

DEBATER
A EUROPA

14

jan-jun 2016

EUROPA, FARMÁCIA, MEDICAMENTOS
EUROPE, PHARMACY, MEDICINES

Histoire de l'industrie pharmaceutique en France : De la liberté à la liberté surveillée (1800 à nos jours)

Bruno Bonnemain

Société d'Histoire de la Pharmacie, France

E-mail: bruno.bonnemain@wanadoo.fr

Resumo

A história da indústria farmacêutica em França, de 1800 aos nossos dias, é uma história surpreendente que começa apenas no século XIX. Foram muitos os fatores que condicionaram as atividades deste tipo de indústria em termos de pesquisa e desenvolvimento de novas drogas para comercialização. Alguns marcos têm assinalam esta história como a lei de Germinal (1803), que foi a origem da obrigação de existência de um farmacêutico responsável na indústria, a Guerra de 1914-1918, que veio mostrar a necessidade da indústria francesa fazer investigação em matéria de medicamento, ou a lei de 1941 criando oficialmente a especialidade farmacêutica e uma autorização para colocar os produtos no mercado. O aumento crescente do custo de novos tratamentos obrigou a repensar o modelo da indústria para permitir que mais pessoas tenham acesso a todas as inovações farmacêuticas úteis.

Palavras-chave: história da indústria farmacêutica; França; séculos XIX e XX

Résumé

L'histoire de l'industrie pharmaceutique en France, de 1800 à nos jours, est une histoire étonnante qui démarre réellement au cours du XIXe siècle. Des contraintes de plus en plus nombreuses vont venir contrôler les activités de cette industrie, tant au niveau de la recherche et du développement de nouveaux médicaments que de la commercialisation. Certaines étapes clefs ont marqué cette histoire comme la loi de Germinal (1803) qui sera à l'origine de l'obligation d'un pharmacien responsable dans l'industrie, la guerre de 1914-1918 montrant la nécessité pour l'industrie française de faire de la recherche et du développement en matière de

médicament, ou encore la loi de 1941 créant officiellement la spécialité pharmaceutique et un visa pour mettre les produits sur le marché. Le coût croissant des nouveaux traitements va sans doute obliger à repenser le modèle de cette industrie pour permettre au plus grand nombre d'accéder à toutes les innovations pharmaceutiques utiles.

Mots-clés: histoire de l'industrie pharmaceutique; France; XIXe et XXe siècles

Abstract

History of the French pharmaceutical industry: from freedom to probation (1800 to nowadays). The history of the pharmaceutical industry in France, from 1800 up to now, is a surprising history which starts really during the XIXe century. Over the years, more and more constraints will be controlling all the activities of this industry during research and development as well as during the commercialization phase. Some key steps were important milestones for this industry in France such as the Germinal law (1803) which will be at the origin of the responsible pharmacist requirement in the industry, the 1914-1918 world war that was an opportunity for the industry to recognize the need for an active R&D activity, or also the 1941 law that officialized the pharmaceutical specialties and a visa to approve their commercialization. The growing cost of new treatments will need to review the present model of this industry to allow most patients to have access to all useful pharmaceutical innovations.

Keywords: pharmaceutical industry history; France; XIX and XX century

De très nombreux auteurs se sont penchés sur l'histoire de l'industrie pharmaceutique en France. C'est en effet une histoire étonnante et pleine de rebondissement, mais aussi l'histoire moderne de la pharmacie depuis la Révolution Française. C'est en effet à partir du XIXe siècle et plus encore de la seconde moitié du XIXe siècle que l'industrie du médicament va progressivement se mettre en place. Elle est le fruit d'un certain nombre d'évolution dans le domaine pharmaceutique et chimique, en particulier :

- La découverte des alcaloïdes et la nécessité de les préparer industriellement pour obtenir une qualité constante.
- L'apparition de la spécialité pharmaceutique.
- Le développement de l'industrie chimique et de la chimiothérapie, puis de la génomique/protéomique...
- Le coût croissant des dépenses de R&D pour la mise au point de nouveaux médicaments, le brevet de médicament.

- La prise en charge du médicament par l'Assurance Maladie.
- Les contraintes réglementaires croissantes depuis 1941, date de la reconnaissance officielle de la spécialité et du visa, devenu autorisation de mise sur le marché.

Nous verrons ces différents aspects au travers de trois périodes que nous avons identifiées et à travers quelques exemples d'entreprises pharmaceutiques françaises.

I. Les débuts de l'industrie du médicament (1800-1915)

Le début du XIXe siècle est caractérisé par un bouleversement de la pharmacie.

Sur le plan législatif tout d'abord avec la loi de Germinal qui définit le cadre légal de l'activité pharmaceutique. Sans entrer dans le détail de cette loi fondatrice de la pharmacie moderne, on peut cependant en souligner quelques éléments. Cette loi du 11 avril 1803, dont l'initiative revient principalement à Fourcroy, avait pour objet principal l'organisation de six écoles de pharmacie et la réception des pharmaciens. Mais les 14 derniers articles concernaient également la « police de la pharmacie ». La loi supprimait le régime corporatif au profit de l'individualisme et substituait à la direction et à la surveillance collégiale de la profession l'action directe de l'Etat désormais responsable de la formation et de la réception des pharmaciens, de leur recrutement et de leurs inspections. La loi réaffirmait le principe du monopole des pharmaciens. La vente des remèdes secrets (dont nous reparlerons) était prohibée et les préparations officinales devaient être effectuées suivant les formules du Codex que le gouvernement devait faire rédiger (il paraîtra en latin puis en français en 1818).

Ensuite, sur le plan scientifique, ce début du XIXe siècle se caractérise par la découverte progressive des principes actifs des plantes. En 1806, le pharmacien Friedrich Wilhelm Stertürner découvre et isole de l'opium, la morphine, alcaloïde entrevu trois ans auparavant par Derosne et Séguin. Toujours à partir de l'opium, Robiquet isole en 1832, la codéine, éther méthylique de la morphine. En 1848, Merck isole un autre alcaloïde de l'opium, la papavérine. En France, Joseph Pelletier et Joseph Caventou isolent plusieurs alcaloïdes : à partir de la Noix Vomique, ils isolent la strychnine (1818), et la brucine (1819) ; à partir de l'Ellébore, la vératrine (1819) ; à partir du quinquina, la quinine (1820). Dès 1824, Pelletier fabrique industriellement la quinine et fonde avec Robiquet en 1830 une maison de produits chimiques. Toutes ces nouvelles substances isolées des plantes vont avoir deux conséquences immédiates : tout d'abord, de nombreux travaux plus systématiques vont être entrepris pour faire des extraits de plantes et pour isoler les substances actives. Mais la deuxième conséquence, c'est que le pharmacien d'officine va rapidement être confronté à l'impossibilité

de réaliser lui-même l'extraction et l'isolement de ces substances. Comme nous l'avons vu avec Pelletier, il faut passer au stade industriel. Cette découverte des alcaloïdes n'est pas le seul bouleversement dans les substances utilisables comme médicament. On découvre en ce début du XIXe siècle un grand nombre de nouveaux corps qui se révéleront essentiels pour la santé : l'iode est découvert par le pharmacien salpêtrier Courtois en 1811. Quelques années plus tard, en 1826, c'est le brome qui est découvert par Balard, pharmacien de Montpellier. Et les produits chimiques de synthèse commencent également à faire leur apparition : le nitrite d'amyle est isolé par le même Balard en 1844, le chloroforme est découvert en 1831 presque simultanément par Soubeiran en France, par Liebig en Allemagne et par Samuel Guthrie en Amérique. En 1853, Gerhardt découvre l'aspirine qui sera introduit en thérapeutique en 1899 par Bayer et Hoffmann.

On voit donc avec tous ces exemples que la pharmacie et le médicament commence à fortement évoluer au cours du XIXe siècle et que le pharmacien d'officine, habitué jusqu'à la Révolution française à réaliser des remèdes dont les recettes sont décrites dans des ouvrages de référence comme la Pharmacopée de Lémery, va rapidement se trouver démuné face à ces nouveautés dont on voit très vite l'intérêt pour les malades. Il faut donc trouver des sources fiables de substances actives que le pharmacien peut mettre en œuvre pour préparer les produits finis. Et c'est la première étape de l'industrialisation du médicament. Amand Dausse, en 1834, crée la première fabrique d'extraits de plantes médicinales en France. Il s'agit d'améliorer la conservation des extraits et de garantir leur teneur en principes actifs. La première étape d'un processus industriel de fabrication consiste à contrôler les sources de plantes, à faire sécher ces plantes de façon à assurer leur conservation et à constituer des réserves prêtes à l'emploi. Il faut ensuite les réduire en poudre, puis les épuiser par dissolution dans l'eau, l'alcool ou l'éther. Il y a ensuite une étape de concentration, sans trop altérer les produits par un usage mal contrôlé de la chaleur nécessaire à cette opération. C'est à ce problème que va s'attaquer Amand Dausse. L'évaporation des « liqueurs extractives » se fait à feu nu, ce qui soumet leur contenu à une chaleur élevée, au détriment de la conservation des principes actifs, comme l'on démontré à l'époque les expériences de Caventou. On s'efforce d'améliorer leur préparation en fonction de la connaissance récemment acquise de l'action néfaste de la chaleur et de l'oxygène de l'air, en obtenant une température la plus régulière possible. Dausse présente à la société de pharmacie (devenue Académie nationale de pharmacie) son Mémoire pour la préparation de tous les extraits pharmaceutiques par la méthode de déplacement le 28 janvier 1835. « L'appareil de Dausse, composé d'une série de vases peu profonds, chauffés à feu, mais pourvus du régulateur à eau chaude de Sorel, a pour

but de régler automatiquement le tirage du foyer ».¹ Amand Dausse semble initialement destiner son invention à l'officine car son appareil est portable. Mais l'appareil sera en fait utilisé à des fins industrielles dans les installations de Amand Dausse. Tout au long du XIXe siècle, le laboratoire Dausse va se diversifier, en amont en organisant la production, la récolte et la dessiccation des plantes, et en aval par la fabrication de médicaments sous des formes galéniques diverses.

