques ;
4. Produits chimiques plus sûrs ;

5. Alternatives aux solvants polluants ;
6. Limitation des dépenses énergétiques ;
7. Utilisation de ressources renouvelables ;
8. Réduction des produits dérivés ;
9. Utilisation des procédés catalytiques ;
10. Produits biodégradables ;
11. Méthodologies d'analyses en temps réel ;
12. Limitation des risques d'accidents.

Enfin, l'industrie pharmaceutique essaie d'adopter des pratiques éthiques en matière d'expérimentation animale. Il faut rappeler que l'expérimentation animale fait partie intégrante du modèle de recherche actuel, à savoir que la toxicité et l'efficacité de nouvelles molécules sont testées sur des modèles animaux lors des études pré-cliniques. Une ligne directrice a été établie concernant cette expérimentation dès le milieu du XX<sup>e</sup> siècle : c'est la règle des 3 R **[46]** (Russell, W.M.S., et al.). Ces 3 R signifient Réduire, Raffiner, et Remplacer (*reduce, refine et replace*). Il s'agit de réduire le nombre d'animaux utilisés en expérimentation, raffiner la méthodologie utilisée, ce qui implique la notion de points limites (critères d'interruption, *endpoints*), et remplacer les modèles animaux à terme, si possible. Certains vont plus loin, dont le CPCSEA (*Committee for the Purpose of Control and Supervision of Experiments on Animals*) en Inde, qui propose un 4<sup>ème</sup> R, la réhabilitation des animaux utilisés dans des expérimentations **[47]** (Pereira, S., et al.). Ce 4<sup>ème</sup> R stipule que la réhabilitation des animaux après leur utilisation dans des expérimentations est de la responsabilité des chercheurs réalisant ces expérimentations, et que le coût de soins et/ou de réhabilitation de ces animaux doit faire partie des coûts de la recherche. Par ailleurs, les avancées futures dans le développement d'organoïdes **[48]** (Bredenoord, A.L., et al.) laissent présager une nécessité moindre d'utiliser des animaux dans les expérimentations. En effet, les organoïdes sont des structures multicellulaires tridimensionnelles qui reproduisent *in vitro* la micro-anatomie d'un organe ; ce sont donc des modèles d'organes, sur lesquels il est notamment possible de tester la toxicité d'une nouvelle molécule.

En conclusion, à travers ses approches de RSE, l'industrie pharmaceutique est capable de s'astreindre à des comportements plus éthiques, et d'aller même parfois chercher au-delà des réglementations, dans le sens où il ne suffit pas de faire ce qui est légal, mais de faire ce qui est juste. Même si l'image de tout le secteur pharmaceutique est minée par des dérives à visée commerciale, il est possible pour une entreprise pharmaceutique d'impacter positivement son image à l'échelle individuelle. Dans tous les cas un changement est souhaitable dans l'organisation et le positionnement des entreprises pharmaceutiques dans leur environnement ; en effet, elles n'agissent pas uniquement dans un environnement économique, et il est important pour elles de replacer le patient au centre. Ce qui apparaît dans la littérature comme une véritable nécessité est le besoin de transparence, et de communication. Par ailleurs, la chimie verte et la règle des 3 R (voire des 4 R, comme vu précédemment) sont des exemples qui montrent que l'industrie pharmaceutique est au cœur d'enjeux éthiques dès les premières étapes de la production de nouveaux médicaments. De manière générale, cela montre que quel que soit l'enjeu, des solutions existent ou sont en cours d'élaboration, et qu'il appartient à l'industrie pharmaceutique d'adopter un comportement juste et responsable en mettant en place ces nouvelles mesures, plus justes.

## Conclusion

L'occupation de pharmacien, le développement et la distribution de médicaments, ont de tous temps été confrontés à des enjeux éthiques. Avec l'accélération majeure des progrès technologiques et des avancées scientifiques depuis la révolution industrielle du XIX<sup>e</sup> siècle et les découvertes majeures du début du XX<sup>e</sup> siècle, les questions éthiques se sont multipliées, et un besoin d'y apporter des réponses s'est fait jour, que ce soit par le moyen de la réglementation, ou par le biais de changements d'organisation et de stratégies internes pour l'industrie.

