

Connaissance et transformations dans l'industrie pharmaceutique Une approche en terme de système sectoriel d'innovation

Philippe Abecassis (EconomiX, Université Paris X-Nanterre)
Nathalie Coutinet (CEPN, Université Paris Nord)

Le secteur pharmaceutique a connu, au cours des dernières années, un bouleversement important de ses technologies de recherche avec l'arrivée des biotechnologies. La conception des médicaments est en effet passée d'une technologie issue de l'industrie chimique à des technologies nouvelles fondées sur le développement des biotechnologies. L'organisation industrielle du secteur s'est aussi profondément modifiée. Les grandes firmes verticalement intégrées ont cédé la place à des firmes de plus en plus spécialisées qui externalisent de façon croissante certaines étapes du processus de production.

Les transformations opérées à la suite de la révolution biotechnologique ont fait l'objet de nombreux travaux. Tous considèrent ces transformations comme un changement radical. Dosi (1982) parle ainsi de changement de paradigme. Malerba, à partir des approches de Freeman (1987) et de Lundvall (1993) l'analyse comme un système sectoriel d'innovation. Toutes ces analyses s'accordent à le caractériser comme un secteur innovant mais toutes mobilisent l'offre comme seul déterminant de la dynamique du secteur.

Pourtant, la "demande"¹ de médicaments s'est elle aussi progressivement transformée. En particulier, l'accroissement d'information dont disposent les patients les amènent à intervenir de plus en plus fréquemment dans le choix thérapeutique. Ce supplément d'information est acquis principalement auprès des associations de patients ou directement sur les sites d'information dont le nombre s'accroît régulièrement (Marcel, 2006).

L'ampleur du phénomène est suffisamment important pour que certaines analyses récentes y voient l'embryon d'un "nouveau pouvoir" que les détenteurs utilisent dans leurs relations avec les prescripteurs et auprès des instances de régulation (Domin, 2006 ; Le Pen, 2005).

A partir d'une analyse des évolutions de l'offre et de la demande, l'objectif de ce travail est de mettre en évidence l'émergence d'un système sectoriel pharmaceutique (Malerba 2004) issu non seulement de l'adaptation des firmes à la révolution biotechnologique mais aussi de l'exercice par les patients de leurs nouveaux pouvoirs.

Ce travail sera réalisé dans un premier temps au moyen d'une étude approfondie du mode de diffusion des nouvelles connaissances des patients et des répercussions de ces connaissances nouvelles sur la relation patient-médecin. Le second temps sera consacré à un récapitulatif des principales évolutions dans les formes organisationnelles retenues par les firmes ainsi que dans les

¹ Le terme "demande" est pris au sens large. Elle émane des prescripteurs, des pharmaciens et des patients (Cf. ENA 2003)

stratégies privilégiées. L'hypothèse soutenue est que ces évolutions peuvent être analysées tant comme une réponse aux changements de l'environnement technologique que comme une adaptation des firmes à l'influence des nouveaux comportements des patients.

Partie I. Connaissance et figures du patient-consommateur

Les utilisateurs de soins, et de médicaments en particulier, disposent depuis quelques années d'une quantité d'information de plus en plus importante et de plus en plus précise. Désirée par les patients autant que par les autorités de régulation (Domin, 2006 ; ENA, 2003), cette information, en modifiant le rôle du patient, modifie aussi la conception que chacun se fait de son "rôle". Ainsi, le praticien n'est plus un simple prescripteur (modèle paternaliste), sa prescription est faite dans le cadre d'une décision partagée (modèle de décision partagée) ; le patient n'est plus passif, il prend conscience de son influence individuelle (dans le cadre du colloque singulier) et collective (dans le cadre d'associations de patients) tant sur les choix thérapeutiques de leurs praticiens que sur les orientations et les procédures de recherche médicale ou le prix des médicaments. Ces modifications de comportement peuvent s'observer et s'analyser à trois niveaux différents : individuel, collectif et politique.

1.1. Diffusion des connaissances et utilisation à titre individuel

Jusque là peu informés², sinon par leur médecin et/ou leur pharmacien, les patients ont "découvert" les médicaments avec Internet. Selon The New Scientist (24 février 2001), il y avait, en 2001, environ 20 000 sites médicaux aux États-Unis³. La fréquentation de ces sites a explosé puisque, sur la période allant de l'été 1998 au printemps 2002, 110 millions d'adultes américains et 14 millions d'adultes français ont consulté ces sites. Ce premier constat est confirmé par les résultats de deux enquêtes périodiques, celles de la *Health On the Net Foundation* (HON) et celle du *Pew Internet and American Life Project* (Pew/Internet)⁴. Selon ce dernier organisme, la part de la population américaine adulte ayant consulté un site internet de santé est passé de 51% en 2002 à 79 % en 2004, ce qui représente un peu plus de 93 millions de personnes. De plus le nombre de consultations des sites s'est lui aussi accru sur la période (graphique 1.).

² La publicité à leur égard étant strictement contrôlée, les patients ne pouvaient se fier qu'à leurs prescripteurs. Ce manque d'information des patients a contribué au développement de la thèse de « l'induction » selon laquelle le médecin « fait » la demande.

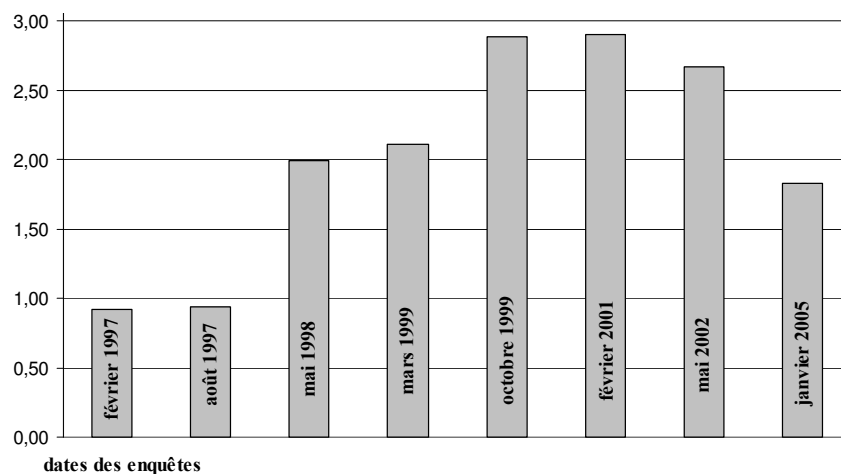
³ Sur la même période, le nombre de sites médicaux francophones est estimé à 10 000. (Source CISMef, <http://www.chu-rouen.fr/cismef/>)

⁴ Les enquêtes de ces deux organismes sont disponibles sur leur site internet.