Mais l'exemple le plus frappant d'industrialisation naissante au XIXe siècle est le cas de Menier puis de la Pharmacie Centrale de France. Il n'est pas possible ici de retracer toute l'épopée de Menier qui commence avec Jean-Antoine-Brutus Menier (1795-1853), troisième enfant d'une famille de marchands, un milieu relativement aisé et instruit. On trouve dans sa lignée paternelle nombre de gens de justice, huissiers et notaires royaux, et quelques hommes d'église. Mais l'étude de ses origines familiales fait surtout apparaître l'existence de deux traditions professionnelles qui, sans avoir véritablement déterminé son itinéraire, ont pu utilement préparer sa carrière. Outre les gens affairés à la marchandise et au négoce, on voit apparaître dans la parenté proche de Jean-Antoine-Brutus plusieurs pharmaciens et chirurgiens, parmi lesquels son oncle et parrain Antoine. De 1811 à 1813, Ménier fut, écrit Chevallier, « placé comme élève chez le sieur Maignan, pharmacien du Prytanée »². C'est donc sous la direction de Louis Meignan que Jean-Antoine Brutus découvre pendant deux ans les substances pharmaceutiques dont la pulvérisation devait être à l'origine de sa fortune. Mais pour des raisons diverses, il ne va pas au bout de ses études de pharmacie immédiatement. L'année 1815 marque les véritables débuts dans les affaires de Jean-Antoine-Brutus Menier. Il part d'un constat : l'impossibilité pour le pharmacien éloigné des grands centres d'approvisionnement, notamment de la capitale, de se tenir au courant de toutes les innovations et surtout de vérifier l'authenticité des produits achetés, tant est grand le nombre des fournisseurs. Donner au commerce de la droguerie l'impulsion que réclament les temps nouveaux signifie que le droguiste doit désormais devenir l'intermédiaire entre « les fabricants de tout genre » et les pharmaciens. C'est au droguiste qu'il incombe de procéder à une « étude comparée de leurs produits, de leurs prix, de leurs manières de traiter les affaires », afin d'offrir aux correspondants « les articles du commerce parisien à des conditions telles qu'il leur serait plus difficile d'en obtenir de plus avantageuses en s'adressant directement aux

¹ Michèle RUFFAT, 175 ans d'industrie pharmaceutique française. Histoire de Synthélabo. Editions La Découverte, Paris, 1996.

² Nicolas Sueur. La Pharmacie Centrale de France : une coopérative au service d'un groupe professionnel 1852-1879. Thèse Histoire, Lyon 3, 2012.

fabriques. »ⁱⁱ Mais le projet de J.-A.-B. Ménier ne se limite pas à ce seul aspect. Il entend fournir à ces mêmes pharmaciens les substances pulvérisées que ceux-ci produisaient souvent eux-mêmes. Pour occuper ce créneau, dirait-on aujourd'hui, il veut innover sur le plan de la production et de la commercialisation. Il s'agit de mécaniser la production des substances végétales et minérales et de gagner la confiance des clients en garantissant l'homogénéité, l'origine et la pureté du contenu de chaque sac.

Faire passer la fabrication des poudres pharmaceutiques du stade artisanal des préparations magistrales et officinales au niveau industriel suppose de lever de nombreux obstacles techniques, mais aussi financiers et culturels. Les solutions apportées à ces différents problèmes par le jeune Ménier le font apparaître comme un entrepreneur audacieux ayant su capter très tôt le sens de l'évolution d'un secteur promis à un grand avenir. Mais les débuts de cette «pénétration du capitalisme dans l'univers de la santé»ⁱⁱ révèlent également les contraintes de toutes sortes qui pouvaient peser sur l'initiative industrielle dans la première moitié du XIXe siècle. Il est difficile de reconstituer la clientèle de Ménier avant 1834 mais il s'agit surtout d'une clientèle d'Ile de France. Quant à la production, elle est très diversifiée comme l'indique le rapport de la Société d'Encouragement : Sur l'étendue et la diversité des productions, il suffira de citer le rapport de la Société d'Encouragement : « Le projet de soumettre à une pulvérisation mécanique des substances variées peut, à la première vue, paraître d'une exécution facile. Cependant, Messieurs, vous reconnaîtrez que les difficultés ont dû être grandes et nombreuses, si vous considérez qu'il s'agissait d'opérer sur près de deux mille articles, comprenant les substances les plus ligneuses comme les plus tendres, les plus dures comme les plus résineuses, et qu'il a fallu nécessairement rechercher, par beaucoup d'étude, le mode de pulvérisation plus approprié à chacune d'elles ». Parmi ces substances dures, élastiques ou filandreuses : « de la gomme adragante, de la gomme arabique, de la réglisse, des roses de Provins, de la rhubarbe de Chine, des feuilles d'oranger, de quinquina jaune, de la salsepareille, de l'aloès succotrin»ⁱⁱ.

Les entreprises hardies du nouveau venu qu'était J.-A.-B. Ménier ne pouvaient manquer de déranger les habitudes parfois routinières des vieilles maisons autant que les spéculations des charlatans. La notoriété grandissante de la Maison Centrale de Droguerie vaut à son fondateur des attaques parmi lesquelles le reproche de n'être pas pharmacien diplômé. Ménier y répond en passant ses quatre examens en 1839, à l'âge de 44 ans. Épreuve difficile, à en juger par le ton et le contenu des lettres que l'intéressé adresse les 4 mai 1838 et 16 mai 1839 aux professeurs de l'École de Pharmacie pour fournir les preuves justificatives de ses stages. Mais test passé avec aisance puisque cet élève quadragénaire, qui se trouve postuler le titre de

pharmacien, par curieux signe du destin, à peine plus d'un an avant un certain François Dorvault, obtient la grande majorité à deux de ses examens. Le 2 février 1842, mettant définitivement un terme à la polémique qui l'avait conduit à s'asseoir sur les bancs de l'École de la rue de l'Arbalète, Ménier est admis à la Société de Pharmacie comme membre résident. Ses occupations de chef d'entreprise ne lui font en rien négliger les travaux de cette assemblée devant laquelle il présente diverses communications. Dès avant son admission, il lui avait soumis une note sur la farine de moutarde privée de l'huile douce (lettre du 2-II-1841), une note, présentée par Guibourt, sur la falsification du safran (lettre du 3-III-1841) et une note sur la substitution d'un produit sucré à la manne (lettre du 17-X-1841). Après son entrée à la Société de Pharmacie, à laquelle s'opposa seulement un des membres (lettre du 31-XII-1841), il publie des travaux sur le baume tranquille et apporte ses lumières à Chevallier dans l'élaboration de son Dictionnaire des falsifications. Soucieux de présenter à ses collègues les innovations qu'il introduit dans la pulvérisation en grand des substances pharmaceutiques, il leur fait, par exemple, visiter son laboratoire après l'installation, en 1843, d'un appareil à évaporer dans le vide. Il se montre également très sensible à leur approbation comme à la moindre critique contre les établissements de pulvérisation. C'est ainsi qu'au mois de mars 1844 il écrit à Alphonse Chevallier pour lui demander des précisions sur la déposition qu'il vient de faire dans un procès mettant en cause un établissement de pulvérisation, la maison Fiad. Chevallier répond dans les colonnes du Journal de Chimie Médicale qu'il n'a « nullement entendu parler de l'usine de Noisiel, appartenant à M. Ménier, usine dans laquelle les pulvérisations sont faites avec tous les soins désirables et où toutes les précautions sont prises pour que les substances actives ne puissent être le sujet, non d'un danger, mais d'un inconvénient quelconque »ⁱⁱ. Par-delà ces péripéties, le plus bel hommage rendu n'est-il pas l'appréciation très flatteuse portée par Dorvault lui-même dans son Voyage Pharmaceutique à l'Exposition Universelle de Londres de 1851 ? « M. Ménier, écrit Dorvault, a le laboratoire de pharmacie le plus important de Paris ; comme exemple, 500 kg de belladone fraîche peuvent être réduits en extrait le jour même : entrée le matin, elle est d'abord broyée sous une meule verticale mue par la vapeur pour en extraire le suc ; celui-ci est déféqué, filtré, et enfin évaporé dans le vide ; le soir c'est un extrait. « M. Ménier avait surtout formé sa collection de poudres de substances les plus réfractaires à la pulvérisation ; telles sont la salsepareille, la réglisse, le simarouba, le ratanhia, le corail. Malgré cette difficulté, ses poudres présentaient le dernier degré de ténuité que l'on puisse atteindre et qui se reconnaît à l'aspect tout à fait mat du produit et à cette sorte d'adhérence entre les particules, qui fait que lorsqu'on les met en mouvement, elles tombent en mottes, ou elles coulent en quelque sorte comme de l'eau,

selon la nature du corps pulvérulent. Deux énormes flacons contenant de l'acier et du fer en poudre impalpable, poudre provenant de limailles et non d'oxydes réduits par l'hydrogène, témoignaient de la puissance des moyens dont M. Ménier dispose. « Du reste, nous ne surprendrons pas beaucoup de nos lecteurs par le jugement que nous venons de prononcer, et nous ne leur apprendrons rien de nouveau en disant que M. Ménier a fondé à Noisiel-sur-Marne, il y a déjà de longues années, une usine hydraulique pour la pulvérisation des substances médicinales qui n'a point d'analogue en Europe, et par son importance et par la perfection des produits qui en sortent »ⁱⁱ.

Progressivement, Ménier va se spécialiser dans la production du chocolat et, en 1867, plus de 10 ans après la mort de Antoine-Brutus Ménier, la Pharmacie Centrale de France créée en 1852 par Dorvault acquière Menier Père et fils. La société Menier conserve l'usine de Noisiel et le commerce du chocolat. Nous allons donc nous intéresser maintenant à cette entreprise qui va rester en activité jusqu'à récemment et qui va avoir un succès considérable.

La fondation de la *Pharmacie Centrale de France*, réalisée effectivement par Dorvault en 1852, vint donner satisfaction à de nombreuses aspirations du corps pharmaceutique. S'adjoignant la réputée "Maison de Droguerie Menier", la *Pharmacie Centrale de France* se classait immédiatement à la tête des établissements desservant la pharmacie.

Dorvault a 37 ans quand il fonde la Pharmacie Centrale des Pharmaciens, à partir d'un Manifeste dont il avait fait part à ses confrères quelques mois plus tôt, le 15 mars 1852. Pour préserver la Santé Publique, il imagine un établissement modèle, tout à la fois droguerie et laboratoire, qui fabriquera en toute confiance les drogues simples, les médicaments composés que les pharmaciens ne peuvent préparer eux-mêmes. Mais elle avait aussi l'ambition d'être l'entreprise pharmaceutique la plus importante en France et de poursuivre un objectif de formation auprès des pharmaciens, être une « grande Ecole, où Maîtres et Elèves peuvent se procurer tous les renseignements utiles à la profession pharmaceutique »ⁱⁱ. Des moyens considérables avaient été déployés dans ce sens : concours annuels, prix importants, des journaux (dont la fameuse Revue « L'Union Pharmaceutique »), une bibliothèque, un musée, etc. L'historique de l'entreprise remonte en fait au début du XIXe siècle où Fourcroy, Vauquelin, Chevallier, Soubeiran et Boudet « avaient rêvé de réunir en un seul faisceau les pharmaciens de France, pour en former une association ayant pour but l'achat des drogues et la préparation en grand et en commun »ⁱⁱ, idée qui sera finalement mise en œuvre par Dorvault. La première installation de la Pharmacie Centrale fut rue des Marais-Saint-Germain (aujourd'hui rue Visconti)*: quelques semaines vont suffire « pour aménager les magasins, assurer les premiers approvisionnements, agences les bureaux et la Maison de Commerce et

pour installer, à Courbevoie, un laboratoire de fabrication »ⁱⁱ. Les opérations commerciales commencent le 15 janvier 1853. La Société fut ensuite transférée en 1860 rue de Jouy.