Beaucoup d'auteurs s'accordent à dire qu'il existe des solutions et émettent des recommandations pour répondre à ces problématiques. Ainsi, il apparaît que la transparence et la communication doivent être les objectifs fondamentaux de l'industrie pharmaceutique dans les prochaines années, si celle-ci veut redorer son image et assumer sa responsabilité sociétale. Les leaders de l'industrie pharmaceutique doivent véhiculer et propager cette vision de responsabilité sociétale au sein de leur entreprise, afin de promouvoir des pratiques plus éthiques. C'est en tout cas ce qu'affirme David Badcott dans son article *Big Pharma: a former insider's view* [49] (Badcott, D.). Il écrit :

« *Big Pharma is the worst form of drug development and supply except all those other forms that have been tried from time to time. And yet, advantageous cultural change within the industry is not impossible, especially in personal behaviour and corporate attitudes* ».

La première partie de cette citation est un clin d'œil à Winston Churchill, qui avait dit à propos de la démocratie que c'était la pire forme de gouvernement qui existe, exceptées toutes les autres formes de gouvernements essayées au fil de l'histoire ; le parallèle est fait ici avec l'industrie pharmaceutique comme pire forme de développement et de distribution de médicaments, encore une fois, en dehors de toutes les autres formes testées. La deuxième partie de cette citation quant à elle laisse entendre que malgré sa position particulière entre intérêts financiers et intérêt humain, il est possible pour une entreprise pharmaceutique d'adopter une culture sociétale responsable. En d'autres termes, il est admis que malgré le fait que l'industrie pharmaceutique soit loin d'être parfaite et connaisse de nombreuses dérives, elle reste le meilleur moyen de découvrir de nouveaux traitements, de les développer, et par

ailleurs elle participe aux côtés des acteurs académiques, institutionnels et associatifs à améliorer de manière générale les connaissances scientifiques médicales et la qualité de vie des patients.

Cependant tous les auteurs ne se satisfont pas de cet état de fait, et certains d'entre eux recommandent une réforme profonde de la recherche clinique et de l'industrie pharmaceutique. Ceux-ci présagent néanmoins que les changements nécessaires seront difficiles voire impossible à mettre en place, ou que les entreprises du médicament pourraient être réticentes vis-à-vis de leur implémentation. Ces mesures représentent en effet un investissement conséquent, ne serait-ce que financier. De plus, les entreprises du médicament se retrouvent dans un équilibre précaire, entre d'un côté la nécessité de répondre à leurs objectifs commerciaux croissants dictés par le marché, selon la logique capitaliste actuelle, et d'un autre côté agir selon l'obligation morale d'apporter leur aide aux personnes en ayant besoin et promouvoir de ce fait la santé publique. Certains y voient là un conflit d'intérêts qui ne peut être résolu [50] (Brezis, M.). Mayer Brezis évoque la justice sociale en santé, et affirme que celle-ci apparaît comme un nouveau principe fondamental de l'éthique médicale. Il l'oppose à la forme de corruption que répand l'industrie pharmaceutique dans le domaine de la santé, et conclut en disant qu'une réforme remettant profondément en cause le système actuel est nécessaire mais peu probable, au vu des relations de l'industrie pharmaceutique avec les agences réglementaires et les conflits d'intérêts existants notamment. Par exemple, parmi les éléments de réforme de Mayer Brezis, il est proposé de réduire la protection accordée par les brevets. Il est certain qu'en procédant ainsi, et en empêchant toute stratégie d'*evergreening* (stratégie dont le but est d'étendre la durée de validité d'un brevet, au-delà des dispositions initialement prévues par la loi), l'industrie pharmaceutique serait forcée de se concentrer plus avant sur son activité de recherche et d'innovation. Par ailleurs cela réduirait le coût de la santé en rendant des médicaments génériques plus rapidement disponibles. Néanmoins tout cela est théorique, car sans le retour sur investissements et la rentabilité finale assurés par les brevets, il est peu probable que l'industrie pharmaceutique continue à se lancer dans des recherches longues, coûteuses et risquées.

Le problème se situe donc peut-être plus loin. La nécessité de réaliser des profits financiers est peut-être un obstacle majeur à un système de développement et de distribution de médicaments qui soient efficaces, sûrs, et qui ciblent de manière complète et éthique les problèmes de santé. Dans son article très cité intitulé *The Tragedy of the Commons* [51] (Hardin, G.), Garrett Hardin traite du problème de la population mondiale, dans le sens où l'augmentation de la population mondiale dans un monde fini implique une part des ressources du monde disponible de plus en plus petite pour chacun. Il explique aussi que la tragédie des biens communs se produit lorsqu'il y a un contexte de compétition pour l'accès à une ressource limitée, ce qui crée un conflit entre intérêt personnel et bien commun. En effet, adaptant une stratégie économique rationnelle, chacun cherche son propre intérêt personnel dans l'exploitation d'une ressource commune, ce qui mène à terme à la détérioration de cette ressource, de ce bien commun. Cet article publié en 1968 posait en quelque sorte les bases du développement durable, en ce qu'il encourageait un usage raisonné et éthique des ressources à notre disposition. Dans cet article, il est très intéressant de noter que Garrett Hardin ne donne pas de solution technique, et au contraire il écrit : « *The population problem has no technical solution ; it requires a fundamental extension in morality* » [51] (Hardin, G.)