- Health On the Net Foundation : <http://www.hon.ch> ;

- Pew Internet & American life project : <http://pewinternet.org>.

Graphique 1 : Nombre moyen de consultations de sites Internet au cours des 6 mois précédant les enquêtes HON

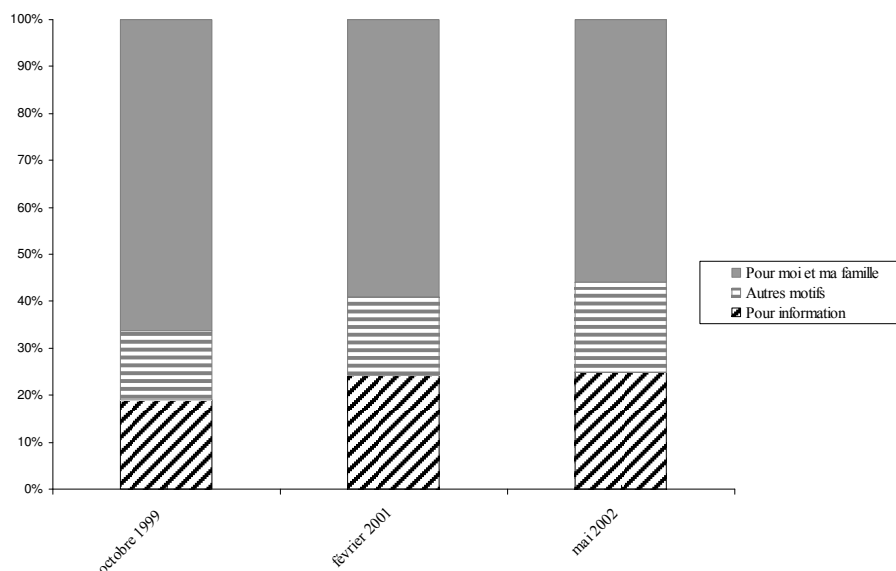


Source : A partir des enquêtes HON (1997, 1998, 1999, 2001, 2002 et 2005)

Les enquêtes HON permettent de mettre en évidence l'évolution des motivations des consultations de sites dans le monde. Si la consultation « pour soi ou pour ses proches » domine sur toutes les enquêtes, la « recherche de connaissances » vient en seconde position avec un peu moins du quart des consultations et semble s'accroître dans le temps⁵ (graphique 2).

Cette évolution générale s'est accompagnée d'une double évolution structurelle. On observe d'une part des changements progressifs dans les motivations des consultations de sites et, d'autre part, une plus grande précision des recherches.

Graphique 2 : Répartition de consultations en fonction de l'objet de la consultation



Source : A partir des enquêtes HON (1999, 2001, 2002)

⁵ Les enquêtes HON ne distinguent pas toutes la motivation « *general knowledge* ». Cette motivation n'apparaît qu'avec l'enquête d'octobre 1999 et disparaît dans l'enquête de janvier 2005.

Le travail du Pew/Internet confirme et complète les enquêtes HON. Ce travail reste cependant de moindre portée puisque, contrairement à la fondation HON, le projet Pew/Internet ne travaille que sur la population américaine. Les deux grandes enquêtes Pew/Internet traitant de la santé en ligne (2002 et 2004) déterminent à la fois des profils types d'internautes et des catégories d'information recherchées. Ainsi, les internautes recherchant des informations en santé sur internet sont plus souvent des personnes âgées de 30 à 49 ans, d'un niveau scolaire élevé, avec une petite prédominance féminine, disposant d'une connexion internet à domicile et utilisateur d'internet depuis 4 ans au moins (tableau 1).

Tableau 1. Principales caractéristiques des utilisateurs de sites de santé

Caractéristiques	En % du nombre d'utilisateurs des sites de santé	En % de la population américaine
Femmes	54%	51%
Homme	46%	49%
18-29 ans	24%	21%
30-49 ans	45%	36%
50-64 ans	25%	23%
Plus de 65 ans	6%	16%
Niveau collège (<i>less than high school education</i>)	5%	14%
Niveau bac (<i>high school diploma</i>)	22%	33%
Niveau Post-bac (<i>some college education</i>)	31%	23%
Niveau maîtrise ou supérieur (<i>college degree or more</i>)	39%	25%
Moins de 2 ans d'expérience sur Internet	4%	4%
2-3 ans d'expérience sur Internet	10%	8%
4-5 ans d'expérience sur Internet	24%	14%
6 ans d'expérience sur Internet et plus	60%	32%
Dispose d'une connexion Internet bas débit	44%	28%
Dispose d'une connexion Internet haut débit	53%	29%

Source : Pew/Internet, 2005

Les principales informations recherchées, rassemblées dans le tableau 2, peuvent être regroupées en deux groupes distincts. Le premier groupe rassemble les consultations de sites effectuées en complément d'une visite chez un praticien, soit à titre préparatoire afin d'aider le praticien à mieux diagnostiquer la maladie, soit afin de lui opposer ou de proposer un traitement médical particulier, soit enfin avec l'intention de comprendre une décision ou un traitement spécifique. Le second groupe d'informations relève d'une démarche d'information pure. Elle émane de personnels de santé qui désirent plus de précisions sur une maladie, un traitement, une procédure ou un médicament particulier. Elle peut aussi émaner de malades chroniques qui veulent en savoir plus sur les évolutions de leur maladie, sur les traitements alternatifs et/ou expérimentaux.

Tableau 2. Principales raisons de recherche d'information en santé sur Internet

	Enquête 2002 (n=2038)	Enquête 2004 (n=914)
Problème médical ou maladie spécifique	63%*	66%
Procédure ou traitement médical particulier	47%	51%
Prescriptions d'automédication	34%	40%
Traitements ou médecines alternatives	28%	30%
Traitements ou médecines expérimentales	18%	23%

* en % du nombre n de personnes ayant répondu à l'enquête.