Tour à tour dirigée par Dorvault, Emile Genevoix, puis Charles Buchet, elle prit la forme d'une puissante Société Anonyme entre seuls pharmaciens, au capital de dix millions de francs. Ses relations commerciales s'étendaient dans le monde entier³. Quelques années plus tard, les ateliers de la Pharmacie Centrale de France furent construits à Saint Denis par l'architecte Jules Saulnier, entre 1862 et 1867, au 379 de l'avenue du Président Wilson. Le maître d'ouvrage, Justin Menier, directeur de l'usine de chocolat à Noisiel, avait déjà fait appel à Saulnier pour la construction d'un moulin sur le site de sa chocolaterie noisélienne. L'usine de Saint Denis réunissait dans son outillage et ses vastes installations, les perfectionnements les plus récents. Sa production était considérable et comprenait la plupart des produits chimiques et pharmaceutiques, les sels de quinine, les alcaloïdes, tous les médicaments galéniques et les poudres.

A partir de ces exemples, on peut voir un certain nombre de points essentiels de cette industrie du médicament au XIXe siècle. Sophie Chauveau rappelle les causes de cette industrialisation de la pharmacie dans son étude sur les entreprises et marchés du médicament en Europe occidentale⁴. Tout d'abord, la demande de santé des populations n'est pas satisfaite. Par ailleurs, les progrès techniques au XIXe siècle et la mécanisation permettent d'augmenter les quantités produites et de standardiser la qualité des produits obtenus. L'industrialisation est aussi stimulée par les découvertes scientifiques comme la révolution pastoriennne qui conduisit à de nouveaux modes de traitement (vaccin, sérum, etc.)

Ce mouvement lent, limité à la fin du XIXe siècle à quelques entreprises modestes, va prendre une ampleur considérable au XXe siècle. En 1860, les laboratoires pharmaceutiques occupaient rarement plus qu'une quinzaine de personne, alors que vers 1900, l'effectif est très souvent passé à 50 employés. Mais le nombre d'entreprise augmente au début du XXe siècle. On recense à l'époque 473 établissements qui emploient 13 000 personnes, 60% ont moins de 10 employés.

Les plus importantes sont :

³ Site de la Société d'histoire de la pharmacie <http://www.shp-asso.org/index.php?PAGE=expositionpcf>

⁴ CHAUVEAU, Sophie - Entreprises et marchés du médicament en Europe occidentale des années 1880 à la fin des années 1960. In : Histoire, économie et société. 17 :1(1998) Industrialisation et société en Europe Occidentale (1880-1970) : nouveaux aperçus. pp. 49-81.

- La Pharmacie Centrale de France (Paris et Saint Denis)
- Les Etablissements Poulenc Ivry Sur Seine
- Société Française de produits pharmaceutiques de Louis Alphonse Adrian Courbevoie
- Darasse Fontenay Sous bois
- Les Laboratoires Midy Paris
- Dausse Ivry Sur Seine
- Droguerie Georges Vée

On peut s'en faire une idée plus précise en examinant quelques documents autour de 1915 : le catalogue de l'Exposition Universelle de San Francisco en 1915⁵ ; le *Dictionnaire Vidal* publié pour la première fois en 1914 ; la *Nomenclature des fabricants de spécialités* publiée par Gardette en 1912 ; et le *Bulletin des Sciences Pharmacologiques* de 1915.

Avec cet ensemble, on peut classer ces entreprises en trois catégories :

- **Les fournisseurs de matières premières chimiques, extraits et plantes médicinales :** on trouve dans ce groupe le Laboratoire Ferdinand Roques, la Société Soosler et Dorat, la Société Priou, Menetrier & Cie, l'entreprise H. Salle et Cie ou encore la Société Chimique des usines du Rhône. A l'exception de cette dernière située à Saint-Fons, près de Lyon, les autres ont leur siège à Paris.
- **Les fabricants de spécialités pharmaceutiques, qu'on appelle alors les « spécialistes ».** Parmi beaucoup d'autres, on peut citer Adrian, Astier, Carrion & Cie, Champigny & Cie, Chassaing & Cie, Coirre, Freyssinge, Le Perdriel, Midy, Poulenc Frères, etc.
- **Les fabricants à façon pour les pharmaciens d'officine :** Dans cette catégorie, on peut citer les Etablissements Goy, Darrasse Frères, les Laboratoires David-Robot, le Laboratoire F. Ducatte ou encore la Maison Frère.

⁵ GEORGE, F. - Rapport sur l'exposition universelle et internationale de San Francisco 1915. Produits chimiques et pharmaceutiques. Paris : Comité français des expositions à l'étranger, 1916

Le plus souvent, au fil des années, une entreprise peut couvrir toutes ces activités en même temps et ce fut le cas, comme nous l'avons vu pour la Pharmacie Centrale de France. Déjà, dans son catalogue de 1877, on trouve un chapitre important consacré aux spécialités vendues par la PCF pour le compte d'autres entreprises pharmaceutiques. Mais ce mélange d'activités se retrouve chez Goy ou au Laboratoire David-Rabot, par exemple.

On peut voir de façon plus précise quelques grandes entreprises présentes au début du XXe siècle à partir du catalogue de l'exposition universelle de 1915 à San Francisco : On ne trouve pas moins de 24 exposants français dont on peut citer quelques exemples ici :

➤ **Maison P. ASTIER.**

Placide Alexandre Astier (1853-1918) a mis au point la préparation des granulés et une spécialité phare : le *Kola Astier* (caféine, théobromine et tanin de noix), mais aussi le *Quinquina granulé Astier* et les *Glycérophosphates granulés Astier*. Il expose également à San Francisco les essences de santal, le mucogène et son nouveau produit introduit en 1913: la riodine, éther glycérique iodé de l'acide ricinoléique. Comme la plupart de ses confrères de l'époque, Astier publie une Revue, le Monde Médical, depuis 1891, en français mais aussi en espagnol, anglais, italien et russe. Le catalogue de l'exposition signale que Placide Astier est sénateur de l'Ardèche et qu'il a présenté un projet de loi sur l'organisation de l'enseignement technique industriel et commercial.

➤ **Maison COIRRE.**

Dirigé par M.J. Coirre, docteur en pharmacie, la maison Coirre présente de nombreuses spécialités dont, depuis 1903, les ferments Zévol, pulpes d'organes frais en comprimés : il en existe onze sortes en fonction des organes : foie, thyroïde, etc. La société est également connue pour les produits Gasser : cacodylate de soude, cacodylate de fer et Glasser-Rhénate de soude. Elle commercialise depuis 1891 un « excitant complémentaire de l'estomac », la chlorohydropeptine, composée de strychnos ignacia, de pepsine et d'acide chlorhydrique.

➤ **Les Laboratoires CLIN.**

Dirigés depuis 1897 par Comar et Cie, pharmaciens, les Laboratoires Clin « s'attachent à poursuivre toutes les recherches pharmacologiques nécessaires pour livrer aux médecins des cacodylates et des méthylarsinates purs, actifs, facilement administrables par toutes les voies ». Mais Clin s'intéresse à l'organothérapie, avec l'adrénaline en particulier. Le sujet

d'actualité en 1915, ce sont les colloïdes et « Clin doit demeurer attaché désormais aux progrès de la thérapeutique colloïdale, dont ils ont été les promoteurs ».

➤ **Etablissements FUMOUCHE.**

Fondés en 1804, c'est l'une des plus anciennes sociétés pharmaceutiques, avec deux usines : Romainville, qui fabrique plus spécialement la Carnine Lefrancq, et l'usine de l'Île Saint-Denis. La société exporte dans de nombreux pays ses fameux globules Fumouze. Elle commercialise également les Topiques Chaumel à la Glycérine solidifiée (plus de 500 formules), inventés par M. Chaumel en 1881.

➤ **Maison Midy**

La société Midy, fondée par Dusart en 1828, a finalement été prise en main par M. L. Midy et ses deux fils pharmaciens. Les produits sont à base de plantes médicinales ou de produits chimiques, tels que la Piperazine Midy, les pastilles de cocaïne Midy, le collargol Midy (argent colloïdal) et deux tiers des ventes sont faites à l'étranger. Midy possède des laboratoires de fabrication à New York, Varsovie et Barcelone. Comme d'autres, la société possède son journal « scientifique », la *Revue de Pharmacologie Médicale*, en français et en espagnol.

On peut voir à travers ces quelques exemples que les grandes sociétés pharmaceutiques⁶ en France sont issues de l'officine, sont majoritairement dirigées par des pharmaciens, et que leur marché ne se limite pas à la France mais qu'elles exportent vers les Etats-Unis, l'Espagne, etc. plutôt que l'Allemagne. Ces bouleversements scientifiques et industriels ne sont pas sans conséquence pour le métier de pharmacien d'officine.

La première conséquence concerne l'apparition ou plutôt la forte augmentation de la spécialité pharmaceutique, héritière des remèdes secrets de l'ancien régime. Depuis plusieurs siècles, en effet, les apothicaires puis les pharmaciens sont confrontés régulièrement à des produits qui ne sont pas décrits à la Pharmacopée mais vendus par des charlatans ou par des entrepreneurs qui vantent les mérites de leurs produits, sans en révéler la composition. Sans remonter trop loin dans le temps, les remèdes secrets étaient largement utilisés au XVIIe et XVIIIe siècle. On peut citer l'Elixir de Garus ou les remèdes du Prieur de Cabrières que Louis XIV prépare lui-même. L'édit du 3 juillet 1728 est le premier à réglementer les remèdes secrets et sera suivi de plusieurs autres pour aboutir à la loi de germinal an XI (avril 1803) qui

⁶ Il faut noter que toutes ces sociétés étaient déjà présentes dans le catalogue de la Pharmacie Centrale de France de 1877.

interdit complètement la vente des remèdes secrets. Mais cette loi sera par la suite assouplie et, en 1831, un certain nombre d'entre eux sont finalement autorisés : les pilules de Belloste, les grains de santé du DR Franck, le rob de Boyveau-Laffeteur, etc. D'autres vont s'ajouter à la liste initiale un peu plus tard comme le charbon de Belloc. Mais tous ces règlements, lois et décrets n'ont pas empêchés la poursuite de la préparation de remèdes spéciaux qui n'étaient pas dans la Pharmacopée. On va au contraire assister à la fin du XIXe siècle et au début du XXe à la naissance de très nombreux produits dont la formule n'était pas connue mais dont l'usage thérapeutique était largement revendiqué.

