

Les interactions entre l'État et l'industrie dans le domaine de l'innovation médicamenteuse au XX^e siècle

L'innovation dans le domaine du médicament est liée à l'histoire des rapports entre l'État et les industriels. Elle dépend aussi de la volonté publique d'organiser une véritable politique de recherche.

Sophie Chauveau
Maître de conférences,
université Lyon II
et Centre Pierre Léon (CNRS)

Les rapports entre les pouvoirs publics et les industriels de la pharmacie, en matière d'innovation médicamenteuse, sont influencés par les spécificités des entreprises et les choix politiques opérés dans le domaine de la santé publique et ont eu des effets sur la genèse et la diffusion des innovations.

La réflexion sur ces interactions n'est pas anodine. L'industrie pharmaceutique française a été jusqu'à la Seconde Guerre mondiale l'une des plus dynamiques et des plus importantes. Certaines de ses firmes ont contribué, après 1945, à l'émergence d'innovations majeures, comme les premiers neuroleptiques. Mais depuis la fin des années soixante prévaut un discours, dont les fondements sont à préciser et à apprécier, sur la faiblesse de la capacité d'innovation de ces entreprises pharmaceutiques. Si le ralentissement de l'innovation dans le domaine du médicament n'est pas propre à la France, cette situation n'en est pas moins dénoncée, et les critiques ont particulièrement visé les entreprises. Inversement, les responsables des laboratoires pharmaceutiques incriminent les mesures prises par les pouvoirs publics, en matière de prix et de remboursement par la Sécurité sociale, et une méconnaissance des contraintes spécifiques qui pèsent sur l'industrie pharmaceutique. Cette incompréhension entre l'État et les industriels n'a pas empêché l'élaboration et la mise en œuvre de mesures, par l'administration, et de stratégies, au sein des entreprises, destinées à favoriser l'innovation.

Une industrie innovante peu encadrée
Jusqu'à la Seconde Guerre mondiale, les

laboratoires pharmaceutiques mettent au point, préparent et commercialisent leurs produits dans un environnement assez libéral. « Filles de l'officine », ces petites et moyennes entreprises ont fait fortune à partir de l'exploitation de spécialités, peu différentes des formules inscrites au Codex, et du lancement de médicaments nouveaux, bénéficiant des découvertes de la chimie organique (pyramidon, acide acétyl-salicylique, arsénobenzol, sulfamides). La conception de ces médicaments nouveaux est permise par des collaborations ponctuelles ou plus durables entre médecins, exerçant souvent en milieu hospitalier, chimistes et pharmaciens. Les liens avec la recherche académique sont exceptionnels. L'État doit en principe contrôler la commercialisation de ces nouveaux remèdes et en rendre la formule publique s'il les juge d'intérêt public. Dans les faits, ce contrôle n'est pas exercé : les pharmaciens se dispensent de solliciter des autorisations, la jurisprudence permet la commercialisation de ces remèdes nouveaux de façon libérale, et ce sont les médecins et les malades qui jugent en dernier ressort de l'intérêt de ces spécialités : le marché est maître. Cela n'exclut pas pour autant quelques règles tacites : ainsi l'étiquetage de ces remèdes est une pratique courante avant 1914, pour indiquer le nom de marque mais aussi celui du fabricant et de la substance active. Un décret pris en 1926 fait de cet étiquetage une obligation pour distinguer la spécialité du remède secret, puis, avec la mise en place des assurances sociales, il est exigé de faire enregistrer le médicament auprès du Laboratoire national de contrôle des médicaments. Ce laboratoire est installé dans

les locaux de la Faculté de pharmacie de Paris et son financement est assuré par les industriels, il ne s'agit pas d'un service particulier au ministère de l'Hygiène publique.