Source : Pew/Internet, 2005

La double évolution observée, en termes quantitatifs (nombre de consultations de sites) et en termes qualitatifs (motivations des consultations) révèle une véritable maturation des comportements. De plus en plus ciblée et précise, l'information acquise sur les sites permet aux patients de mieux comprendre la maladie, le système de santé et contribue à modifier leur comportement face aux prescripteurs.

1.2. Diffusion des connaissances et utilisation au niveau collectif

Le second niveau est constitué des groupes de pression non professionnels, rassemblant principalement des usagers des systèmes de soins organisés en associations. Créées pour la plupart par des médecins et des professionnels de santé pour soutenir et informer les malades, ces associations se sont progressivement transformées en contre-pouvoirs reconnus et représentés dans les instances professionnelles (Lecimbre et *Alii* 2002). Pour se faire entendre, ces associations interviennent au moyen de manifestations, de revendications politiques, de participations aux instances décisionnelles. L'objectif étant de définir des axes de R&D, des politiques de prix ou d'accès aux soins⁶. Ainsi, de nombreuses associations militent en faveur des maladies orphelines et, s'organisant en réseaux internationaux (EURORDIS, EAGS), se fixent des missions ayant une influence directe sur le secteur pharmaceutique. L'AFM est, par exemple, à l'origine de la création du Généthon, qu'elle a financé grâce au Téléthon. Or le Généthon a largement contribué au séquençage du génome humain.

1.3. Diffusion des connaissances et utilisation au niveau politique

Depuis leur instauration dans les années soixante et la prise de conscience du risque pharmaceutique, les procédures d'autorisation de mise sur le marché se sont progressivement renforcées. Ainsi, du point de vue strictement sanitaire, une nouvelle molécule doit passer un processus de développement strictement réglementé et découpé en cinq phases successives.

⁶ Comme l'illustrent les actions de l'AFM en France et d'Act-Up aux États-Unis dans le domaine de la recherche médicale et du prix des thérapies. Ainsi, Act-Up est intervenu auprès de la FDA pour obtenir la levée précoce d'essais cliniques à l'aveugle (mars 1987), à Saint Patrick Cathedral (1989), auprès des National Institutes of Health (1990), etc.

La phase IV, phase de pharmacovigilance, fait l'objet d'une attention particulière de la part des patients et des autorités sanitaires. Pour certaines pathologies, les associations de patients jouent *de facto* un rôle de surveillance.

L'industrie y trouve un intérêt car elle doit d'une part réagir le plus rapidement possible pour retirer du marché des produits jugés dangereux⁷. Elle peut, d'autre part, effectuer sur une population de taille réelle des études post-AMM. Celles-ci permettent aux firmes de trouver d'autres indications aux molécules, prolongeant ainsi la durée de vie et la protection juridique des produits (Weinmann, 2003). De leur côté, les autorités sanitaires comme les patients voient, dans la phase de pharmacovigilance, un moyen de bénéficier des nouvelles molécules tout en prévenant les risques sanitaires aux moindres coûts.

Partie II. Patients-consommateurs et stratégies des firmes

L'objectif de cette partie est de montrer que les changements organisationnels survenus dans le secteur de la pharmacie (désintégration verticale du secteur, tendance à la spécialisation des firmes et externalisation de la R&D sous la forme de joint venture et/ou de partenariat par exemple) peuvent être analysés comme une adaptation des firmes aux changements technologiques et au nouveau pouvoir des patients.

2.1 Évolution du secteur

L'évolution récente du secteur pharmaceutique a été marquée par des changements organisationnels majeurs. Cette évolution a été marquée d'une part par un mouvement de recentrage des grandes firmes au cours duquel de nombreuses scissions et fusions ont redessiné le secteur. Mais cette restructuration a laissé la place, conformément à l'analyse des dynamiques de changement de Nelson et Winter, à de nombreuses petites firmes spécialisées capables de capter les différentes activités externalisées par les grandes firmes.

- Un processus de désintégration et de recentrage

Au début des années soixante-dix les activités pharmaceutiques étaient réalisées au sein des industries chimiques. Ces firmes prenaient la forme de groupes de taille importante, intégrée et qui réalisaient des activités de chimie⁸, de pharmacie et d'agrochimie. Au début des années quatre-vingt-dix ces grands groupes intégrés verticalement ont commencé une phase de désintégration et

⁷ Ainsi, par exemple, le 30 septembre 2004, en raison de risques importants d'accidents cardio-vasculaires le Vioxx® est retiré du marché. Il représentait 10% des ventes de Merck et a fait chuter de 40% ses actions. On peut recenser d'autres cas comme l'Isoméride® et le Pondéral® retirés en 1998 ; le Rézullin® retiré en 2000 et le Baycol® (commercialisé en France sous le nom de Stalor®) retiré en 2001.

⁸ Traditionnellement les industries chimiques étaient divisées en trois secteurs : la chimie de base (ou chimie lourde), la chimie fine qui développe des produits issus de la chimie de base et la chimie de spécialité destinée à la mise sur le marché des produits finaux et elle-même divisée en deux sous-secteur, la parachimie et la pharmacie.

donc de cessions de certaines de leurs activités. Ce mouvement de recentrage de firmes intégrées s'est ensuite poursuivi par la séparation des activités de pharmacie et d'agrochimie. Au début des années deux mille, de nombreuses firmes ont scindé leurs activités, et des opérations de cession ont accompagné les opérations de fusions.

Progressivement ce processus de cession-fusion a conduit à un recentrage des activités et à une forte spécialisation des firmes. Aujourd'hui ce processus se poursuit avec une spécialisation des firmes dans certaines classes thérapeutiques ou dans certaines étapes du processus de production, en particulier la recherche et développement (Coutinet et Sagot-Duvauroux, 2003).

- Une augmentation de la concentration du secteur

Le secteur connaissait, au début des années quatre-vingt-dix, un niveau de concentration moyen plus faible que des industries de chiffre d'affaires comparable (le secteur automobile par exemple). Les années quatre-vingt-dix ont été marquées par une vague de fusions et acquisitions d'ampleur inégalée qui a fortement augmenté le degré de concentration dans la pharmacie. L'industrie pharmaceutique n'est pas la seule industrie concernée par cette vague d'opérations de fusions et acquisitions mais elle est parmi les secteurs les plus touchés avec les industries pétrolières et les télécommunications. Depuis 1994, les quinze premiers laboratoires pharmaceutiques ont été engagés dans au moins une opération de fusion et acquisition. Les plus grandes firmes du secteur sont toutes le résultat de rapprochements successifs. Ainsi, par exemple, le numéro un mondial, Pfizer a été constitué par l'acquisition de Pharmacia et de Searle ; le numéro deux, GlaxoSmithKline est issu de cinq opérations de rapprochements. Le groupe Sanofi-Aventis, provient de la fusion entre Sanofi et Aventis, firme créée, en 1998, grâce à la fusion de Rhône-Poulenc et de Hoechst. Ces différentes opérations ont permis de créer des firmes de grandes tailles et présentes sur les marchés mondiaux (tableau n°3).