D'autres facteurs vont aussi contribuer à développer les spécialités :

-les moyens de transports qui permettent d'envisager une large diffusion géographique des produits,

-les formes pharmaceutiques nouvelles difficilement accessibles pour le pharmacien d'officine comme les comprimés qui vont prendre leur place à partir de la fin du XIXe siècle et surtout au XXe siècle. La spécialité va progressivement modifier profondément le métier du pharmacien.

Le deuxième élément qui est la conséquence de ces bouleversements du XIXe siècle, c'est l'arrivée massive de la publicité auprès des patients et des professionnels de santé. Avec l'arrivée des spécialités et l'industrialisation, la publicité va progressivement prendre une place importante dans les journaux, les almanachs populaires et dans les livres scientifiques. La loi de 1857 relative aux marques de fabrique va favoriser ce développement de la publicité. Elle permet à quiconque de déposer une marque, sans examen préalable. Elle offre une protection à la nouveauté, elle est en tout cas un signe distinctif entre des produits similaires et facilite l'élaboration des messages publicitaires. Ceci fait évidemment débat au sein des institutions pharmaceutiques. Les membres de la société de pharmacie de Paris s'engagent à n'annoncer, ni faire annoncer, sous quelque prétexte que ce puisse être, aucun médicament ou dépôt de médicaments. Mais cette décision ne fait pas l'unanimité. Dès 1850, par exemple, Soubeiran défend au contraire le principe de la publicité : Pourquoi, écrit-il, les pharmaciens qui attendent placidement leurs rares clients, ne feraient-ils pas un effort pour entrer dans les voies communes de l'industrie ? » Fumouze en 1863 considère que « la publicité divulgue et affermit les inventions utiles : elle stimule la concurrence et active la consommation(...) Il n'y a charlatanisme que là où il y a mensonge »⁷. D'un autre côté, le Congrès des pharmaciens en 1860 conclut que la publicité pour les produits pharmaceutiques,

⁷ Union Pharmaceutique.

quels qu'ils soient, n'a pas raison d'être. Le débat est à nouveau porté devant les pharmaciens au Congrès de 1867 par Maurice Genevoix, le dirigeant de la Pharmacie Centrale de France. Il conclut : « La publicité n'est pas seulement utile au pharmacien, elle est indispensable pour le public. Elle lui a permis de se sevrer de cette épouvantable cuisine pharmaceutique du siècle dernier. »^{vii}. Pour Genevoix, toute interdiction n'est pas envisageable car elle sera détournée. Ses conclusions sont adoptées à une majorité imposante et le Congrès du 4 juillet 1867 s'achève par un vote massif en faveur de la publicité. En accordant le droit à la publicité, le Congrès reconnaît que les spécialités, comme les autres produits de consommation courante, doivent se soumettre aux lois du commerce. Javilliers, en 1902, écrit : le pharmacien déserte la science pour le commerce. Il achète des produits tout préparés, en gros, car il ne peut plus ou ne veut plus les fabriquer »^{vii}. Nous allons voir, dans la seconde période, l'importance grandissante des spécialités et des publicités associées. Mais dès la fin du XIXe siècle, la publicité voit le jour sous des formes très variées, avec une augmentation progressive de la place de l'image à partir des années 1880-1890 :

- Affiches, avec l'exemple de celles de Jules Cheret.
- Documents pour les enfants (bons points, jeu, images.. ;)
- Documents d'information sur les produits
- House-organs et nouveaux journaux scientifiques
- Revues et catalogues de spécialités (1° Vidal en 1914)
- Les almanachs
- Etc.

En conclusion sur cette première période, on peut retenir les points suivants :

- L'industrialisation du médicament au XIXe siècle a pour principal objectif de conserver au sein du monopole pharmaceutique la production des matières premières nécessaires au pharmacien d'officine et des produits finis (spécialités ou non) qui sont trop complexes à réaliser à l'officine (comprimés en particulier).
- L'industrie pharmaceutique naît principalement de l'officine et développe surtout des extraits, isole des substances actives, mais prépare encore très peu de produits chimiques de synthèse. Les Etablissements Poulenc Frères font figure d'exception. L'embauche d'un brillant chimiste, Ernest Fourneau (1872-1949) et la curiosité scientifique de Camille Poulenc et Francis Billon permettent le développement d'une

branche pharmaceutique dynamique qui commercialise des produits de synthèse comme la Stovaine.

- La spécialité prend une place croissante dans la société française, comme c'est aussi le cas à l'étranger, malgré l'absence d'une législation claire sur ce type de produit. La spécialité permet aussi aux industriels français de démarrer une activité d'exportation déjà importante en 1914.

II. Le développement de l'industrie moderne : l'apogée (1915-1970)

Pourquoi avoir démarré cette deuxième période à 1915 ? C'est que la guerre de 1914-1918 va servir de révélateur à une réalité dont la France avait encore peu conscience. Dès lors que la guerre démarre en août 1914, on s'aperçoit que de nombreux produits manquent, à commencer par l'aspirine mais pas seulement. La France, pour ces médicaments, dépend beaucoup de l'Allemagne. Elle n'a pas mis en place une industrie chimique puissante capable de mettre au point, de produire et de commercialiser les substances actives nécessaires à la médecine moderne. Cette absence d'industrie chimique va se révéler encore plus clairement en 1915 avec les premières attaques allemandes par les gaz de combat : chlore dans un premier temps.

Comme l'indique Ernest Fourneau en 1915⁸, « la guerre a fait apparaître brusquement aux yeux de tous, non seulement le danger qui menaçait l'indépendance politique de notre pays, mais encore l'autre danger, que tant d'esprits clairvoyants avaient dénoncé, sans du reste y apporter un remède, et qui avait ses origines dans les lacunes de notre organisation scientifique et économique. La guerre nous oblige en somme à faire le bilan de nos ressources et de nos faiblesses »^{viii}. Pour E. Fourneau, la dépendance vis-à-vis de l'Allemagne se situe alors à deux niveaux : nous n'avons pas les installations adaptées à la production chimique des produits existants et nous n'avons pas une recherche suffisamment active pour trouver de

⁸ FOURNEAU, Ernest - Sur l'industrie des produits pharmaceutiques et sur les moyens d'en assurer le développement en France. Conférence faite devant la Société d'encouragement pour l'industrie nationale, le samedi 17 avril 1915. Bulletin des sciences pharmacologiques. mai-juin (1915) 129-159.

nouveaux produits : « Il nous faut non seulement lutter contre l'industrie allemande existante, et, par conséquent, nous en affranchir autant que possible en ce qui a trait aux matières premières et à l'outillage, mais encore il nous faut créer à notre tour. »^{viii}

Dans un document très complet sur la Rénovation de l'industrie chimique publié en 1917, Fernand George évoque également ce sujet en ces termes : « Notre exportation (de produits pharmaceutiques) se compose presque exclusivement de spécialités, tandis que les Allemands exportent non seulement les spécialités mais la droguerie. Ils ont par ailleurs pour la vente de leurs produits aux Etats-Unis un avantage considérable sur nous du fait que la très grande majorité des pharmaciens et droguistes du pays sont allemands et qu'un grand nombre de médecins américains ont fait leurs études en Allemagne ou avec des professeurs eux-mêmes à l'école allemande. »⁹

Plusieurs facteurs expliquent alors cette suprématie allemande : la main d'œuvre qualifiée, plus rare en France, l'abondance du goudron de houille, et l'importance du marché allemand. Mais d'autres causes sont mises en avant par Ernest Fourneau en 1915. Pour lui, ce retard de la France est lié au caractère « suiveur » de l'industrie française qui ne souhaite pas prendre de risque. « Au début de l'étonnante fortune de l'antipyrine, les industriels français ont hésité à se lancer dans une voie qu'ils trouvaient pleines de difficultés et de surprises qui nécessitaient un effort incompatible avec l'esprit de routine et le manque de connaissances techniques et scientifiques qui les caractérisent ». Cette absence de prise de risque s'explique, pour Fourneau, par l'incertitude quant au succès des médicaments chimiquement définis, « tant de médicaments ont le même destin que les roses »^{viii}. Pendant ces années d'attentisme français, dit-il, l'Allemagne s'est organisée pour promouvoir sa filière industrielle avec de nouveaux principes actifs comme l'aspirine, l'acide diéthyl-barbiturique, la dioxyquinine, etc. qui ont pris en 1915 déjà une place importante. C'est avec retard que les usines du Rhône vont produire à leur tour certains de ces produits.

La deuxième cause majeure du retard de la France, pour Fourneau, c'est le problème de la formation et de l'organisation commerciale. C'est un fait, dit-il, que dans l'industrie chimique on manque de cadres. « Entre le chimiste et l'ouvrier, il n'y a pour ainsi dire pas d'intermédiaire. Du moins, quand cet intermédiaire existe, il n'a pas une autorité suffisante, car c'est généralement un vieil ouvrier ayant plus de routine que de savoir. » Pour Fourneau, il est essentiel de créer un apprentissage des jeunes « auxquels on ferait suivre des cours spéciaux dans les usines même où ils sont employés »^{viii}.

⁹ GEORGE, F. - La rénovation de l'industrie chimique française : produits chimiques et pharmaceutiques. Paris: A. Michel ed., 1917.

D'autres acteurs s'expriment enfin pour demander un changement d'état d'esprit de l'Administration et de l'ensemble des français. Bottu réclame que "les politiciens cessent de considérer comme des exploitants les industriels qui progressent... Je voudrais voir désormais nos dirigeants se rappeler qu'un savant, en Allemagne, vaut un littérateur, et qu'il est salutaire de soutenir notre industrie en laissant nos usines s'agrandir, sans danger pour leurs intérêts financiers"^{vii}.

On peut donc résumer en quelques points ces analyses de la situation de la France faites au cours de la guerre :

- l'enseignement de la chimie est trop théorique, centralisée, peu adaptée aux besoins de l'industrie.
- les conditions administratives (brevet, droits de douane...) sont inadaptées, contrairement, à ce qui se fait en Allemagne.
- les industriels français sont individualistes, peu entreprenants, et soucieux du court terme plutôt que d'investissements risqués en Recherche et Développement de nouveaux produits.

