

MÉDICAMENTS

Le business des produits miracles

[Laurent Barbotin et Gilles Lockhart, Stéphanie Delmas](#) - 01/12/2004 - L'Expansion

Pour satisfaire la demande toujours plus forte de nouveaux médicaments, les laboratoires sont lancés dans une folle course à l'innovation. Enquête sur une frénésie économique et sur les risques qui l'accompagnent. Dossier coordonné par Christian David et Vincent Giret

Vingt-cinq milliards de dollars évaporés en quelques heures. L'incroyable sanction boursière infligée au groupe américain *Merck* après l'annonce du retrait d'un seul de ses médicaments, le *Vioxx*, a révélé la fragilité des grands laboratoires, en dépit de leurs performances financières. Qu'une seule molécule vous manque et tout le monde est paniqué ! Depuis une dizaine d'années, l'industrie pharmaceutique se focalise sur une soixantaine de produits vedettes, capables de générer plus de 1 milliard de dollars de chiffre d'affaires. On les appelle des *blockbusters*, à l'instar des grands succès du cinéma hollywoodien.

Les dix médicaments les plus vendus dans le monde pèsent près de 50 milliards de dollars. Soit environ 10 % d'un marché mondial évalué à 490 milliards de dollars par le cabinet *IMS Health*. Leur poids dans l'activité des plus grands groupes est encore plus lourd. *Pfizer*, n° 1 mondial, tire les deux tiers de ses revenus de neuf médicaments. Son anticholestérol *Lipitor* (*Tahor* en France) a réalisé 9,2 milliards de dollars de chiffre d'affaires en 2003, soit 20 % des ventes du groupe. Pour s'offrir cette pépite, le laboratoire américain a consacré un montant record de 90 milliards de dollars au rachat de son concurrent *Warner-Lambert*. Dans une industrie où les marges peuvent atteindre 30 %, les profits attendus de la commercialisation d'un *blockbuster* sont colossaux. Mais les risques sont en proportion : la perte d'un seul produit peut mettre en péril la survie du laboratoire. Il subit les assauts de fabricants de produits génériques toujours plus entreprenants, et les patients devenus consommateurs n'hésitent plus à porter plainte. Avec l'affaire *Vioxx*, c'est tout le modèle d'une industrie bâtie sur l'innovation, mais aussi sur le risque, qui se trouve ébranlé.

Ce qui est arrivé à *Merck* peut arriver à n'importe quel laboratoire, estime Jean-François Dehecq, le patron de *Sanofi-Aventis*. Aucun médicament n'est anodin, et avant un usage massif on a du mal à comprendre ce qui arrive. » Les produits vedettes sont en effet vendus dans le triangle d'or Etats-Unis-Europe-Japon, qui concentre 90 % du marché mondial. Testées sur quelques milliers de personnes, ces molécules sont absorbées par des dizaines de millions d'individus ! Les laboratoires tiennent un compte très rigoureux de tous les incidents : plus de 14 000 rapports médicamenteux sont adressés chaque année aux autorités françaises de pharmaco-vigilance. Avec parfois à la clef le retrait du produit. Au cours de l'été 2001, l'allemand *Bayer* a retiré du marché son anticholestérol *Baycol*, mis en cause dans le décès d'une trentaine de patients. « C'est le risque n° 1 pour un laboratoire », déclare Jean Escande, directeur de Sageris, filiale de maîtrise des risques de Gras Savoye.

Outre l'effondrement du chiffre d'affaires, l'entreprise s'expose à une avalanche de plaintes et de demandes d'indemnisation. « Aux Etats-Unis, le système des *class actions* associe automatiquement à la plainte toutes les victimes potentielles, démultipliant les dommages et intérêts », précise l'avocat Pierre Servan-Schreiber, du cabinet *Skadden Arp*. L'ardoise peut atteindre des montants fabuleux : le laboratoire *Servier* aurait constitué entre 1997 et 2000 une provision de 13 milliards de dollars pour régler les litiges survenus dans la commercialisation aux Etats-Unis de deux traitements amincissants. Rares sont les assureurs qui acceptent de supporter pareils risques. « Sur ce marché, il reste AIG, un ou deux groupes allemands, et les réassureurs », résume Jean-Pierre Ogus, du cabinet de conseil *Eurogroup*. « Difficile pour un laboratoire de s'offrir une couverture excédant 500 millions de dollars »,

confirme *Dieter Kohl*, du réassureur *XL Re Europe*. Le **Vioxx** ne serait assuré qu'à hauteur de 650 millions de dollars quand les actions en justice pourraient coûter à Merck près de 18 milliards.