Tableau 3 : Ventes des plus grandes compagnies en 2003

Rang	Firmes	Ventes (milliards de \$)	Taux de croissance 2002/2003
1	Pfizer	47	14 %
2	GlaxoSmithKline	31	9 %
3	Sanofi-Aventis	25	22 %
4	Merck & Co	23	11 %
5	Johnson & Johnson	22	16 %
6	Novartis	20	24 %
7	AstraZeneca	19	5 %
8	Bristol-Myers-Squibb	15	9 %
9	Roche	15	20 %
10	Abbott	13	15 %

Source : d'après Northrup (2005)

Nelson et Winter (2002) expliquent les concentrations d'entreprises en distinguant deux dynamiques de changement. La première dynamique peut être liée à un développement externe de

la science, elle est alors qualifiée de « *science based* ». La seconde, peut émerger au niveau de la firme, c'est un changement « cumulatif ». Nelson et Winter montrent qu'un régime de changement cumulatif avantage les firmes en place, en particulier les firmes dominantes tandis qu'un changement « *science based* » privilégie des firmes plus petites ainsi que les entrants.

Les changements technologiques survenus dans le secteur pharmaceutique, issus de la révolution des biotechnologies, peuvent être qualifiés de « *science based* » et s'accompagnent, conformément à l'analyse de Nelson et Winter, de l'émergence de nombreuses petites firmes. Cependant, cette dynamique n'a pas évincé les firmes en place. Celles-ci, contrôlant les actifs spécialisés clés complémentaires aux nouvelles technologies, ont été capables de bénéficier de ces dernières en se focalisant sur les applications des technologies de base. Elles ont alors laissé des niches dans lesquelles les nouveaux entrants ont pu développer la technologie.

Le secteur pharmaceutique est donc une bonne illustration des arguments de Nelson et Winter. Il est aujourd'hui composé de très grosses firmes leaders « les big pharma⁹ » (comme Pfizer et Glaxo) qui coexistent avec des firmes de taille moyenne (comme Roche) mais actives sur le marché mondial et des petites firmes souvent spécialisées dans la recherche et développement.

- *Une externalisation de certaines activités*

Le processus de spécialisation décrit précédemment s'accompagne d'un mouvement important d'externalisation de certaines activités traditionnelles. Ce processus amorcé pour les activités de R&D touche aujourd'hui toutes les étapes de fabrication, notamment les étapes de production et de commercialisation.

Dans la phase de R&D, il est nécessaire de décomposer la recherche du développement qui mobilisent différentes compétences des firmes.

- Les possibilités de recherche offertes par les biotechnologies ont été accrues mais associées à une augmentation du risque d'échec. Le taux d'attrition (c'est-à-dire le taux d'échec) des molécules n'ayant pas été développées par suite de leurs effets secondaires est de 9 sur 10. Ce risque accru a conduit les firmes à développer des collaborations avec des laboratoires de recherche spécialisés sur certaines molécules. Ces collaborations, prenant la forme d'accords (de licence, de co-développement ou de Contract Research Organization -CRO¹⁰- par exemple), permettent aux firmes de limiter les coûts et les risques tout en restant présentes sur de nombreuses pistes de recherche.

⁹ Les *big pharmaceutical companies*, souvent appelées « big pharma », sont de grandes firmes pharmaceutiques multinationales spécialisées dans la découverte, le développement et la commercialisation de nouvelles molécules chimiques (Pfeffer, 2005)

¹⁰ Les CRO sont des organisations qui offrent à leurs clients un éventail de services de recherche. Les services offerts comprennent notamment le développement, le management d'essais cliniques toutes phases confondues, la gestion des dossiers de demandes d'AMM.

- De son côté, la phase de développement s'est complexifiée. Ceci s'explique par l'augmentation du nombre d'études cliniques exigées pour obtenir une AMN, du nombre de patients sur lesquels ces essais cliniques sont réalisés ainsi que du nombre de tests effectués sur chaque patient. Les firmes pharmaceutiques présentes sur de nombreuses pistes de recherches sont amenées à externaliser le développement de certaines molécules. Compte tenu du caractère stratégique de cette phase, cette externalisation concerne les molécules qui n'appartiennent pas à leur cœur de compétences et réalisent elles-mêmes celles appartenant aux classes thérapeutiques sur lesquelles elles sont spécialisées.

Le processus d'externalisation de la phase de commercialisation est plus récent. Cette phase essentielle pour faire connaître et vendre un médicament pour lequel les publicités sont strictement encadrées nécessite des compétences spéciales et a des coûts élevés. Or les laboratoires spécialisés dans la recherche et/ou le développement de nouvelles molécules ne disposent pas de ces compétences. Ils sont alors amenés à externaliser souvent à des grosses firmes la commercialisation de leur produit souvent sous la forme de Contrat-Sales Organization (CSO)¹¹.

Tableau 4 : Différents modèles d'organisation du processus de production pharmaceutique

<i>Découverte</i>	<i>Développement</i>	<i>Production et commercialisation</i>
Grandes firmes pharmaceutiques		
Sociétés d'outils de recherche biotechnologies	Contrat Research Organisation CRO	Contrat-Sales Organisation CSO
Firmes biopharmaceutiques	Firmes pharmaceutiques	
	Contrat Manufacturing Organisation CMO	

Source : d'après Northrup (2005)

Les différentes évolutions décrites ici –recentrage/spécialisation des firmes, concentration et externalisation–, permettent de définir un nouveau modèle de firme pharmaceutique. Ce modèle est radicalement différent du modèle antérieur de la firme chimique verticalement intégrée. Dans la période récente, les firmes ne prennent plus le contrôle complet d'une technologie de recherche, l'innovation est très fortement liée aux activités scientifiques et aux relations que les firmes ont avec les institutions de recherche. En conséquence, le secteur s'est réorganisé en réseaux de firmes biotechnologies d'une part (qui manquaient d'expérience dans les tests cliniques) et de firmes

¹¹ Les CSO sont des contrats de sous-traitance qui permettent aux firmes d'optimiser la commercialisation des Blockbusters.