La polémique sur les spécialités se poursuit :

L'autre révolution, largement entamée en 1915 mais qui va s'amplifier encore par la suite, c'est la place très controversée des spécialités pharmaceutiques en France. Comme nous l'avons vu, aucune loi importante n'est encore venue légaliser ces produits préparés à l'avance par les industriels et que les pharmaciens d'officine considèrent comme une atteinte à leur métier. Le patient ne vient plus chercher un produit prescrit par le médecin sur la base de la pharmacopée, mais il répond souvent à la sollicitation d'une publicité tapageuse des industriels et vient demander le produit au médecin ou même directement au pharmacien. Le changement est donc majeur et les débats très animés, d'autant que la composition exacte de ces médicaments spéciaux est souvent inconnue.

Il existe de très nombreux textes témoins de ce débat entre 1914 et 1918. On peut ici en rappeler quelques-uns, parus pour la plupart dans le Bulletin des Sciences Pharmacologiques.

Paul Garnal, inspecteur des pharmacies, écrit une Tribune Libre en 1916 : "L'industrie des spécialités pharmaceutiques. Les marques et produits à noms déposés". Il faut citer son introduction très révélatrice de l'état d'esprit de ce début de la guerre : "Sous prétexte de

combattre l'envahissement de la thérapeutique et du commerce pharmaceutique par l'industrie chimique allemande, et d'assurer le développement en France de l'Industrie des médicaments chimiques, une vaste campagne a été entreprise, qui se poursuit dans la presse médicale et pharmaceutique, en vue d'assurer la protection de la loi à la spécialité pharmaceutique sans distinction de catégorie, qu'elle soit d'ordre scientifique, frauduleux ou charlatanesque, au moyen de la révision de notre législation sur les marques de fabrique est sur les brevets d'invention. L'on oublie trop volontiers que si les Allemands nous ont envahis de leurs produits chimiques, avec une telle facilité et un tel point, la cause en est que chez nous les savants ont apporté une faible contribution aux progrès de la thérapeutique, ce qui a permis au charlatanisme et à la fraude de l'envahir sous la forme de spécialités pharmaceutiques, grâce à une presse quotidienne, hebdomadaire, médicale ou pharmaceutique, dont les budgets de publicité étaient alimentés par les spécialistes : charlatans, fraudeurs ou exploiters de la crédulité publique et de la santé des malades^{vii}. L'objectif de Paul Garnal est de contester les prises de position du Dr Bardet, président de la Société de Thérapeutique et favorable aux spécialités. Pour Paul Garnal, au contraire, l'intérêt des malades, c'est d'avoir des pharmaciens honnêtes, instruits, consciencieux et compétents, et d'avoir des médicaments "toujours frais, toujours bien préparés"^{vii}.

Quelques années plus tard, la place des spécialités est devenue telle qu'en plus de formulaires et autres publications sur les spécialités nouvelles, une nouvelle revue va voir le jour en 1921 sous le titre « *La Revue des Spécialités* ». Le premier numéro parue en mai 1921 et distribué gratuitement à tous les pharmaciens, montre combien la question reste difficile. Piot, Lemoine et Royer, dans leur éditorial, estiment que « la spécialité, qu'on le veuille ou non, est une branche de l'activité professionnelle, et le pharmacien ne possède à son sujet que des notions trop sommaire ». Mais ils reconnaissent aussi que certains pharmaciens « considèrent les spécialités avec méfiance, comme des hôtes dangereux, qu'ils hébergent à regret et qui, petit à petit, usurpent la place entièrement réservée autrefois aux préparations magistrales. D'autres, plus opportunistes, voient dans le développement de la vente des spécialités une orientation nouvelle de la pharmacie, et pensent que, sans déchoir, celle-ci peut s'accommoder de cet à-côté, source de profits intéressants. » D'une autre côté, les pharmaciens d'officine ne connaissent pas les nouveaux produits qui sortent par dizaine tous les mois ! C'est donc l'intérêt de cette nouvelle revue de les faire connaître. Il est d'ailleurs intéressant de noter que les auteurs pensent être utiles par ce biais à la fois aux entreprises fabricants ces spécialités et aux pharmaciens d'officine et ils indiquent : « il est très difficile d'ailleurs de fixer la délimitation entre eux. Chaque jour, des confrères passent d'une

catégorie à l'autre et combien appartiennent aux deux à la fois ! Quoi de plus naturel d'ailleurs, si l'on veut bien se rappeler que tous ont fréquenté les mêmes amphithéâtres et appartiennent à la même famille. »¹⁰

Mais il faut quand même noter que l'aventure des spécialités commence à peine. Dans la première édition du Vidal, en 1914, on compte 336 produits (mais tous ne sont pas dans le Vidal !); il y en aura 7 304 en 1933, puis seulement 4 106 en 1991. Et avec elles, c'est aussi la Visite Médicale qui fait son apparition. On peut lire par exemple cette petite annonce dans la Revue des Spécialités d'octobre 1921 (Annonce N°18): « Monsieur, Ancien officier retraité, cherche représentation marques pharmaceutiques près pharmaciens et médecins. Très sérieuses références ».

Autre signe des temps : alors que la spécialité n'a pas encore d'existence légale bien définie (il faudra attendre la loi de 1941), l'année 1916 est marquée par une loi du 13 décembre qui fixe un impôt sur les spécialités pharmaceutiques. Sont alors considérées comme spécialités, selon l'article 16 de la loi, « les produits auxquels le fabricant ou le vendeur attache une dénomination particulière ou dont il réclame soit la priorité d'invention, soit la propriété exclusive, ou enfin dont il préconise la supériorité par voie d'annonces, de prospectus ou d'étiquettes et desquels il ne publie pas la formule ». Chaque produit sera dès lors accompagné d'une vignette constatant le paiement de l'impôt, précise la loi.

Après la guerre de 1914, les industriels et les pouvoirs publics ont retenu un certain nombre de points clefs nécessaires à l'évolution de la pharmacie en France :

1°) pour ne plus dépendre de l'Allemagne et d'autres pays étrangers, il faut développer des formations pratiques en chimie et favoriser la recherche et le développement au sein même des entreprises du médicament (ne pas se contenter d'une recherche universitaire). Lors du cinquantenaire de l'Ecole Municipale de Physique et de Chimie industrielle de Paris, en avril 1933, Justin Dupont, alors Vice-président de la Société de Chimie Industrielle, déclarait : "On sait quelle place prépondérante l'Allemagne occupa jusqu'à 1914 dans le domaine des colorants et des produits pharmaceutiques. Ensuite venaient la Suisse, puis la France. Depuis, cette situation s'est heureusement modifiée en notre faveur. En même temps que les autres branches de l'industrie chimique, nos industries de chimie organique se sont développées activement et constituent aujourd'hui un ensemble capable de subvenir à tous les besoins du pays et même d'importer à l'étranger.

¹⁰ Revue des Spécialités, 1921

2°) la communication, la publicité restait un élément clef dans la stratégie des entreprises du médicament. Le succès des spécialités entre les deux guerres va engendrer la différenciation entre spécialités commerciales et spécialités médicales. Les premières feront l'objet d'une publicité très large auprès du grand public. Les secondes seront prescrites sur ordonnance et leur publicité sera dirigée vers les professionnels de santé. La publicité pharmaceutique entre les deux guerres est très importante comme on peut le voir avec l'exemple de Robert et Carrière. Elle représente 30% des recettes de la presse à la fin des années 1930¹⁵. Le visa publicitaire, quant à lui, ne fera son apparition que beaucoup plus tard, en 1963.

Quelques entreprises regroupées ensuite pour la plupart au sein de Synthélabo, puis Sanofi.

Nous avons vu l'histoire des Laboratoires Dausse créés en 1834 par Amand Dausse pour la fabrication d'extraits galéniques de plantes médicinales. Le laboratoire participe à l'élan général de création de produits maison et crée, en 1912, un département « spécialités ». A la fin de la première Guerre Mondiale, les responsables de la société s'entourent de chimistes, pharmacologues, thérapeutes et cliniciens. Ils appellent « la pensée française, qu'une éclipse partielle avait tenu dans l'ombre, à reprendre sa place d'avant-garde »ⁱ.

On pourrait aussi évoquer l'histoire de Rhone Poulenc ou de Roussel. De nouveaux laboratoires vont se créer entre les deux guerres pour finalement rejoindre le groupe Synthélabo puis SANOFI, beaucoup plus tard : Métadier (qui avait lancé la Kalmine en 1914 mais qui va surtout se développer après la guerre, Delagrangé (1931), Delalande (1924), Joullié, Goupil, etc. Quelques autres exemples montrent le dynamisme des entreprises pharmaceutiques après la 1^{ère} guerre mondiale. Chantereau crée sa première spécialité en 1913 (Mucinum) mais cet embryon d'exploitation industrielle va se développer surtout à partir de 1921 avec le Tot'Hamelis, une combinaison de citrate et d'Hamamelis virginiana, pour l'insuffisance veineuse. Le Sympathyl du même laboratoire est commercialisé en 1928, un sédatif et « un régulateur complet des dystonies neurovégétatives ». Grâce à 8 visiteurs médicaux « fournis » par l'O.V.P. de Louis Vidal, l'entreprise va progressivement prendre une place importante dans le paysage pharmaceutique de l'entre-deux-guerres. De son côté, François Debat fonde son laboratoire en 1921 et démarre son activité avec l'Inothyol et une gamme de produits en cosmétologie. Inothyol, un mélange d'ichtyol et d'oxyde de zinc principalement, remporte un réel succès et va permettre le développement du laboratoire qui

s'installe à Garches en 1930. Debat va s'orienter vers l'opothérapie avec le Pancrinol (un extrait pluriglandulaire), l'Hépacrine, l'Inorenol, etc. Il crée sa revue médicale, la « Revue du Médecin » transformée en 1930 en « Art et Médecine ». Georges Marinier, quant à lui, achète son officine en 1923. Proche du professeur Blondel qui a publié en 1922 sur les propriétés fluidisantes du sang des citrates, il lance en 1926 le Bi-Citrol préconisé dans les « dyspepsies de tous ordres, l'insuffisance hépatique, l'hyperviscosité sanguine, l'arthritisme ». L'O.V.P. va à nouveau aider au lancement du produit qui apparaît dans le Vidal à partir de 1930 et faire la fortune du Laboratoire. Enfin, Mauchant se lance dans l'industrie pharmaceutique en 1924 grâce à la Minéraline du Dr Baud qu'il a racheté à Chevalier, un pharmacien installé dans le Marais, à Paris. Il faudrait aussi évoquer Toraude, Mérieux, Roussel, etc.¹¹

On voit progressivement s'amorcer un mouvement de concentration des entreprises qui va s'accélérer après 1970. Comme l'indique Christian Bonah, « La maturation de l'industrie pharmaceutique s'exprime par des concentrations et la restructuration des entreprises accompagnées d'une accélération notable des innovations thérapeutiques (la vague d'invention) s'affirme par l'émancipation de la synthèse en chimie organique, par la multiplication des médicaments d'origine biologique et enfin par l'établissement progressif de pratiques de *screening* systématiques et d'études cliniques contrôlées. »¹²

On voit donc fleurir ou redémarrer après la 1^o guerre de très nombreuses entreprises pharmaceutiques, soit sur un produit, soit sur une spécialisation pointue comme l'opothérapie avec Choay ou les produits de contraste radiologiques avec Guerbet.