Ni l'État, ni les industriels ne se soucient d'établir des critères d'évaluation de l'intérêt thérapeutique et de la nouveauté de ces médicaments. Ce sont les malades et les prescripteurs qui font le succès ou non de ces remèdes, dont il faut signaler qu'ils sont essentiellement des traitements symptomatiques. Toutefois, par crainte des abus et conscients que tous ces remèdes ne se valent pas, les pouvoirs publics introduisent en 1938, dans la liste des médicaments admis aux assurances sociales, une classification en fonction de l'intérêt et du prix des produits. Les vaccins et sérums, les hormones et les sulfamides bénéficient du taux maximal de remboursement en raison de leur intérêt pour la santé publique. Cette hiérarchisation des produits en fonction de leur nouveauté et de leur intérêt était déjà manifeste dans la distinction opérée par les industriels entre spécialités « commerciales », destinées au grand public, et spécialités « médicales », réservées à la prescription.

Le régime de Vichy entreprend dès 1940 un travail législatif important qui n'épargne pas le secteur de la santé. Outre les lois relatives à l'Ordre national des médecins et à l'hôpital, le gouvernement entreprend de modifier les règles de l'exercice de la pharmacie et de légiférer sur le fonctionnement des entreprises industrielles de la pharmacie. Le décret-loi du 11 septembre 1941 définit le champ d'intervention des pouvoirs publics dans le domaine du médicament, prévoit la création d'une administration de tutelle, le Service central de la pharmacie, et d'instances réunissant représentants de l'État, des professions médicales et de l'industrie.

Dans ce nouveau cadre réglementaire, la procédure du visa répond à deux objectifs : protéger la santé publique et promouvoir la nouveauté thérapeutique. Le visa est une autorisation de vente délivrée si le produit présente des caractères d'innocuité, si sa formule est bien établie et conforme à celle du produit fini, si les conditions de fabrication présentent des garanties suffisantes. Pour les spécialités conçues après la loi de 1941, il est aussi exigé un caractère de « nouveauté » ou d'« opportunité ». Cette nouveauté est définie comme l'introduction d'une substance ou d'une association de substances jamais utilisée à des fins thérapeutiques, ou comme une présentation nouvelle permettant un

nouveau mode d'administration du remède. Il s'agit là d'une définition de l'innovation en matière de médicament. La délivrance du visa est effectuée par un comité technique qui réunit des membres des professions médicales, des représentants des industriels et de l'État. Cette coopération entre pouvoirs publics et industriels dans la mise en œuvre des mesures spécifiques au médicament est imposée par le besoin de compétences, elle est sans doute aussi la condition du succès d'une politique du médicament.

Le visa de spécialité est ainsi une mesure administrative qui peut contribuer à réorganiser l'offre de médicaments en favorisant l'innovation. Mais il est aussi prévu de délivrer des visas pour les « produits sous cachet », qui sont soit des formules du Codex, soit des formules identiques à celles de spécialités déjà commercialisées. La création du « produit sous cachet » permet de maintenir la commercialisation de produits anciens jugés utiles pour la santé publique, d'assurer aussi une offre suffisante de produits nouveaux — de nombreux antibiotiques ont ainsi été vendus comme tels. Autant la création du visa a été bien accueillie par les industriels, autant le « produit sous cachet » a suscité des réserves, car il permet une copie légale de la nouveauté. Cette disposition est d'autant plus contestée que le médicament est exclu du brevet depuis la loi de 1844. L'obligation de se soumettre à la procédure du visa a aussi accéléré la conversion des entreprises à des contrôles plus réguliers de leur production et à une organisation plus rationnelle de leurs services de recherche, même si cette rationalisation était déjà largement amorcée dans les plus grands laboratoires. Plus largement, le visa impose un effort d'innovation qui a des effets sélectifs : nombre de petites entreprises qui ont conservé un caractère artisanal disparaissent au cours des années cinquante.