"établies" qui ont adopté les technologies moléculaires (Malerba et Orsenigo, 1990, 1993). Plus récemment, Orsenigo, Pammolli et Riccaboni (2001) ont montré que l'émergence d'un réseau dense liant des firmes de type différent à des instituts de recherche est la conséquence du développement des biotechnologies moléculaires. Pour le montrer, les auteurs examinent l'influence des propriétés spécifiques des processus d'apprentissage sur les formes possibles d'organisation des activités innovantes. En définitive, la formation et l'évolution consécutive du réseau d'alliances de R&D peuvent être interprétées comme une adaptation à l'émergence d'une connaissance de base radicalement nouvelle¹². Le progrès scientifique simplifie l'espace de recherche en fournissant des théories générales mais, dans le même temps, augmente et déforme l'espace de recherche pertinent. Les firmes peuvent au mieux acquérir des fragments de cette connaissance pertinente.

L'archétype actuel de la firme pharmaceutique est une firme de très grande taille, présente sur les marchés mondiaux et entretenant de nombreuses relations avec d'autres firmes, plus petites et spécialisées dans une étape du processus de fabrication et avec des institutions de recherche. Cette nouvelle forme organisationnelle permet de qualifier ces firmes de « firme réseau ».

2.2. Pouvoir des patients et stratégie des firmes

Les évolutions constatées dans le secteur pharmaceutique ont souvent été analysées et interprétées comme les symptômes d'un changement de paradigme technologique (Cimoli et Dosi, 1995 ; Depret et Hamdouch, 2002). Ces différentes approches se sont surtout intéressées aux relations entre les évolutions technologiques et les adaptations de l'organisation industrielle, laissant au second plan le rôle des changements dans la demande. Dans des travaux plus récents, Malerba (2005), précise que la demande est un élément clé de la définition et de l'évolution d'un secteur. Associée aux caractéristiques de l'offre, elle contribue à la définition d'un Système Sectoriel d'Innovation (SSI) (Freeman, 1987 et Lundvall, 1993). Un SSI est composé de trois principaux blocs ; une base de connaissance et des technologies ; des acteurs et réseaux ainsi que des institutions. Un SSI comprend une série d'agents portés par des interactions marchandes ou non marchandes pour la création, le développement et la diffusion de nouveaux produits sectoriels.

Cette approche en terme de système sectoriel donne une signification particulière à l'organisation d'un secteur. Celle-ci découle des relations des acteurs du système entre eux et des relations de ces mêmes acteurs à la connaissance, aux produits et à la technologie. Les types de relations et de réseaux diffèrent d'un système sectoriel à un autre. Ils résultent des caractéristiques de la connaissance de base, du processus d'apprentissage pertinent, des bases technologiques, des

¹² La « connaissance de base » rassemble l'ensemble des connaissances et des techniques scientifiques sur lesquelles repose l'industrie pharmaceutique.

caractéristiques de la demande et des dynamiques de complémentarité. Un système sectoriel est alors la résultante collective, spécifique au secteur, émergeant de l'interaction et de la coévolution de ces éléments variés (Malerba, 2005).

L'objectif de cette section est d'intégrer les changements intervenus dans la demande à l'approche de Malerba (2005) des SSI. Comme montré précédemment, la demande s'adressant aux firmes pharmaceutiques a été l'objet de transformations importantes au cours des années 1990¹³. Ces transformations ont permis l'émergence d'une « demande de médicaments » qui a conduit les firmes et les instances de régulation du secteur à modifier leurs orientations et méthodes de R&D ainsi que les choix stratégiques de produits.

- Demande de médicaments, orientations et méthodes de R&D

L'influence de la demande sur les orientations et les méthodes de R&D se fait par l'intermédiaire des associations de malades et de consommateurs.

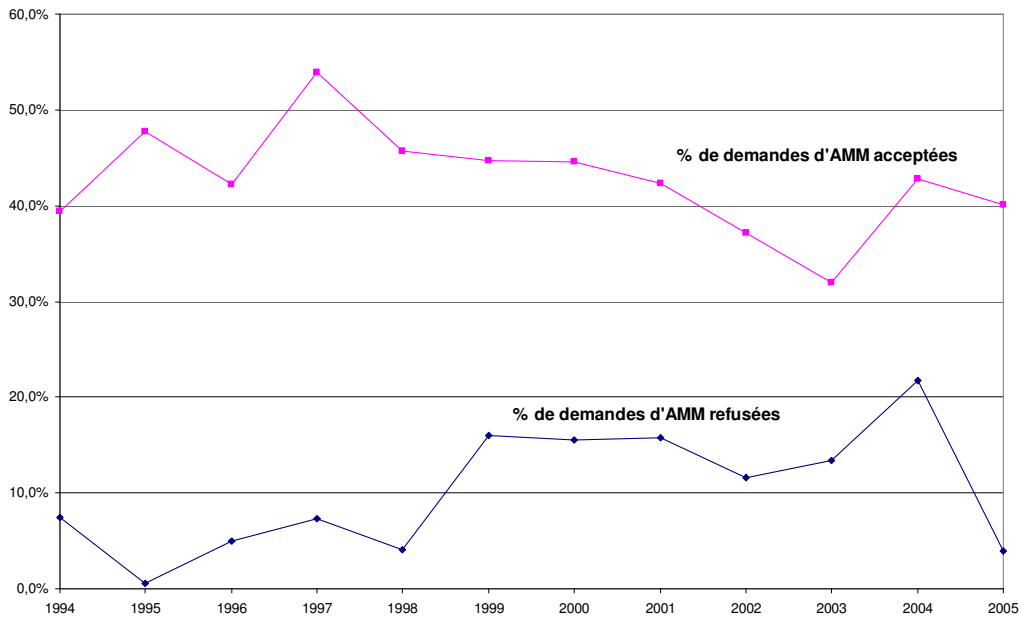
La demande influence les méthodes de recherche en contribuant à l'allongement des phases de développement et de pharmacovigilance. Dans les années soixante, à la suite de trois affaires (celles du Stalidon®, de la Thalidomide® et du Distilbène®) qui ont fait scandale auprès des patients, les contrôles publics se sont renforcés et les autorisations de mise sur le marché (AMM) ont été créées. Les États-Unis ont ainsi instauré leur première procédure AMM en 1962. En France, les contrôles en double aveugle ont été établis dans les années 70, la commission AMM a été créée en 1978 et l'Agence Française du Médicament, devenue AFSSAPS en 1998, a vu le jour en 1993. L'Union Européenne se dote, en 1995, de l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Le graphique 3 ci-dessous montre l'effet de ces contrôles sur le nombre d'octroi et de refus des AMM. A partir de 1998, date de la création de l'AFSSAPS, le mécanisme d'attribution des AMM semble se durcir puisque l'on observe une diminution progressive des octrois et, parallèlement, une augmentation assez marquée des refus d'AMM.