Sur cette deuxième période de 1915 à 1970, que va-t-il se passer concernant l'industrie pharmaceutique ?

Le développement de nouveaux médicaments.

De très nombreux produits nouveaux sont commercialisés sur cette période et il n'est pas possible ici d'en faire l'inventaire. On peut cependant noter deux éléments importants :

1^o) on voit apparaître des classes thérapeutiques entièrement nouvelles : les anti-infectieux avec les sulfamides et surtout les antibiotiques, les produits d'opothérapie (les hormones et les vitamines) et les corticostéroïdes, les produits d'imagerie diagnostique

¹¹ BLONDEAU, Alexandre - Histoire des laboratoires Pharmaceutiques en France et de leurs médicaments. Paris: Le Cherche Midi Editeur, 1992 (3 volumes)

¹² CHAUVEAU, Sophie - Le statut légal du médicament en France. In BONAH, Christian ; RASMUSSEN, Anne (dir.) - Histoire et médicament aux XIX^e et XX^e siècles. Paris : Éditions Glyphe, 2005.

(produits iodés), les antihypertenseurs, les benzodiazépines, les premiers anticancéreux, les anti-paludéens de synthèse, etc... Dès la fin des années 1920, les estimations varient de 20 000 à 30.000 spécialités en vente sur le marché français, chiffre qui va ensuite baisser dans les années 1950. Peu à peu s'installe dans l'industrie la théorie des « blockbusters » : ce sont des produits qui s'adressent à une population très large de patients potentiels, le plus souvent pour un traitement prolongé, voire à vie, qui permet à des prix relativement modérés d'être une source de revenu continue pour l'industrie et permettant d'investir en R&D et au niveau industriel. Ce modèle sera remis en cause dans les années 2000. On constate également un net ralentissement de l'invention pharmaceutique.

2°) les exigences réglementaires vont augmenter au gré des accidents sanitaires et des scandales montrant l'insuffisance de l'évaluation des médicaments, comme nous allons le voir maintenant.

La réglementation

Pendant la guerre de 1914, de très nombreux débats avaient eu lieu sur les spécialités, la publicité, la forme des sociétés pharmaceutiques, etc. et on aurait pu s'attendre à voir apparaître après la guerre une refonte de la Loi de Germinal que tous considéraient comme obsolète. Il n'en fut rien et il faudra attendre la Régime de Vichy et la loi de 1941 pour que le contexte législatif soit profondément modifié et que l'industrie pharmaceutique prenne toute sa place dans la Pharmacie moderne. Quelques années auparavant, une commission présidée par le doyen Radais, de la Faculté de pharmacie de Paris, avait, par ses travaux, abouti au décret sur « les médicaments préparés à l'avance en vue de la délivrance au public » ; ce décret fut signé le 13 juillet 1926 et son article 1er stipulait que « les médicaments simples ou composés, préparés à l'avance en vue de la délivrance au public, ne peuvent être considérés comme remèdes secrets lorsqu'ils portent inscrits sur les flacons, boîtes, paquets et emballages qui contiennent ou enveloppent les produits, le nom et l'adresse du pharmacien qui prépare le médicament, le nom et la dose de chacune des substances actives entrant dans leur composition » ; ce décret fut accueilli avec enthousiasme par les fabricants de spécialités, et considéré comme une preuve de bon sens, car il mettait fin au fait de dénommer secrets des médicaments dont la formule avait été publiée et qui pouvait donc être connue. Mais en prenant ce décret, les pouvoirs publics semblaient oublier que « secret » signifiait en réalité « non autorisé » ; ils reconnaissaient ainsi aux pharmaciens la liberté de concevoir, réaliser et débiter n'importe quel médicament, sans l'avis d'aucun expert, sans aucune formalité ou autorisation administrative ; c'était donner un pouvoir exorbitant aux pharmaciens, ou plus

précisément aux « laboratoires de fabrication de produits pharmaceutiques » que la loi de Germinal ne distinguait d'ailleurs pas des officines. Mais quinze ans seulement après le décret de 1926, la loi du 11 septembre 1941 donnait un statut aux établissements de préparation ou de vente en gros des produits pharmaceutiques et aux spécialités pharmaceutiques, dont l'exploitation ne pouvait être entreprise qu'après l'obtention d'un visa, ce qui revenait à une autorisation administrative sur proposition d'une commission compétente, qui fut d'abord le Comité technique des spécialités tout en maintenant les exigences du décret de 1926 quant aux inscriptions obligatoires sur les conditionnements et étiquettes.

Mais la loi de 1941, complétée par l'ordonnance du 23 mai 1945 et le décret du 13 septembre 1945, distingue par ailleurs trois types d'établissements pharmaceutiques (fabricants, grossistes répartiteurs, dépositaires). L'ouverture de ces établissements est subordonnée à l'octroi d'une autorisation comparable à la licence d'officine, accordée principalement sur la base du respect de la réglementation sur la propriété de l'établissement. Avant 1941, les tribunaux condamnaient toute société fabriquant en gros des médicaments si elle n'était pas formée exclusivement de pharmaciens diplômés. Cette règle est assouplie après 1941, mais la loi exige alors qu'un pharmacien soit à la direction effective du laboratoire. Comme l'écrivent Bosviel, avocat au Conseil d'État, et Toraude, docteur en pharmacie, en 1942 : « L'institution d'un régime légal pour les sociétés pharmaceutiques constitue la réforme la plus importante qu'apporte la loi du 11 septembre 1941. Cette réforme était réclamée de tous depuis que la création d'établissements préparant en gros les médicaments et la généralisation de l'emploi de spécialités avaient donné naissance à une véritable industrie pharmaceutique, pour laquelle la constitution de sociétés était devenue indispensable. »¹³ En 1933 déjà, l'Académie de médecine écrivait un avis dans lequel elle soulignait l'urgence de donner un statut juridique à l'industrie pharmaceutique, particulièrement quant à l'introduction de capitaux extra-pharmaceutique. L'ordonnance de 1945 précise que la majorité du capital des entreprises pharmaceutiques doit appartenir à des pharmaciens ou à l'État. À partir de 1961, les règles changent et l'un des pharmaciens du conseil d'administration est mandaté auprès des pouvoirs publics pour assumer la responsabilité pharmaceutique. C'est le début de ce qu'on appellera le « pharmacien responsable » (décret du 2 janvier 1969). L'ordonnance du 23 septembre 1967 stipule que les établissements pharmaceutiques doivent être la propriété d'un pharmacien ou avoir une direction générale à laquelle participe un pharmacien.

¹³ J. Bosviel, L-G. Toraude, « Le nouveau régime des sociétés pharmaceutiques (loi du 11 septembre 1941) », Bulletin des sciences pharmacologiques 1942, 49, p. 1.

La loi de 1941 régleme nte également un peu plus la publicité. Comme le rappelle Lallement « la publicité était entièrement libre jusqu'à la loi de 1941 ». Elle était alors plutôt régleme ntée par des aspects psychologiques. « La considération qu'un malade peut avoir pour son médecin se trouve en règle générale singulièrement diminuée lorsque celui-ci lui prescrit une spécialité que tout le monde connaît, dont le nom est sur toutes les lèvres, dans toutes les vitrines de pharmacies, dans tous les quotidiens et dont on chante les louanges à la radio sur un air connu. Il se peut d'ailleurs que ce médicament ait de réelles qualités, mais il faut bien tenir compte de la psychologie du malade et le médecin tient à son prestige. » La loi de 1941 régleme nte la publicité par ses articles 16, 17 et 18.

- article 16 : La publicité technique concernant les médicaments est libre auprès des médecins et pharmaciens. Toutefois, il est interdit de donner aux médecins, dentistes, sages-femmes, des primes, des objets publicitaires ou des avantages matériels de quelque nature que ce soit, en dehors des échantillons médicaux destinés à l'expérimentation et de la remise habituelle sur le prix des médicaments destinés à leur usage personnel.

- article 17 : La publicité s'adressant au public est libre lorsqu'elle mentionne exclusivement le nom et la composition du produit, celui du pharmacien préparateur, ses titres universitaires et son adresse.

- article 18 : Aucun texte publicitaire dépassant les limites de l'article précédent ne peut être porté à la connaissance du public par quelque moyen que ce soit s'il n'a pas reçu le visa du Comité technique des spécialités institué à l'article 44 ci-après. Le visa ne comporte aucune garantie en ce qui concerne les propriétés thérapeutiques du produit.

Cependant, Lallement constate que cette liberté de publicité, encore très grande selon la loi de 1941, est limitée par les règles de déontologie médicale, résumée dans le règlement intérieur de la Chambre des fabricants de produits pharmaceutiques. Ce règlement stipule, par exemple, que la publicité médicale doit être sincère, loyale et contrôlable, qu'elle ne doit jamais offenser le bon goût du médecin, ni braver son honnêteté, et qu'elle ne doit pas inciter le malade à se soigner lui-même : en particulier l'étendue des indications doit être limitée, ou tout au moins faire l'objet d'une certaine hiérarchisation. La loi de 1941 prévoit enfin que l'inspection des pharmaciens est exercée non plus sous l'autorité du ministre de l'Agriculture, mais sous celle du secrétaire d'État à la Santé.

Quelques années, plus tard, le dispositif du Visa sera renforcé par la création de l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en 1967 (dont la durée est limitée à cinq ans, renouvelable par période quinquennale). Par ailleurs, la réglementation sur la protection de la propriété industrielle a largement évolué : La loi de 1844 prohibait la brevetabilité « des

compositions pharmaceutiques ou remèdes de toutes espèces ». Il faudra attendre encore un siècle pour clarifier en 1944 la brevetabilité des procédés de fabrications (loi du 27 janvier 1944). Le visa, mis en place en 1941, conférait un droit exclusif d'exploitation et s'opposait à l'existence d'une spécialité identique. En 1959 était créé le brevet spécial de médicament, qui permit de dissocier l'autorisation de mise sur le marché et la protection des inventeurs. Finalement, la loi du 2 janvier 1968 a réintégré le médicament dans le régime de droit commun en matière de brevet.