De la même manière, il est possible qu'il n'y ait finalement pas de solution technique qui permette de concilier les intérêts économiques de l'industrie pharmaceutique et son devoir moral d'amélioration de la santé publique. Si tel est le cas, un réel changement de paradigme est souhaitable, dans l'attente duquel il faut compter sur la promotion de comportements éthiques pour se rapprocher d'une forme de justice sociale.

## Bibliographie

- [1] Anderson, S., ed. *Making medicines: a brief history of pharmacy and pharmaceuticals*. Pharmaceutical Press, 2005.
- [2] Zebroski, B. *A Brief History of Pharmacy: Humanity's Search for Wellness*. Routledge, 2015.
- [3] Littré, E., ed. *Œuvres complètes. Vol. 6*. JB Baillière, 1853.
- [4] Guitard, E.-H. "Une étymologie qu'il fallait reprendre: «Apothicaire» n'est pas «boutiquier»." *Revue d'Histoire de la Pharmacie* 37.125 (1949): 512-523.
- [5] Fialon, C. "Histoire des mots" *Pharmacien* et "Apothicaire". *Revue d'Histoire de la Pharmacie* 8.28 (1920): 262-269.
- [6] Cooter, R., et al. *Companion to medicine in the twentieth century*. Routledge, 2016.
- [7] Faure, O. *Les Français et leur médecine au XIXe siècle*. Paris: Belin, 1993.
- [8] Hugo, W. B. "Phenols: a review of their history and development as antimicrobial agents." *Microbios* 23.92 (1978): 83-85.
- [9] Bensaude-Vincent, B., et al. "The Definition of Chemistry from Agricola to Lavoisier." *Histoire de la chimie* (Paris: La Découverte, 1993); Marco Beretta.
- [10] Strebhardt, K., et al. "Paul Ehrlich's magic bullet concept: 100 years of progress." *Nature Reviews Cancer* 8.6 (2008): 473.
- [11] Bonah, C., et al. *Histoire et médicament aux XIXe et XXe siècles*. Glyphe Editions, 2005.
- [12] www.statista.com. (2019). *Topic: Global Pharmaceutical Industry*. [en ligne] Disponible à: <https://www.statista.com/topics/1764/global-pharmaceutical-industry/> [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [13] Market Research Reports, Inc. (2019). *World's Top 10 Pharmaceutical Companies by Revenue* | Market Research Blog. [en ligne] Market Research Reports® Inc. Disponible à: <https://www.marketresearchreports.com/blog/2019/01/30/world%E2%80%99s-top-10-pharmaceutical-companies-revenue> [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [14] ProClinical. (2019). *Who are the top 10 pharmaceutical companies in the world? (2019)* | ProClinical blogs. [en ligne] Disponible à: <https://www.proclinical.com/blogs/2019-3/the-top-10-pharmaceutical-companies-in-the-world-2019> [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [15] Market Research Reports, Inc. (2019). *Global Pharmaceuticals Market Forecast: Drivers, Value Chain Analysis & Trends* | Market Research Blog. [en ligne] Market Research Reports® Inc. Disponible à: <https://www.marketresearchreports.com/blog/2019/01/31/global-pharmaceuticals-market-forecast-drivers-value-chain-analysis-trends> [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [16] Efpia.eu. (2019). *The Pharmaceutical Industry in Figures - Key Data 2018*. [en ligne] Disponible à: [https://www.efpia.eu/media/361960/efpia-pharmafigures2018\\_v07-hq.pdf](https://www.efpia.eu/media/361960/efpia-pharmafigures2018_v07-hq.pdf) [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [17] PhRMA. (2016). *2016 Biopharmaceutical Research Industry Profile*. [en ligne] Disponible à: <https://www.bms.com/assets/bms/us/en-us/pdf/biopharmaceutical-research-industry-2016-profile.pdf> [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [18] Evaluate Pharma. (2016). *World Preview 2016, Outlook to 2022*. [en ligne] Disponible à: <http://info.evaluategroup.com/rs/607-YGS-364/images/wp16.pdf> [Consulté le 15 Sep. 2019].