L'Une des conséquences de la mise en place et du durcissement de ces réglementations est un accroissement de la durée d'accès au marché pour les firmes (graphique 4).

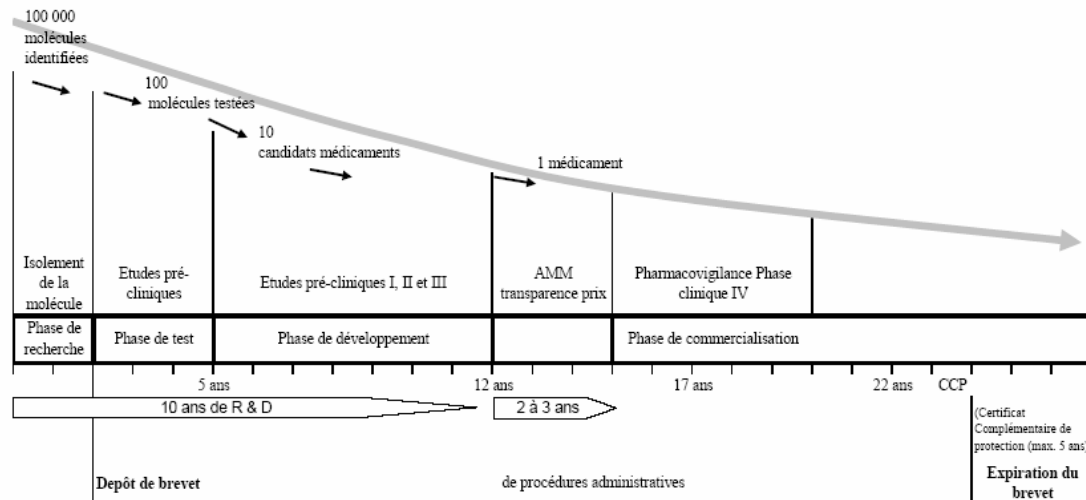
¹³ Dans le cadre des SSI, la demande est constituée de consommateurs individuels, de firmes et d'agences publiques caractérisées chacune par des connaissances, des processus d'apprentissage, des compétences, des objectifs et affectées par des facteurs sociaux et institutionnels.

Graphique 3 : Évolution des octrois et refus d'AMM en France (en % du total des demandes)



Source : d'après le Rapport d'activité de l'AFSSAPS (2006)

Graphique 4. Phases de recherche développement d'une molécule



Source : Rexecode (2004)

Ainsi, selon Didier (2005), il s'écoule environ vingt ans entre la recherche de molécules et leur mise sur le marché. Ceci a progressivement conduit à un renchérissement de la phase de développement mais aussi à une augmentation du risque financier en cas d'échec de commercialisation de la molécule. Pour tenter de limiter l'allongement de la phase III, les autorités politiques ont instauré une phase complémentaire de pharmacovigilance (phase IV) au cours de laquelle un produit mis sur le marché continue d'être testé. Lors de cette phase, les firmes continuent à supporter un coût de recherche bien que le produit soit sur le marché.

La demande par l'intermédiaire des associations a, par ailleurs, un impact sur les choix de classes thérapeutiques sur lesquelles portent les recherches des firmes. Elles ont ainsi orienté les firmes vers des pathologies telles que le sida ou certaines maladies orphelines en multipliant les relations avec les laboratoires pharmaceutiques et, parallèlement, en finançant de plus en plus de programmes de recherche (Rabeharisoa et Callon, 2002).

Ces mêmes associations ont aussi pour objectif d'amener les firmes à améliorer le Service Médical Rendu (SMR) de leurs produits. Dans ce but, elles incitent les laboratoires à identifier plus précisément les populations de malades qui bénéficient véritablement d'un médicament. En effet, les Blockbusters actuels ne se révèlent efficaces que pour environ 40% des patients. Cela implique, pour les firmes, de porter une plus grande attention à la phase de commercialisation des produits. Les stratégies consistent, par exemple, à proposer une molécule sous plusieurs formes ou en dosages différents adaptés aux différents types de patients¹⁴. Cependant, ces stratégies, parce qu'elles concernent un nombre réduit de patients potentiels renchérit, encore, le coût d'élaboration des médicaments.

- Demande de médicaments et choix stratégiques de produits

En s'informant, le patient acquiert une capacité d'expertise jusque là réservée aux prescripteurs. En conséquence, les patients ont un recours plus fréquent à l'automédication. Ce comportement encourage les firmes à accroître l'offre de médicaments *over the counter* ou médicaments de comptoir (OTC)¹⁵. Cette dynamique de l'offre d'OTC, commune à tous les acteurs, crée les conditions d'émergence d'un véritable « marché » des OTC, indépendant du marché des médicaments¹⁶. Les OTC représentaient, en 1999, 30% du marché français du médicament (Drees, 2001). La France se situe ainsi en quatrième position derrière la Belgique, l'Allemagne et le Royaume-Uni. Cependant, un tiers de ces produits sont effectivement achetés sans ordonnance et plus des deux tiers sont remboursables. Les auteurs de l'étude de la Drees constatent un lien entre le mode de délivrance du médicament et ses conditions de remboursement. Les trois quart des OTC achetés sans ordonnance sont effectivement non remboursables. A ces incitations financières

¹⁴ Les produits actuels ne sont que rarement déclinés, par exemple, en dosage pédiatrique.