Enfin, en matière de réglementation, il faut quand même noter l'impact des Assurances Sociales sur la croissance du médicament, et ceci bien avant 1945. A la fin des années 1930, alors que près de 6 millions de salariés étaient couverts, 11 000 spécialités furent reconnues par les Assurances sociales. En une quinzaine d'années, les dépenses ont triplé : 168 millions de francs en 1931, 522 millions en 1948.

La concentration

Les exigences croissantes réglementaires, l'importance des investissements industriels et commerciaux, le renouvellement très rapide des produits tous ces éléments vont contribuer à accélérer le processus de concentration des entreprises après la deuxième guerre mondiale. Le plus bel exemple en France est le cas de SANOFI qui va progressivement regrouper quasiment tous les acteurs majeurs de la pharmacie française : Synthelabo, Roussel Uclaf, Rhône Poulenc, etc.

Ex : histoire de CHOAY

Eugène Choay, quand il crée son entreprise en 1911, a déjà une longue expérience de l'industrie pharmaceutique acquise à la Maison Frère où il avait mis au point le Dentol, célèbre par les publicités de Poulbot. Mais convaincu de l'importance des produits d'origine biologiques et de l'avenir de l'opothérapie, il décide d'investir lui-même dans ce domaine avec un procédé nouveau de dessiccation des organes à froid. Le succès sera au rendez-vous et toute une série de pharmaciens Choay vont porter l'entreprise au sommet de cette spécialité en Opothérapie. Au début des années 1970, Choay est donc en pleine expansion et dispose des produits, des locaux, des hommes et femmes compétents pour assurer l'avenir. En 1975, 4 domaines principaux sont couverts par les produits Choay : les troubles de la coagulation, les antiinflammatoires, la dermatologie et l'hépatologie. Après plus de 65 ans d'autonomie, Choay sera finalement racheté en partie puis en totalité par SANOFI. Avec l'aide de Sanofi, Choay crée, en 1981, une filiale aux USA, Choay Laboratories Incorporated, après avoir obtenu le NDA (Autorisation de mise sur le marché aux Etats Unis) pour la Calciparine sous-

cutanée. En 1985 apparaît sur le marché la Fraxiparine, une héparine de bas poids moléculaire mise au point par l'équipe de recherche Choay (Jean Choay). Ce fut un parcours remarquable et une belle longévité qui montre la clairvoyance d'Eugène Choay et de ses successeurs en choisissant de s'investir totalement dans l'usage thérapeutique des hormones puis des produits agissant sur la coagulation. Mais le coût du développement mondial et de la commercialisation des produits dépassait les capacités financières de l'entreprise, obligeant à une absorption par un groupe pharmaceutique mieux armé.

Si on veut résumer cette deuxième période, on peut donc dire que c'est l'apogée des spécialités pharmaceutiques majeures, le durcissement progressif de la législation dans tous les domaines, d'autant plus après la mise en place de l'Assurance sociale qui prend en charge le médicament, et le début de la mondialisation des produits.

III. La fin des blockbusters et le début de la médecine de précision (1970 à nos jours).

Cette période à partir de 1970 se traduit d'abord, à nouveau, par un renforcement du contrôle de l'Etat sur l'activité des entreprises du médicament. Nous avons vu que l'autorisation de mise sur le marché des médicaments telle que connue aujourd'hui est le fruit d'une longue évolution législative entamée depuis la loi du 11 septembre 1941 et la création de la procédure de visa. Dans un souci de contrôle des substances médicamenteuses en vente sur son territoire, notamment relativement à la santé publique, les pouvoirs publics ont souhaité asseoir leur contrôle sur la mise en vente de celles-ci. Dans un premier temps, le demandeur de ce visa devait attester de l'innocuité du médicament qu'il souhaitait mettre en vente, et démontrer sa conformité avec la législation alors en vigueur.

Si cette procédure de visa était emprunte d'un trop grand nombre de défauts, marquée par quelques retouches, mais aussi de nombreux scandales sanitaires, il a fallu attendre une directive européenne d'harmonisation en date du 26 janvier 1975 pour que le législateur français adopte la procédure d'autorisation de mise sur le marché via une ordonnance du 23 septembre 1967. (C'est pourquoi j'ai situé le début de cette 3^e période à 1970).

Aujourd'hui codifiée à l'article L.5121-8 du Code de la santé publique, cette autorisation est le préalable indispensable et impératif à la commercialisation d'un médicament sur le marché français, c'est la « *pièce maîtresse du contrôle des états sur le marché du médicament* » Cette procédure d'autorisation est à l'initiative de son demandeur, du laboratoire pharmaceutique qui souhaite mettre sur le marché une substance nouvelle. Elle débute par le dépôt d'un dossier auprès de l'agence française de sécurité sanitaire des produits

de santé (AFSSAPS devenu ANSM), dossier qui doit comporter les résultats des études précliniques que sont les études pharmaceutiques et biologiques, pharmacologiques et toxicologiques ainsi que des études cliniques menées par le laboratoire préalablement à la constitution de ce dossier, permettant ainsi à ce dernier d'attester de la conformité de son produit aux normes en vigueur. C'est à partir des années 1970 que la nouvelle législation impacte réellement l'industrie pharmaceutique et amène à une complexité croissante du processus de développement des médicaments.

Ce dispositif d'AMM visant à évaluer l'efficacité, la tolérance et le rapport bénéfice/risque du nouveau produit, a été complété par une série de réglementation pour la fixation des prix. La prise en charge des médicaments par l'assurance maladie va amener l'état à contrôler étroitement le prix des produits au moment de la commercialisation et au-delà. Jusqu'en 1980, le prix des médicaments remboursables était établi en tenant compte des investissements de recherche et développement. Depuis cette date, le prix prend plutôt en compte le « service médical rendu » et l'économie éventuelle induite par le traitement proposé. L'État se trouve confronté à un double objectif contradictoire : permettre la croissance de ces dépenses en assurant l'égal accès aux soins de toute la population tout en les jugulant dans un esprit de bonne gestion des dépenses publiques. Comme le disait M. Joly en 1992, la santé et l'économie sont entrés en collision. « Cette collision s'est irrémédiablement produite au milieu des années 70, quand le renversement de la conjoncture mondiale a renversé les certitudes. Dans le secteur de la Santé, cela s'est traduit par la prise de conscience cruelle qu'une dépense collective ne peut pas croître durablement plus vite que ne croît la richesse nationale. » Mais d'autres événements marquants tels que l'affaire du Thalidomide en France 3, ou l'affaire du Sulfathiazole aux USA vont également contribuer à renforcer l'évaluation des médicaments et le contrôle plus étroit de leur fabrication. Tout ceci a demandé un énorme investissement aux industriels et beaucoup de temps pendant que le temps de la période breveté continue à courir. En 1990, était créé le certificat complémentaire de protection destiné à prolonger la durée de la protection industrielle accordée par le brevet pour tenir compte de l'allongement considérable de la durée d'approbation des nouveaux médicaments. Pour donner une idée, en 1975, on estimait que le développement d'un nouveau médicament coûtait l'équivalent de 100 millions de dollars contre 1.3 milliards aujourd'hui.

Une autre intervention de l'État au stade du développement et de la commercialisation concerne la réglementation des bonnes pratiques : bonnes pratiques de fabrication en 1978, bonnes pratiques de laboratoire en 1983, bonnes pratiques cliniques en 1990. La protection des personnes qui se prêtent aux essais de nouveaux produits a été renforcée par la loi du 20

décembre 1988, dite loi Huriet, avec la mise en place de comités consultatifs pour la protection des personnes dans la recherche biomédicale (CCPRB) dont la consultation est obligatoire avant la mise en oeuvre de tout essai clinique

L'État intervient également tout au long du processus de commercialisation : contrôle de la distribution, bonnes pratiques de pharmacovigilance, réglementation renforcée sur la publicité et sur l'information médicale (bonnes pratiques d'information, 1982), vont apparaître peu à peu. Cette réglementation de la publicité va prendre une ampleur grandissante à partir de la Seconde Guerre mondiale. En 1976, le Code de la Santé publique définit précisément le champ d'application et la nature de l'information dans le domaine de la Santé publique. Aucune publicité ne peut être faite sans avoir reçu l'accord préalable du ministère de la Santé. Elle doit mentionner tout ce que le malade ou son entourage a besoin de savoir. Les termes utilisés ne doivent entraîner ni crainte ni confiance excessive. Le décret du 14 juin 1996 renforce encore cette réglementation en prévoyant la mise en place dans chaque entreprise exploitant un médicament d'un service chargé de la publicité et placé sous le contrôle du pharmacien responsable. La publicité comparative est par ailleurs possible sous certaines conditions. L'État intervient enfin au stade des ventes elles-mêmes, soit par le biais des taxes temporaires ou permanentes sur telle ou telle activité pharmaceutique, par des contrats cadres ayant pour but de limiter l'évolution des ventes de médicaments. L'accord sectoriel de 1999 entre le Comité économique du médicament et le Syndicat de l'industrie pharmaceutique (SNIP) est très éclairant à ce titre : « Il définit le contenu des conventions passées entre l'État et les entreprises pharmaceutiques et les principes qui font contribuer ces dernières à la régulation des dépenses de médicaments [...] Les industriels reconnaissent la nécessité pour la dépense médicamenteuse d'être compatible avec le respect de l'objectif national de dépenses d'assurance maladie voté chaque année par le Parlement. »¹⁴

La réglementation s'est également alourdi pour ce qui concerne les relations entre l'industrie du médicament et les prescripteurs ou dispensateurs de produits pharmaceutiques (médecins, pharmaciens, etc.). La loi dite DMOS (diverses mesures d'ordre social) paru en 1993 (loi 93-121) réglemeute sévèrement ces relations pour éviter toute incitation directe ou indirecte à la consommation injustifiée de médicaments. « L'État rappelle la nécessité pour l'industrie pharmaceutique de réduire ses dépenses promotionnelles. » Très récemment, la France a mis en oeuvre les bonnes pratiques de distribution (17 juillet 2000 pour mise en application le 1er