L'interaction entre les pouvoirs publics et les industriels en matière d'innovation ne se limite pas à la seule procédure du visa. La politique de prix dans le domaine du médicament a eu des effets importants et plutôt négatifs sur la capacité d'innovation des entreprises. En effet, la prise en charge par la collectivité, à travers les organismes de sécurité sociale, des dépenses de santé et la crainte des abus et du déficit des caisses de l'assurance maladie justifient du point de vue des pouvoirs publics l'exercice d'un contrôle sur le prix des médicaments, puis de l'élaboration de règles pour l'établissement de ces prix. Cette politique de prix a fait du

médicament français l'un des moins chers au monde jusqu'à aujourd'hui. Mais elle a aussi compromis la compétitivité des entreprises françaises en réduisant les retours sur investissements, incitant dès lors à commercialiser des « me-too » ou des produits peu innovants et freinant les dépenses de recherche et de prospection de marchés étrangers pour assurer une diffusion plus importante des produits. Ce comportement des entreprises est enfin favorisé par la protection réglementaire dont bénéficie le marché français — les importations de médicaments fabriqués à l'étranger ne sont autorisées qu'au début des années soixante-dix — et par l'élargissement progressif de l'accès aux soins à l'ensemble de la population. Dès lors l'innovation en matière de médicament est de plus en plus souvent introduite par le biais de licences acquises auprès de firmes étrangères. Ces cessions de licence sont pour ces entreprises une voie d'accès privilégiée au marché français et leur offrent aussi la possibilité d'entrer dans le capital des laboratoires français.

Dès les années soixante, des relations plus complexes

Néanmoins, dès les années soixante, quelques laboratoires français se signalent par leur effort d'innovation et par la dimension internationale qu'ils ont donnée à leur activité. Spécia, filiale de Rhône-Poulenc, Roussel-Uclaf ou encore Clin-Midy disposent d'infrastructures de recherche importantes, réunissant des chercheurs des disciplines impliquées dans les sciences médicales ; ces groupes ont aussi acquis des savoirs et des savoir-faire leur permettant de s'affirmer dans certaines classes thérapeutiques. Ces organisations sont assez largement inspirées par celles des firmes anglo-saxonnes. D'autres laboratoires, tels Servier ou l'Institut Mérieux, contribuent aussi à l'effort d'innovation. Toutefois l'ensemble des industriels de la pharmacie aspirent dans les années soixante à une meilleure compréhension des contraintes propres à leur activité, et s'étonnent de ce que leur effort de recherche, l'un des plus importants avec ceux de l'électronique et de l'aéronautique, soit aussi le moins soutenu par les pouvoirs publics. Pour ces derniers, la prise en charge par le régime de l'assurance maladie des dépenses de pharmacie constitue une aide indirecte à l'innovation.

L'affaire du Stalinon et l'ouverture progressive du Marché commun rendent nécessaire une réforme des procédures d'autorisation de vente du médicament, dans le sens

d'une sécurité accrue et d'une uniformisation au niveau européen, et la mise en œuvre d'incitations plus directes à l'innovation. La réforme du visa, initiée en 1959, aboutit en 1967 à la création de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). À la différence du visa, l'AMM juge du médicament en termes d'innocuité et d'efficacité thérapeutique. Les contrôles sont alourdis et entraînent un allongement des procédures dans le temps et une élévation des coûts. Cette recherche de sécurité n'a cessé de s'affirmer dans les décennies suivantes : outre la procédure de l'AMM, il faut signaler l'organisation d'un service de pharmacovigilance, en 1973, et la protection par la loi des personnes participant à des essais cliniques.

La protection de l'innovation a été par ailleurs facilitée par la création en 1960 du brevet spécial de médicament (BSM), qui s'est ensuite fondu dans le droit commun des brevets lors de la promulgation de la loi de 1968 sur les brevets. La reconnaissance d'un droit à la propriété industrielle pour le médicament répond à un besoin de protection de l'innovation, nécessaire à la poursuite des efforts de recherche, et satisfait une revendication ancienne des industriels de la pharmacie. Ces dispositions destinées à soutenir l'effort d'innovation sont complétées dès le début des années soixante-dix par des encouragements au rapprochement entre recherche publique et recherche privée. Tel est le sens du premier contrat liant Rhône-Poulenc au CNRS dans les années soixante-dix, suivi par des accords entre Roussel-Uclaf et l'Inserm.