- [19] PhRMA. (2016). *Chart Pack Biopharmaceuticals in Perspective*. [en ligne] Disponible à : <http://phrma.org/sites/default/files/pdf/chart-pack-biopharmaceuticals-in-perspective.pdf> [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [20] DiMasi, J. A., et al. "Innovation in the pharmaceutical industry: new estimates of R&D costs." *Journal of health economics* 47 (2016): 20-33.
- [21] International Federation of Pharmaceutical Manufacturers & Associations (Ifpma.org). (2017). *The Pharmaceutical Industry and Global Health - Facts and Figures 2017*. [en ligne] Disponible à : <https://www.ifpma.org/wp-content/uploads/2017/02/IFPMA-Facts-And-Figures-2017.pdf> [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [22] Gautam, A., et al. "The changing model of big pharma: impact of key trends." *Drug discovery today* 21.3 (2016): 379-384.
- [23] KPMG. (2017). *Pharma Outlook 2030: From evolution to revolution*. [en ligne] Disponible à : <https://assets.kpmg/content/dam/kpmg/xx/pdf/2017/02/pharma-outlook-2030-from-evolution-to-revolution.pdf> [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [24] Phrma.org. (2019). *Biopharmaceuticals in perspective - Summer 2019*. [en ligne] Disponible à : [https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/PhRMA\\_2019\\_ChartPack\\_Final.pdf](https://www.phrma.org/-/media/Project/PhRMA/PhRMA-Org/PhRMA-Org/PDF/PhRMA_2019_ChartPack_Final.pdf) [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [25] Leem.org. (2018). *Baromètre de confiance des Français dans le médicament et les entreprises du médicament*. [en ligne] Disponible à : <https://fr.calameo.com/read/0020492841d10ae19c907?page=1&view=slide> [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [26] Gallup Inc. (2019). *Big Pharma Sinks to the Bottom of U.S. Industry Rankings*. [en ligne] Gallup.com. Disponible à : <https://news.gallup.com/poll/266060/big-pharma-sinks-bottom-industry-rankings.aspx> [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [27] Blaskiewicz, R. "The Big Pharma conspiracy theory." *Medical Writing* 22.4 (2013): 259-261.
- [28] Almashat, S., et al. (2018). *Twenty-Seven Years of Pharmaceutical Industry Criminal and Civil Penalties: 1991 Through 2017*. [en ligne] Disponible à : <https://www.citizen.org/wp-content/uploads/2408.pdf> [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [29] NBC News. (2019). *Purdue Pharma offers \$10-12B to settle 2,000+ opioid lawsuits*. [en ligne] Disponible à : [https://www.nbcnews.com/news/us-news/purdue-pharma-offers-10-12-billion-settle-opioid-claims-n1046526?cid=sm\\_npd\\_nn\\_tw\\_ma&utm\\_source=Breakfast+with+ARTnews&utm\\_campaign=930897e577-EMAIL\\_CAMPAIGN\\_2019\\_08\\_27\\_02\\_24&utm\\_medium=email&utm\\_term=0\\_c5d7f10ceb-930897e577-293932547](https://www.nbcnews.com/news/us-news/purdue-pharma-offers-10-12-billion-settle-opioid-claims-n1046526?cid=sm_npd_nn_tw_ma&utm_source=Breakfast+with+ARTnews&utm_campaign=930897e577-EMAIL_CAMPAIGN_2019_08_27_02_24&utm_medium=email&utm_term=0_c5d7f10ceb-930897e577-293932547) [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [30] Easterbrook, P. J., et al. "Publication bias in clinical research." *The Lancet* 337.8746 (1991): 867-872.
- [31] World Medical Association. "Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects (6th revision)." 59th WMA General Assembly (2008).
- [32] Alves, T. L., et al. "Medicines information and the regulation of the promotion of pharmaceuticals." *Science and engineering ethics* 25.4 (2019): 1167-1192.

