



<http://portaildoc.univ-lyon1.fr>

Creative commons : Attribution - Pas d'Utilisation Commerciale
- Pas de Modification 4.0 France (CC BY-NC-ND 4.0)



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.fr>



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD – LYON 1
FACULTE DE PHARMACIE
INSTITUT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES ET BIOLOGIQUES

THESE

Pour le DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement le 26 janvier 2024 par

M. BROIZAT Thomas

Né le 08 novembre 1997 à Fort de France

***Rôle des affaires médicales dans les étapes de pré-lancement :
illustration par la mise sur le marché d'un nouvel antalgique.***

JURY

M. BOURGUIGNON Laurent, Professeur des Universités, président

MM. MILLION Marie-Emmanuelle Maître de Conférences des universités

M. DRUELLE Johan, Ancien responsable médical France, Laboratoire Aguettant

M. CROISILLE Andrea, Pharmacien Industriel

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON I

Président de l'Université	Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique et de la Commission Recherche	Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	Didier REVEL
Vice-Présidente de la Commission Formation	Céline BROCHIER
Vice-Président Relations Hospitalo-Universitaires	Jean François MORNEX
Directeur général des services	Pierre ROLLAND

SECTEUR SANTÉ

Doyen de l'UFR de Médecine Lyon-Est	Gilles RODE
Doyen de l'UFR de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Philippe PAPAREL
Doyen de l'Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISPB)	Claude DUSSART
Doyen de l'UFR d'Odontologie	Jean-Christophe MAURIN
Directeur de l'Institut des Sciences & Techniques de Réadaptation (ISTR)	Jacques LUAUTÉ
Présidente du Comité de Coordination des Études Médicales	Carole BURILLON

SECTEUR SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Directrice de l'UFR Biosciences	Kathrin GIESELER
Directeur de l'UFR Faculté des Sciences	Bruno ANDRIOLETTI
Directeur de l'UFR Sciences & Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Guillaume BODET
Directeur de Polytech Lyon	Emmanuel PERRIN
Directeur de l'Institut Universitaire de Technologie Lyon 1 (IUT)	Michel MASSENZIO
Directeur de l'Institut des Science Financière & Assurances (ISFA)	Nicolas LEBOISNE
Directeur de l'Observatoire de Lyon	Bruno GUIDERDONI
Directeur de l'Institut National Supérieur du Professorat & de l'Éducation (INSPÉ)	Pierre CHAREYRON
Directrice du Département-composante Génie Électrique & des Procédés (GEP)	Rosaria FERRIGNO
Directrice du Département-composante Informatique	Saida BOUAZAK BRONDEL
Directeur du Département-composante Mécanique	Marc BUFFAT

LISTE DES DEPARTEMENTS PEDAGOGIQUES

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET PHARMACIE GALENIQUE

- **CHIMIE GENERALE, PHYSIQUE ET MINERALE**
Monsieur Raphaël TERREUX (PR)
Madame Julie-Anne CHEMELLE (MCU)

- **CHIMIE ANALYTIQUE**
Madame Anne DENUZIERE (MCU)
Monsieur Lars-Petter JORDHEIM (MCU-HDR)
Madame Christelle MACHON (MCU-PH)
Monsieur Waël ZEINYEH (MCU)

- **PHARMACIE GALENIQUE -COSMETOLOGIE**
Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Madame Stéphanie BRIANCON (PR)
Monsieur Fabrice PIROT (PU-PH)
Monsieur Eyad AL MOUAZEN (MCU)
Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Danielle CAMPIOL ARRUDA (MCU)
Madame Ghania HAMDI-DEGOBERT (MCU-HDR)
Monsieur Plamen KIRILOV (MCU)
Madame Giovanna LOLLO (MCU-HDR)
Madame Jacqueline RESENDE DE AZEVEDO (MCU)
Monsieur Damien SALMON (MCU-PH)
Madame Eloïse THOMAS (MCU)

- **BIOPHYSIQUE**
Monsieur Cyril PAILLER-MATTEI (PR)
Madame Laurence HEINRICH (MCU)
Monsieur David KRYZA (MCU-PH-HDR)
Madame Sophie LANCELOT (MCU-PH)
Madame Elise LEVIGOUREUX (MCU-PH)
Thibault MASSIAS (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE PHARMACEUTIQUE DE SANTE PUBLIQUE