¹⁵ De la réglementation du secteur découle la classification des molécules en trois segments de marché. Les principes qui regroupent les médicaments de prescription et remboursés, les génériques qui sont les copies légales des médicaments principes remboursés et dont le brevet est terminé et les OTC (over-the-counter) qui sont les produits d'automédication en vente libre et non remboursables. Les principes représentent la part de marché la plus élevée (78%) et la plus rentable viennent ensuite les OTC (12%) et les génériques (10%)

¹⁶ Le développement par les firmes des médicaments OTC répond aussi aux intérêts des organismes de régulation dans leur volonté de régulation comptable du secteur et aux intérêts des firmes qui y trouvent un moyen de contrer les effets néfastes de l'arrivée des génériques.

s'ajoute l'interdiction de la publicité grand public pour les médicaments remboursables quelque soit leur mode de prescription.

Tableau n°5 : Part des OTC vendus en France, en 1999

OTC achetés sans ordonnance et non remboursables	OTC achetés sans ordonnance et remboursables si prescrits	OTC achetés avec ordonnance
8.5%	1%	21%

Source : Drees (2001)

Les personnes âgées, les femmes et les catégories sociales supérieures sont les principaux consommateurs d'OTC. De façon générale les variables socio-économiques comme le revenu, la CSP ou le niveau d'éducation jouent un rôle important sur la décision d'achat d'OTC. Le développement des OTC a conduit les firmes à mettre en œuvre des stratégies marketing axées notamment sur la publicité. Au cours des années 90, la publicité à destination du grand public a été autorisée pour les médicaments non soumis à prescription médicale, non remboursables par l'assurance maladie et dont l'AMM ne comporte pas de restriction en matière de publicité en raison d'un risque pour la santé publique (Siwek, 1999). La publicité auprès du grand public peut être faite sur différents supports (presse écrite, radio, télévision affiches etc...) mais elle est précédée d'un contrôle de l'autorité administrative.

Parallèlement, les firmes conscientes du nouveau rôle des patients-consommateur au sein du colloque singulier, sont amenées à diffuser de l'information sur leurs princeps directement auprès des patients. Ce phénomène explique la présence de plus en plus marquée des firmes sur les sites internet d'information médicale.

Pour Grandfils et *Alii*, (2004), les stratégies de développement d'OTC sous forme d'isomères de certains princeps d'une part et de diffusion d'information sur les princeps auprès des patients d'autre part, s'inscrivent comme l'une des principales stratégies mises en œuvre face à l'arrivée des génériques¹⁷. Cette explication valide l'hypothèse selon laquelle le patient consommateur est bien un acteur important dans le choix des médicaments.

Ces stratégies confirment l'importance qu'accorde l'industrie pharmaceutique au rôle des patients dans les décisions d'achat de médicaments. Elles mettent aussi en évidence le rôle stratégique accru des phases de commercialisation et des stratégies marketing développées par les firmes. Les firmes en place depuis plusieurs années dans le secteur disposent d'un avantage dans ce domaine sur les

¹⁷ Les autres stratégies relevées dans cette étude sont :

- Développer soi-même les génériques associés à ses princeps (Glucophage® de Merck-Lipha par exemple, développé en générique par Merck Generics sous le nom Metformine Merck®),
- négocier des prolongations de protection sous la forme de Certificats Complémentaires de Protection (CCP),
- Modifier à la marge ses princeps pour obtenir un nouveau brevet,
- Mener une bataille juridique afin de retarder l'échéance du brevet.

nouveaux entrants. Ceci explique le développement récent des alliances dans les phases de commercialisation entre des « big pharma » et des *starts up* ayant mis au point de nouveaux produits.

Les réorganisations identifiées au sein du secteur s'expliquent donc, non seulement par la révolution biotechnologique mais aussi par la modification de la demande engendrée par les transformations du rôle du patient. Les firmes ont alors développé différentes stratégies pour s'adapter à cette demande nouvelle. Ces stratégies concernent toutes les étapes de fabrication d'une molécule, des orientations et durées de la R&D à la commercialisation du produit. La mise en œuvre et le coût d'élaboration de ces stratégies incitent les firmes à développer des relations inter-firmes sous la forme d'alliances ou de contrats (CRO ou CSO), de relations de partenariat favorisant ainsi l'émergence de petites firmes.

Pour faire face cette montée des coûts de production, Brisson (2002), propose, entre autres, la mise en commun des savoirs fondamentaux, par exemple au moyen d'accords de partenariat et l'externalisation de certaines phases de recherche (les phases cliniques les plus coûteuses qui ne sont pas nécessairement stratégiques) afin, pour chaque firme de se créer une compétence « d'assembleur de compétences » et de se créer, en aval, une spécificité mesurable en termes de « bien-être » des patients. De la même manière, selon Weinmann (2003), l'augmentation des coûts favorise l'émergence de relations de partenariats et la création de *starts up* de R&D financées par le capital risque. Enfin, elle participe à la spécialisation des firmes sur certaines classes thérapeutiques

L'approche en terme de système sectoriel d'innovation mentionnait les acteurs et les réseaux comme deux de ses trois constituants. Or l'évolution du secteur pharmaceutique repose en grande partie sur ces deux composantes. Parmi les acteurs, la demande se crée une place plus en plus influente sur le comportement de recherche et d'innovation des firmes pharmaceutiques. De leur côté, les réseaux sont omniprésents, tant au niveau de l'offre, grâce à l'émergence de « firmes réseau » que de la demande, dont l'influence repose sur des réseaux d'acteurs auxquels sont associés les praticiens, les chercheurs, voire les firmes pharmaceutiques. Acteurs et réseaux, associés à une base de connaissance et à des technologies spécifiques, contribuent à faire du secteur pharmaceutique un système sectoriel d'innovation disposant, en cela d'un mécanisme original de développement et de diffusion de nouveaux produits.

Conclusion

L'industrie pharmaceutique s'est profondément transformée au cours des années quatre vingt dix et deux mille. Cette transformation a concerné à la fois les éléments de l'offre et de la demande. La révolution des biotechnologies a engendré un vaste mouvement de fusions-acquisitions-scissions qui a donné naissance à des firmes de très grande taille, « les *big pharma* » ainsi qu'à des petites firmes spécialisées sur une étape de production. L'augmentation des informations à la disposition du patient a modifié ses connaissances et son rôle au sein du « colloque singulier ». Ces évolutions se sont traduites par une forte augmentation du coût de production qui s'est répercuté sur l'organisation du processus de production d'une molécule (de la phase de recherche à celle de pharmaco-vigilance).