- [33] World Health Organization. *Ethical criteria for medicinal drug promotion*. Geneva: World Health Organization. (1988).
- [34] Brody, H., et al. "The inverse benefit law: how drug marketing undermines patient safety and public health." *American Journal of Public Health* 101.3 (2011): 399-404.
- [35] Ioannidis, J.P.A. "Why most clinical research is not useful." *PLoS medicine* 13.6 (2016): e1002049.
- [36] Lexchin, J. "Those who have the gold make the evidence: how the pharmaceutical industry biases the outcomes of clinical trials of medications." *Science and engineering ethics* 18.2 (2012): 247-261.
- [37] Maynard, A. "Regulating the market for corruption in the pharmaceutical industry". Article non publié, 2001.
- [38] Legifrance.gouv.fr. (2018). *Décret n° 2018-42 du 25 janvier 2018 relatif à la vaccination obligatoire* | Legifrance. [en ligne] Disponible à: <https://www.legifrance.gouv.fr/eli/decret/2018/1/25/SSAP1732098D/jo/texte> [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [39] Bauchner, H., et al. "Restoring confidence in the pharmaceutical industry." *JAMA* 309.6 (2013): 607-609.
- [40] Miller, J. "On Restoring Trust and Ethics in Pharma." *Lab Dispatches* (2013): 116.
- [41] McDonald, S.S. (2017). *New PhRMA Campaign 'Goes Boldly' But Treads Unevenly* | NAXION | Research > Consulting. [en ligne] Disponible à: <https://www.naxionthinking.com/fresh-thinking/bio-viewpoints/new-phrma-campaign-goes-boldly-treads-unevenly> [Consulté le 15 Sep. 2019].
- [42] Nussbaum, A.K. "Ethical corporate social responsibility (CSR) and the pharmaceutical industry: A happy couple?." *Journal of Medical Marketing* 9.1 (2009): 67-76.
- [43] Finegold, D.L., et al. *BioIndustry ethics*. Elsevier, 2005.
- [44] Larsson, D.G.J. "Pollution from drug manufacturing: review and perspectives." *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 369.1656 (2014): 20130571.
- [45] Anastas, P.T. "JC Warner Green Chemistry: Theory and Practice." (1998): 1-30.
- [46] Russell, W.M.S., et al. *The principles of humane experimental technique*. Vol. 238. London: Methuen, 1959.
- [47] Pereira, S., et al. "Ahimsa and alternatives-the concept of the 4th R. The CPCSEA in India." *ALTEX-Alternatives to animal experimentation* 22.1 (2005): 3-6.
- [48] Bredenoord, A.L., et al. "Human tissues in a dish: the research and ethical implications of organoid technology." *Science* 355.6322 (2017): eaaf9414.
- [49] Badcott, D. "Big Pharma: a former insider's view." *Medicine, Health Care and Philosophy* 16.2 (2013): 249-264.
- [50] Brezis, M. "Big pharma and health care: unsolvable conflict of interests between private enterprise and public health." *Israel Journal of Psychiatry and Related Sciences* 45.2 (2008): 83.
- [51] Hardin, G. (1968). *The tragedy of the commons*. *science*, 162(3859), 1243-1248.

## REMISE EN QUESTION DE L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE : ENJEUX ACTUELS ET FUTURS

La problématique de ce mémoire repose sur la dichotomie de la perception de l'industrie pharmaceutique : à une image d'entreprise altruiste et innovante engagée dans l'amélioration de la santé humaine, il est possible d'opposer une image d'entreprise malhonnête profitant des maladies pour s'enrichir.

En se basant sur la littérature, l'histoire de la pharmacie est retracée, des premiers vendeurs de plantes médicinales sur les bords de l'Euphrate jusqu'à l'essor de l'industrie pharmaceutique telle que nous la connaissons aujourd'hui. La remise en question de cette industrie s'articule ensuite autour de son image ternie et des critiques qui la visent. Parmi celles-ci, les pratiques marketing discutables et les biais introduits dans des études cliniques accentuent le besoin de renforcer la responsabilité sociétale des entreprises du médicament.

Les enjeux éthiques sont importants, et déjà des recommandations fleurissent, mais il est probable qu'un changement de paradigme soit nécessaire pour atteindre une véritable justice sociale.

Mots-clés : industrie pharmaceutique, image d'entreprise, éthique, changement de paradigme, justice sociale.

---

## QUESTIONING PHARMACEUTICAL INDUSTRY : CURRENT AND FUTURE ISSUES

The problem of this thesis is based on the dichotomy of the perception of the pharmaceutical industry: to a corporate image of an altruistic and innovative company committed to improving human health, it is possible to oppose a corporate image of a dishonest company taking advantage of diseases to enrich itself.

Based on the literature, the history of pharmacy is retraced, from the first sellers of medicinal plants on the banks of the Euphrates to the development of the pharmaceutical industry as it is known today. The questioning of this industry then revolves around its tarnished image and the criticisms that are directed at it. Among these, questionable marketing practices and biases introduced in clinical studies highlight the need to strengthen the social responsibility of drug companies.

The ethical stakes are high, and recommendations are already flourishing, but it is likely that a paradigm shift is needed to achieve true social justice.

Key-words : pharmaceutical industry, corporate image, research, ethics, paradigm shift, social justice.