¹⁴ Rapport du CEPS pour l'année 1999

janvier 2001). Jacques Servier en 1991 dénonçait déjà ce qu'il appelle le « délire dirigiste » : « Le délire dirigiste a trois têtes : la plus imposante est le délire législatif [. . .] Comme si les lois inutilement contraignantes ne suffisaient pas, apparaît la deuxième tête du serpent : le délire réglementaire. Chaque mois, il apporte une moisson d'arrêtés, décrets et circulaires qui ajoutent un peu de plomb au fardeau que supportent les entreprises [. . .] Ce n'est pas tout. Les dirigistes se mêlant de tous les détails techniques se trouvent rapidement dépassés. D'où la multiplication des instances administratives. Et celles-ci se trouvant bientôt débordées, les voici qui recourent aux innombrables commissions lesquelles ont elles-mêmes recours à une nuée de rapporteurs. Comment pourrait-on y reconnaître un mécanisme démocratique, expression de la volonté de l'électeur ? Il ne faut plus s'étonner qu'un pays capable et libre traverse de mauvais moments depuis que cette chape de plomb s'appesantit sur lui. » C'est à cause de l'affaire du médiateur de Servier justement que l'industrie s'est vu imposé un renforcement de la loi « anti-cadeau » et des réglementations visant à assurer l'absence de conflit d'intérêt entre les acteurs économiques et les experts scientifiques (loi Bertrand)

Vers une harmonisation européenne et mondiale au III^e millénaire

L'industrie pharmaceutique française est de plus en plus soumise, en plus de la réglementation française, à une réglementation supranationale au niveau européen, à chacun des niveaux de son activité. C'est ainsi que la Commission et l'Agence européenne du médicament ont émis de multiples textes réglementaires sur la base de la directive 65/65/CEE du Conseil, du 26 janvier 1965, concernant le rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives relatives aux médicaments, en particulier :

- sur les autorisations de mise sur le marché, et sur les études à réaliser au cours du développement (« guidelines » pour la toxicologie, « guidelines » pour les essais cliniques, « guidelines » pour la pharmacovigilance, « guidelines » pour les aspects production pharmaceutique et analytique, ont déjà été adoptés) ;
- sur l'information médicale et l'information du patient (directive 92/28/CEE du 31 mars 1992)
- sur les bonnes pratiques pharmaceutiques (BPF, directive 91/356/CEE adoptée en 1991) ;

- sur les bonnes pratiques de distribution (directives 92/25/CEE de 1992 et 94/C/64 de 1994, revue très récemment en 2013

L'harmonisation complète, de 1975 à 1993, des législations sanitaires concernant les médicaments humains et vétérinaires était un préalable à une convergence des décisions nationales en matière d'autorisation de mise sur le marché. C'est en juillet 1993 que le Conseil établit les procédures pour l'autorisation et la surveillance des médicaments et crée une Agence Européenne (EMEA puis EMA). De nombreux médicaments innovants ont bénéficié d'une autorisation européenne (procédure centralisée).

Mais la mondialisation ne se limite pas à l'harmonisation des dossiers d'enregistrement ou du suivi de la pharmaco- ou matéro-vigilance. On voit d'autres chantiers s'ouvrir dans ce domaine : 1°) l'arrivée des génériques, la recherche de l'abaissement des coûts de production a déplacé les centres de production hors de l'Europe et des Etats Unis. Nous avons vu que le brevet de médicament est instauré en 1959 pour protéger pendant un certain temps les efforts de R&D des laboratoires pharmaceutiques. Mais cela va conduire quelques années plus tard à une politique très active en matière de génériques pour abaisser les charges supportées par la Sécurité Sociale. Tous les pays vont converger pour favoriser l'introduction de ces génériques avec des baisses substantielles des prix de vente pouvant aller jusqu'à -60% du prix initial. Cette politique, positive pour l'Etat, a eu deux conséquences importantes : comme les entreprises avaient une période de protection de plus en plus courte en raison des temps de R&D, et un coût de développement de plus en plus important, les marges des entreprises ont dû se faire sur la base de prix très élevés pour tous les nouveaux produits. La deuxième conséquence a été la délocalisation de la production, principalement pour les principes actifs, dans des pays à faible coût de main d'œuvre. Aujourd'hui, plus un seul gramme de paracétamol n'est fabriqué en Europe ! Ce qui immédiatement a posé des problèmes qualité et des problèmes de ruptures de stocks. Problème qualité qui ont amené les inspections des autorités à se faire plus fréquentes mais qui restent aujourd'hui insuffisantes. Problème de ruptures de stocks en raison de la complexité de la Supply chain mais aussi des inspections qui se terminent mal et qui ferment des sites de production devenu la source unique du produit.

2°) Internet et circulation des médicaments.

L'autre évènement majeur de ces dernières années concerne le phénomène de circulation des médicaments, circulation souvent mal contrôlée au travers des frontières. Ce n'est parfois pas indépendant du problème précédent, les fournisseurs indiens ou chinois produisant des quantités supplémentaires par rapport à la demande des entreprises pharmaceutiques. On constate donc une montée en flèche de la contrefaçon et l'OMS considère aujourd'hui que 80% des médicaments vendus sur Internet sont des faux et soit ne contiennent rien, soit un produit toxique. Tous les pays se sont saisi de ce sujet pour essayer de limiter cette fraude, par l'introduction de code à barre sophistiqués comme le Datamatrix, voire le Datamatrix sérialisé.

Enfin, pour terminer cette histoire de l'industrie pharmaceutique dans la période récente, on passe actuellement du modèle blockbuster au modèle de la « médecine de précision », avec plusieurs conséquences majeures. Mais d'abord qu'entend-on par médecine de précision ou médecine personnalisée ? On s'est aperçu grâce au séquençage du génome que certains patients développent une maladie associée à un défaut génétique. On a ainsi pu identifier des récepteurs spécifiques sur lesquels agit chez ces patients. On peut citer par exemple le cancer du sein avec les récepteurs HER2. L'idée générale est donc de passer d'un mode de traitement général d'une population (les hypertendus, par exemple), à un traitement très spécifique sur une sous-population de patients répondeurs au traitement. Les conséquences de cette nouvelle approche sont multiples :

1°) la concentration des entreprises et la sous-traitance de la Recherche aux starts-up.

La première conséquence est la concentration encore plus grande de l'industrie et la sous-traitance de la Recherche.

Concernant l'aspect concentration, on peut voir que nous avons 1000 entreprises dans les années 1950, et 422 entreprises pharmaceutiques en France en 1970. Il y en avait 250 en 2013 (sans compter les start-up). Et malgré ces chiffres, l'industrie pharmaceutique reste peu concentrée. Si on prend le cas de la plus grosse entreprise française, SANOFI, elle n'a que 9.4% de parts de marché en 2012. Le premier groupe mondial (NOVARTIS) détient 6% du marché mondial et 7% du marché français.

Au niveau recherche, ce sont généralement des universitaires qui ayant découvert un gène intéressant, un récepteur spécifique, vont créer une start-up et démarrer le

développement d'un nouveau produit. Le taux d'échec est très élevé mais l'industrie pharmaceutique est là pour récupérer ce qui semble marcher en phase II ou III et pour investir massivement pour le développement. Cette sous-traitance est également nécessaire car l'approche précédente consistant à tester de très nombreuses molécules pour une série de pathologies n'a pas vraiment bien fonctionné.

La fragilité de la recherche pharmaceutique a conduit les ministres européens de la recherche à accepter en 2008 une initiative originale pour les médicaments innovants sous forme de partenariat public/privé entre la Commission européenne et l'industrie (EFPIA). Afin de mieux ancrer la recherche pharmaceutique en Europe, la Commission finance la recherche académique et des petites et moyennes entreprises à hauteur d'un milliard d'euros jusqu'en 2017, à condition que l'industrie autofinance de nouveaux efforts de R&D sur le sol européen pour un montant équivalent (www.imi.europa.eu).

2°) la part croissante des produits d'origine biologiques plutôt que des produits chimiques.

La deuxième conséquence est de centrer la R&D sur des produits biologiques (Anticorps par exemple) plutôt que sur des molécules chimiques pour atteindre des récepteurs très spécifiques. On note aussi en France un déficit en matière de production de ces nouveaux produits. Au niveau européen, la France n'est plus que le troisième pays européen producteur de médicaments. Elle est dépassée par la Suisse et l'Allemagne. « Entre 2011 et 2012, une centaine de molécules ont été approuvées au niveau de l'Europe. Et seulement 4 sont produites en France » (Guillaume Clement, Leo Pharma France).

3°) l'arrivée des tests compagnons et l'importance de l'imagerie diagnostique et interventionnelle.

La troisième conséquence est la mise en place de marqueurs biologiques. Qui dit population spécifique dit moyen pour sélectionner les bons candidats pour bénéficier de ces produits

4°) les conséquences sur les prix de traitement. Problème du modèle de prise en charge du médicament par les pouvoirs publics.

Par ailleurs, traiter une population spécifique coûte sans doute moins cher que de traiter toute une population à l'aveugle, mais en réduisant la population à traiter, il faut augmenter les prix pour inciter les industriels à poursuivre leur recherche. Ces prix atteignent

parfois des sommets jamais imaginables il y a encore quelques années. On peut avoir des traitements de coûts annuels de 150 à 300 000 Euros !

5°) la nécessité d'une réforme des modèles d'évaluation et de suivi des risques associés.

On conçoit dès lors qu'il faut repenser le modèle de développement des entreprises et des produits. La concentration des entreprises se poursuit mais ne suffira pas à régler le problème des coûts de traitements. Il faut impérativement réduire les coûts de développement en réduisant les essais cliniques demandés par les autorités de santé. Si tout le monde en est conscient, si certains comme la FDA travaillent activement sur ce sujet, c'est un sujet complexe et difficile car il faut maintenir un équilibre entre innovation et réduction des risques pour les patients !

Conclusion :

Au terme de cette histoire de l'industrie pharmaceutique en France, on peut voir que ces entreprises sont parties de l'industrialisation des extraits de plantes pour finalement arriver à la synthèse organique de nouveaux produits chimiques, puis, plus récemment à des substances issues de la biologie moléculaire. Mais cette industrialisation, qui a sans aucun doute bénéficiée aux patients, a conduit à une réglementation de plus en plus sévère du développement et de la commercialisation des médicaments. De la liberté initiale des industriels, on est passé à une liberté très surveillée ! Les investissements demandés pour les nouveaux traitements sont tels que le modèle économique a profondément changé, conduisant l'industrie pharmaceutique à sous-traiter la recherche et la production pour limiter ses coûts et ses risques. Mais les nouveaux traitements restent chers, sans doute trop chers pour être supportés en totalité par les pouvoirs publics. Il faut donc repenser ce modèle en allant à contrecourant du toujours plus en matière de sécurité. Ce ne sera pas facile ni même sans doute acceptable politiquement en France. Mais si nous voulons une industrie pharmaceutique forte en France, il faut accepter de prendre des risques et d'imaginer des solutions qui permettent aux patients d'accéder plus rapidement aux vraies innovations.

Artigo Recebido a 20 de agosto de 2015 | Aceite a 01 de setembro de 2016