Enfin la politique de prix connaît plusieurs réformes successives, mais dont la mise en œuvre est parfois décevante, en raison des rigidités introduites par les pouvoirs publics. En outre, à partir de 1976, cette politique est concurrencée par d'autres mesures destinées à réduire le déficit du régime de l'assurance maladie en maîtrisant la progression des dépenses de santé. Ces mesures sont particulièrement sévères pour les médicaments les moins innovants et les moins intéressants pour la santé publique, mais comme ces produits sont commercialisés par des laboratoires français indépendants, les gouvernements ont toujours opté pour des demi-mesures sous la pression de ces entreprises. D'autre part, les projets de réforme des règles des prix dans un sens plus libéral suscitent des réserves dans la mesure où l'industrie pharmaceutique en France est dominée, tant pour les parts de marché que le capital social des entreprises, par les laboratoires étrangers. Toutefois, depuis la

fin des années soixante-dix, la détermination du prix des médicaments tend à intégrer davantage les efforts de recherche, le coût du traitement, le service médical rendu. Les pouvoirs publics tentent donc de faire jouer des mécanismes de marché dans la fixation des prix, mais cette ambition est limitée par l'impossibilité d'anticiper sur les économies que permet de réaliser la commercialisation d'une innovation.

Les relations entre pouvoirs publics et industriels ont sans doute été encore plus bouleversées par les mutations même de la recherche et de la nature des innovations dans le domaine du médicament. Depuis les années soixante-dix, les opportunités offertes par la biologie moléculaire imposent une réorganisation même des formes de la recherche et d'autres pratiques de gestion. Si l'innovation constitue toujours l'un des modes majeurs de la concurrence entre les entreprises pharmaceutiques, d'autres types de compétition apparaissent pour accéder à la connaissance ou encore pour constituer des réseaux, liant les entreprises pharmaceutiques aux sociétés de biotechnologies et aux institutions académiques et universitaires de recherche.

Le changement de paradigme de la recherche et l'internationalisation de la pharmacie au début des années quatre-vingt redéfinissent le champ des interactions entre l'État et les industriels. Certes, la coopération dans l'élaboration de la politique du médicament et la promotion de l'innovation, en ce qui concerne la sécurité des produits et leur économie, perdurent et sont nécessaires, car elle ont permis une plus grande compréhension entre ces acteurs du système de santé. Mais d'autres besoins émergent : l'adaptation du droit de la propriété industrielle à des innovations utilisant des thérapies géniques, l'uniformisation des règles nationales et des règles communautaires, la définition de mesures incitatives pour réduire le nombre de maladies sans traitement ou maladies orphelines, l'évaluation des innovations en termes de coût, d'efficacité et de confort du malade. Cette coopération est enfin appelée à se manifester de plus en plus à une autre échelle, notamment européenne, reflétant les structures actuelles des firmes pharmaceutiques.

Dans les relations entre l'État et les industriels, la question de l'innovation médicamenteuse est longtemps demeurée incidente. Les pouvoirs publics ont été plutôt soucieux de l'accès aux soins, de leur coût et de la sécurité des produits. Les industriels se sont alarmés

assez tôt de ce que les dispositions de la politique du médicament ne favorisent pas suffisamment l'innovation, qui est fondatrice du dynamisme de cette industrie. Au-delà d'une forme d'incompréhension entre l'État et les industriels, il convient aussi d'insister sur une forme de retard dans l'élaboration d'une politique de la recherche publique — l'Inserm est créé en 1964. La promotion de l'innovation dans le domaine du médicament n'est pas seulement l'effet des rapports entre l'État et les industriels, elle dépend aussi d'une volonté publique plus large, qui est d'organiser une véritable politique de recherche et d'encouragement à l'innovation. ■