« **Le médicament**, c'est un peu comme la musique ou le logiciel. **Le coût de fabrication industriel est négligeable** : ce que vous achetez, c'est de la science, des tests, de la sécurité », explique *Claude Le Pen*, professeur de sciences économiques à Paris-Dauphine. Mais, pour le laboratoire, il faut faire vite. La vie commerciale d'un médicament n'excède pas une dizaine d'années. La molécule est protégée pour vingt ans par un brevet, mais environ la moitié de cette période est consacrée aux tests. A l'échéance de son brevet, le *blockbuster* attirera la convoitise des « génériqueurs » produisant une copie à prix cassé. En France, où les autorités de santé tentent de développer ce marché, celle-ci coûtera 30 % de moins en moyenne, mais jusqu'à 80 % de moins aux Etats-Unis, où le prix des médicaments est environ quatre fois plus élevé. « Sur le marché américain, c'est 80 % du chiffre d'affaires de la molécule qui peuvent disparaître en quelques mois », assure un consultant spécialisé.

Quand le brevet du *Claritin*, un anti-allergique de *Schering-Plough*, est arrivé en fin de vie, le chiffre d'affaires du laboratoire est tombé de 9,7 à 8,3 milliards de dollars. Depuis l'arrivée dans le domaine public du *Prozac*, le chiffre d'affaires de l'antidépresseur vedette *d'Eli Lilly* est passé de 2 milliards à 654 millions de dollars... Dans les années à venir, les grands rentiers des *blockbusters* perdront ainsi 35 milliards de dollars de revenus, avec la fin de l'exclusivité du *Zocor* (*Merck*, 5 milliards de dollars de ventes), du *Zoloft* (*Pfizer*, 3,1 milliards), du *Pravachol* (*Bristol-Myers Squibb*, 2,8 milliards)... Des chiffres abyssaux qui expliquent la frénésie des laboratoires à promouvoir rapidement et à bon prix leurs innovations. D'autant que les fabricants de génériques, attirés par les énormes profits de ces médicaments leaders, n'hésitent plus à attaquer les brevets avant l'échéance, entraînant les laboratoires dans d'interminables batailles judiciaires. Le laboratoire américain *Johnson & Johnson* entretient ainsi une équipe de 70 spécialistes du brevet sur un total de 220 juristes. C'est aussi une aubaine pour les cabinets d'avocats privés, qui constituent des pools dédiés, tel *Gide Loyrette Nouel*, qui a créé il y a huit mois un département droit de la santé, mobilisant dix avocats spécialisés. « Sur le marché américain, il n'y a pas un produit nouveau qui ne soit attaqué. Les avocats s'y retrouvent sans doute très bien, mais les entreprises sont déstabilisées », déplore *Jean-François Dehecq*, qui bataille pour conserver les droits sur le *Plavix* (1,3 milliard d'euros en 2003). Tout en organisant la riposte avec la création d'une filiale de génériques, sous la marque *Winthrop*.

L'innovation n'en demeure pas moins le moteur du secteur pharmaceutique. Mais là encore les règles du jeu ont changé. Car si les grands laboratoires investissent massivement dans les activités de recherche et développement, en moyenne 15 % de leur chiffre d'affaires (plus de 7 milliards de dollars pour *Pfizer* !), ces budgets énormes sont essentiellement concentrés sur les pathologies des populations vieillissantes des pays développés : cancer, diabète, hypertension, cholestérol... Objectif : vendre un médicament cher à une population nombreuse et solvable. Le passage à la réalité est plus complexe. Car malgré l'inflation des budgets de recherche - l'industrie pharmaceutique a investi 63 milliards de dollars en R&D en 2003, deux fois plus qu'au début des années 90 -, 21 molécules innovantes seulement ont été autorisées aux Etats-Unis en 2002. Beaucoup de médicaments n'apportent pas de réelle innovation et se contentent de reproduire l'effet d'une spécialité concurrente ; dans le jargon pharmaceutique, on les appelle des *me too*. Parallèlement, les laboratoires cherchent à valoriser leur portefeuille de molécules en élargissant les champs de prescription à d'autres pathologies. Les statines, qui ont révolutionné la lutte contre le cholestérol dans les années 90, sont ainsi testées contre la maladie d'Alzheimer. Les laboratoires en viennent à combiner l'action de deux molécules éprouvées au sein d'un nouveau médicament : le *Caduet* de *Pfizer* additionne les effets de deux de ses produits vedettes, le *Lipitor* et l'antidépresseur *Norvasc* ; *Merck* s'est de son côté associé à *Schering-Plough* pour développer le *Vytorin*, combinant l'action du *Zocor* et du *Zeita*. « D'ici quelques années, le marché sera rempli de produits associés », prévoit *Pierre Moustial*, directeur général de *Fournier Pharma*.