Les caractéristiques actuelles du secteur pharmaceutique sont donc la conséquence de cette double évolution. L'augmentation des coûts de recherche et développement est liée à l'émergence des biotechnologies mais aussi au degré d'exigence croissant des patients. Ceci a conduit les firmes à développer une organisation nouvelle de leur phase de R&D, par exemple, en externalisant certaines étapes. De la même manière, compte tenu de la spécialisation des unités de recherche, de la complexité des procédures d'AMM et du comportement des patients, les phases de commercialisation sont devenues cruciales pour la survie des firmes. Celles-ci vont externaliser ces phases soit aux grandes firmes « historiques » soit à de petites firmes spécialisées.

Le « modèle » de firmes pharmaceutique a donc radicalement changé. Passant de la grande firme intégrée à la firme entretenant de nombreuses relations inter-firmes –la firme-réseau–

De son côté, la demande a elle aussi multiplié les relations entre malades d'une part, au travers des collectifs et des associations, avec les médecins d'autre part, souvent à l'origine et toujours actifs dans les associations, et, enfin, avec les institutions telles que les centres de recherche publics, en partie financés par ces associations.

Firmes-réseaux et demande se sont finalement rencontrées –hors marché– afin de redessiner, la dynamique de recherche-développement du secteur dans ce que Malerba qualifie de « système sectoriel d'innovation ». Cette dynamique spécifique est caractérisée par une interdépendance et une forte influence croisée des acteurs. Elle repose sur les caractéristiques particulières de la base de connaissance du secteur (technicité importante) et le cadre législatif particulier des médicaments.

Cette dynamique, dans laquelle la demande joue un rôle primordial a eu plusieurs effets : sur le plan de l'organisation industrielle mais aussi sur la perception du rôle de chaque acteur. Ainsi, le patient-acteur n'est plus tout à fait un client. Il ne se contente plus d'un produit pharmaceutique mais agit pour obtenir un soin thérapeutique adapté à sa maladie. C'est ce qui le motive à participer (par son action et son financement) aux réseaux de patients. Sous cette influence, et parce que les firmes y

trouvent leur intérêt, le secteur glisse progressivement d'une offre de médicaments à une offre thérapeutique mieux adaptée aux besoins de santé de chaque patient.

Bibliographie

CIMOLI, M., DOSI, G., (1995), "Technological Paradigm, Patterns of Learning and Development: an Introductory Roadmap.", *Journal of Evolutionary Economics*, n°5, pp.243-268.

COUTINET N. et SAGOT-DUVAUROUX D. (2003), *Économie des fusions et acquisitions*. Repères n°362, La découverte, Paris.

DEPRET, M.-H., et HAMDOUCH, A., (2002), *La nouvelle économie industrielle de la pharmacie - Structures industrielles, dynamiques d'innovations et stratégies commerciales*, Elsevier, Paris.

DIDIER, M., (2005), "Les nouveaux modèles de l'industrie du médicament", Communication au Colloque *La santé: un ressort de la croissance économique*, Cercle des économistes, 17 mai.

DODIER N. (2003), *Leçons politiques de l'épidémie de sida*, Paris, Éditions de l'EHESS.

DOMIN, J-P, (2006), "La démocratie : le nouveau paradigme de la politique de santé", Communication au 15ème colloque de la revue "Politique et Management public" : *L'action publique au risque du client ? "Client-centrisme" et citoyenneté*. Mars.

DOSI, G, (1982), "Technological Paradigms and Technological Trajectories. A suggested Interpretation of the Determinance and Directions of Technical Change.", *Research Policy*, Vol.11, n°3. pp.147-162.

DRESS, (2001) La Consommation de médicaments non prescrits, *Études et Résultats*, n° 105. Mars.

ENA, (2003), "Médicament et santé", rapport du séminaire *politiques de santé*. Juillet.

FREEMAN, C., (1987) *Technology Policy and Economic Performance: Lessons from Japan*. London: Frances Pinter.

GRANDFILS, N., PARIS, V. & SERMET, C., (2004), "Les laboratoires pharmaceutiques face à l'arrivée des génériques : quelles stratégies pour quels effets ?", *Questions d'économie de la santé*, n°84, octobre.

LE PEN, C., (2005), "Patient ou personne malade ? Vers un consommateur de soins responsable...", Communication au Colloque *La santé: un ressort de la croissance économique*, Cercle des économistes, 17 mai.

LUNDVALL, B.A. (1993) *National Systems of Innovation*. London: Frances Pinter.

MALERBA, F. & ORSENIGO, L., (1990), "Technological Regimes and Patterns of Innovation: A Theoretical and Empirical Investigation of the Italian Case" in Heertje, A. (ed.) *Evolving Industries and Market Structures*. Ann Arbor, MI:University of Michigan Press.

MALERBA, F. & ORSENIGO, L., (1993) "Technological Regimes and Firm Behavior", *Industrial and Corporate Change*, vol. 2, n°1, pp.45-74.

MALERBA, F., (2004), *Sectoral Systems of Innovation. Concepts, Issues and Analyses of Six Major Sectors in Europe*. Cambridge: Cambridge University Press.

MARCEL, T., (2006), La pédagogie des biotechnologies à l'égard d'opinions publiques parfois inquiètes, Communication au colloque : *Biotechnologies, France-États-Unis : quels marchés ?* Université Paris V, 23 mai.

- NELSON, R & WINTER, S. (2002), "Evolutionary Theorizing in Economics", *Journal of Economic Perspectives*, Vol. 16, n°2, pp.23-46.
- NORTHROP, J. (2005), "The pharmaceutical sector", in Burns, L.R. (ed): *The Business of healthcare innovation*, Cambridge University press, Cambridge.
- ORSENIGO, L., PAMMOLI, F. & RICCABONI, M., (2001), "Technological Change and Network Dynamics. Lessons from the Pharmaceutical Industry", *Research Policy*, Vol. 30, n°3, pp.485-508.
- PFEFFER, C. (2005), "The biotechnology sector – therapeutics", in Burns, L.R. (ed): *The Business of healthcare innovation*, Cambridge University press, Cambridge.
- RABEHARISOA V., CALLON M., (2002), "L'engagement des associations de malades dans la recherche", *Revue Internationale des Sciences Sociales*, n°171, pp.65-73.
- SIWEK, P.(1999), "Publicité et médicament" in *Système du médicament*, ADAP, n°27. Juin.
- WEINMANN, N., (2003), *groupes pharmaceutiques mondiaux « moyens » : quelles alternatives ?*, Étude de l'Observatoire des Stratégies Industrielles (OSI).