Car **les industriels en conviennent : il est de plus en plus difficile d'innover**. L'avenir de la recherche est bouleversé par l'irruption des biotechnologies dans une industrie bâtie jusqu'alors sur la chimie. « Près de 800 molécules issues des biotechs sont en phase II et III de développement, et une quinzaine de médicaments devraient être lancés chaque année d'ici à 2008 », affirme *Abdelmalek Bouzelmat* dans une étude réalisée pour le *Crédit agricole*. Avec en filigrane

les mêmes effets sur l'organisation des grands labos que ceux provoqués par l'intrusion des composants électroniques et d'Internet dans l'informatique et les télécoms : la culture start-up.

La plupart des innovations sont menées au sein de structures plus petites concentrant tous leurs efforts sur des domaines thérapeutiques très précis. « Nous avons en développement des produits dont nous pensons qu'ils dépasseront à eux seuls notre chiffre d'affaires actuel », affirme *Jean-Luc Bélingard*, patron d'*Ipsen* (800 millions d'euros de chiffre d'affaires). Ce laboratoire mène une recherche active sur le cancer, l'endocrinologie et les maladies neuro-dégénératives. Il mise sur des accords avec les géants de la pharmacie pour assurer le développement et la commercialisation de leurs produits. Seuls ces derniers ont l'envergure pour un marché mondial. Leur rôle est désormais moins d'inventer que de vendre. Et cela, ils savent bien le faire. On ne peut que constater l'élargissement du champ d'intervention du médicament dans le quotidien : il soigne et il contribue aussi au bien-être (comme le *Prozac*), à la performance (*Viagra*, *Ritaline* pour le comportement des enfants...) ou à la prévention de maladies futures. Les anticholestérols, dont l'intérêt est de réduire le risque d'accidents cardio-vasculaires, constituent le premier poste médicament de l'industrie (25 milliards de dollars). Certains exemples ne manquent pas de surprendre, comme le regard porté sur la « bedaine » des buveurs de bière : désormais identifiée comme un facteur de risques cardio-vasculaires, elle est en passe d'ouvrir un nouveau marché prometteur sous le nom savant de « syndrome métabolique ». « L'industrie prend désormais en compte la santé globale de l'individu et non plus seulement la maladie », justifie *Gérard Bouquet*, vice-président de *Pfizer*. Encore faut-il convaincre les autorités de l'intérêt de cette évolution en matière de santé (et de dépenses !) publique, et maîtriser les abus d'une société du tout médicament.



Evolution du marché mondial du médicament (en milliards de dollars) Source : IMS

Le business des produits miracles

UNE ÉCONOMIE FLAMBOYANTE Ici, les marges peuvent atteindre 30 % et les perspectives de croissance sont à deux chiffres.

DES MARCHÉS EN PLEIN BOOM Obésité, Alzheimer, sexualité. Le champ d'action du médicament s'élargit sans cesse.

UN MARKETING AGRESSIF Pour imposer leurs produits, les laboratoires jouent sur tous les registres : lobbying, pressions, séduction...

DES DÉRIVES ALARMANTES Du risque médical au dopage des cadres, les dérapages du médicament inquiètent autorités et consommateurs.

Les pistes sidérantes de la recherche

Des microrobots médecins, des cellules réparatrices, des puces électroniques vivantes... Grâce à l'irruption de l'informatique et à la maîtrise des biotechnologies, les audaces techniques de la pharmacie du futur n'ont plus de limites.

Le criblage

Cette technique, également appelée *screening*, consiste à analyser l'action de différentes molécules sur une cellule vivante au moyen d'un automate, dans le but d'identifier un futur médicament. La machine peut tester plusieurs milliers de molécules par jour.

La thérapie génique

C'est l'introduction dans le génome du malade d'un gène codant une protéine, qui exerce une action médicamenteuse dans la cellule. Cela se fait en général au moyen d'un virus. D'autres méthodes sont aussi en cours d'expérimentation.

Les nanobiotechnologies

Envoyer le bon produit au bon endroit et au bon moment : les nanobiotechnologies, qui cherchent à tirer parti des propriétés de la matière à l'échelle atomique pour promouvoir des soins, permettront peut-être, d'ici quelques années, de piloter un médicament dans le corps du patient.

Les puces à ADN

Tout le génome humain tient sur une puce. Des dizaines de milliers de brins d'ADN sont stockés sur un support de silicium ou de verre. Ces puces à ADN permettent de mesurer l'activité des gènes en présence d'un agent biologique. Les applications sont nombreuses, du diagnostic de la maladie à la recherche de nouvelles molécules actives.

Les cellules souches

Ces cellules, extraites du corps humain, ont la capacité de se transformer en n'importe quelle cellule de l'organisme. Elles ouvrent la voie à une nouvelle forme de médecine, dite régénérative, visant à reconstituer les organes et tissus défectueux. Leur utilisation pose cependant des problèmes éthiques : en effet, les plus intéressantes doivent être prélevées sur les embryons.

La protéomique

Après avoir décodé le génome humain, la recherche s'emploie à inventorier toutes les protéines sécrétées dans l'organisme. Et ce afin d'identifier celles dont l'excès ou l'absence révèle une maladie, et celles qui ont un intérêt thérapeutique. On en connaît déjà une centaine, et certaines, comme l'insuline, sont produites de façon industrielle.

Les laboratoires sous le feu des affaires

Actions collectives aux Etats-Unis, procédures individuelles, les affaires judiciaires mettant en cause les laboratoires, au-delà de l'aléa thérapeutique, se multiplient. Illustrations.

Paxil de GSK (Deroxat en France)

L'antidépresseur suicidaire

Aux Etats-Unis, Glaxo-SmithKline a été condamné à verser 6,4 millions de dollars à la famille d'un homme de 60 ans qui, sous l'emprise du Paxil, a tué sa femme, sa fille et sa petite-fille avant de se suicider. Le laboratoire a fait appel de la décision, puis a finalement transigé en 2001 pour un montant tenu secret. Dans la foulée, le célèbre procureur de l'Etat de New York, Eliot Spitzer, a demandé des comptes à GSK pour dissimulation d'études dénonçant la nocivité de son produit.

Staltor de Bayer

Le remède aux 7 500 morts

Brusquement retiré du marché en août 2001, l'anticholestérol a provoqué 7 577 décès dans le monde.

Distilbène d'UCB Pharma

Une hormone bombe à retardement

Oestrogène de synthèse, le Distilbène a été prescrit à des millions de femmes entre 1950 et 1977 pour prévenir les fausses couches. Aujourd'hui, 160 000 enfants nés de ces femmes présentent des anomalies génitales.

En France, la cour d'appel de Versailles a reconnu, le 30 avril, les fautes du laboratoire UCB Pharma, qui s'est pourvu en cassation. « Le laboratoire conteste aussi l'indemnité de 600 000 euros que je demande pour une de mes clientes de 30 ans, aujourd'hui condamnée par un cancer. Lui estime son préjudice inférieur à 200 000 euros ! » souligne Martine Verdier, avocate d'une soixantaine de victimes.

Stadol de BMS

Le spray nasal qui rend accro

Simple spray nasal analgésique, le Stadol a fait l'objet de plus de 900 plaintes outre-Atlantique. Bristol-Myers Squibb, qui aurait effectué la promotion de ce médicament sans indiquer la dépendance qu'il impliquait, confirme l'avoir retiré du marché.

Genhevac B d'Aventis Pasteur, MSD et Engerix de GSK

D'inquiétants vaccins anti-hépatite B

Plus de 25 millions de Français ont été vaccinés contre l'hépatite B. Des désordres neurologiques et notamment des scléroses en plaques se sont déclarés en nombre, au point que le Dr Marc Girard, expert près la cour d'appel de Versailles, évoque une « catastrophe sanitaire probablement d'une ampleur sans précédent ».

Gisèle Mor, avocate de victimes, diligente quelque 200 procédures civiles, pénales et administratives. Elle vise également les ministres de la Santé Philippe Douste-Blazy, Bernard Kouchner et Jean-François Mattei dans une plainte déposée le 24 septembre.

Isoméride/ Redux de Servier

Coupe-faim mortel

Retiré du marché mondial en 1997 pour risque d'atteinte des valves cardiaques et d'hypertension artérielle, l'Isoméride a fait de nombreuses victimes.

Pour éviter des procès en Amérique du Nord, le laboratoire a versé 3,75 milliards de dollars à une association réunissant 150 000 victimes. En France, « Servier s'est pourvu en cassation contre la décision qui l'a condamné à verser 396 312 euros à une mère de famille dont l'espérance de vie est limitée à dix ans. Il veut gagner du temps... », affirme Georges-Alexandre Imbert, président de l'Association d'aide aux victimes des accidents des médicaments (AAAVAM).

Sabril d'Aventis

Doutes sur l'anti-convulsivant

« La première expertise judiciaire favorable à une victime du Sabril vient d'être rendue. Le médicament, utilisé dans le traitement d'épilepsies et qui provoque des altérations de la vision, est toujours sur le marché », annonce l'avocat Philippe Cariot.

D'autres affaires

Les amalgames dentaires des plombages, les vaccins ROR (rubéole-oreillons-rougeole), les antidépresseurs Prozac et Zoloft...

Stéphanie Delmas