- **DROIT DE LA SANTE**
Madame Valérie SIRANYAN (PR)
Madame Maud CINTRAT (MCU)
- **ECONOMIE DE LA SANTE**
Madame Nora FERDJAOUI MOUMJID (MCU-HDR)
Monsieur Hans-Martin SPÄTH (MCU-HDR)
- **INFORMATION ET DOCUMENTATION**
Monsieur Pascal BADOR (MCU-HDR)
- **INGENIERIE APPLIQUEE A LA SANTE ET DISPOSITIFS MEDICAUX**
Monsieur Xavier ARMOIRY (PU-PH)
Madame Claire GAILLARD (MCU)
- **QUALITOLOGIE – MANAGEMENT DE LA QUALITE**
Madame Alexandra CLAYER-MONTEMBault (MCU)
Monsieur Vincent GROS (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Audrey JANOLY-DUMENIL (MCU-PH)
Madame Pascale PREYNAT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
- **MATHEMATIQUES – STATISTIQUES**
Madame Claire BARDEL-DANJEAN (MCU-PH-HDR)
Madame Marie-Aimée DRONNE (MCU)
Madame Marie-Paule GUSTIN (MCU-HDR)
- **SANTE PUBLIQUE**
Monsieur Claude DUSSART (PU-PH)
Madame Chloë HERLEDAN (AHU)
Maude BEAUDOIN (ATER)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE SCIENCES DU MEDICAMENT

- **CHIMIE ORGANIQUE**
Monsieur Pascal NEBOIS (PR)
Madame Amanda GARRIDO (MCU)
Madame Christelle MARMINON (MCU)
Madame Sylvie RADIX (MCU-HDR)
Monsieur Luc ROCHEBLAVE (MCU-HDR)

- **CHIMIE THERAPEUTIQUE**
 - Monsieur Marc LEBORGNE (PR)
 - Monsieur Thierry LOMBERGET (PR)
 - Monsieur Laurent ETTOUATI (MCU-HDR)
 - Monsieur François HALLE (MCU)
 - Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)

- **BOTANIQUE ET PHARMACOGNOSIE**
 - Madame Marie-Geneviève DIJOUX-FRANCA (PR)
 - Madame Anne-Emmanuelle HAY DE BETTIGNIES (MCU)
 - Madame Isabelle KERZAON (MCU)
 - Monsieur Serge MICHALET (MCU)

- **PHARMACIE CLINIQUE, PHARMACOCINETIQUE ET EVALUATION DU MEDICAMENT**
 - Madame Christelle CHAUDRAY-MOUCHOUX (PU-PH)
 - Madame Catherine RIOUFOL (PU-PH)
 - Madame Magali BOLON-LARGER (MCU-PH)
 - Monsieur Teddy NOVAIS (MCU-PH)
 - Madame Florence RANCHON (MCU-PH)
 - Madame Céline PRUNET-SPANNO (MCU)
 - Madame Delphine HOEGY (PHU)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DE PHARMACOLOGIE, PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE

- **TOXICOLOGIE**
 - Monsieur Jérôme GUITTON (PU-PH)
 - Madame Léa PAYEN (PU-PH)
 - Monsieur Bruno FOUILLET (MCU)

- **PHYSIOLOGIE**
 - Madame Elise BELAIDI (PU)
 - Madame Kiao Ling LIU (MCU)
 - Monsieur Ming LO (MCU-HDR)

- **PHARMACOLOGIE**
 - Monsieur Sylvain GOUTELLE (PU-PH)
 - Monsieur Michel TOD (PU-PH)
 - Monsieur Luc ZIMMER (PU-PH)
 - Monsieur Roger BESANCON (MCU)
 - Monsieur Laurent BOURGUIGNON (MCU-PH-HDR)

Madame Evelyne CHANUT (MCU)
Monsieur Nicola KUCZEWSKI (MCU)
Monsieur David BARTHELEMY(AHU)

- **COMMUNICATION**

Monsieur Ronald GUILLOUX (MCU)

- **ENSEIGNANTS CONTRACTUELS TEMPS PARTIEL**

Madame Pauline LOUBERT (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Monsieur Vincent LESCURE (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Hortense PRELY (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES A

- **IMMUNOLOGIE**

Monsieur Guillaume MONNERET (PU-PH)
Madame Morgane GOSSEZ (MCU-PH)
Monsieur Sébastien VIEL (MCU-PH-HDR)
Monsieur David GONCALVES (AHU)

- **HEMATOLOGIE ET CYTOLOGIE**

Madame Christine VINCIGUERRA (PU-PH)
Madame Sarah HUET (MCU-PH)
Monsieur Yohann JOURDY (MCU-PH)

- **MICROBIOLOGIE ET MYCOLOGIE FONDAMENTALE ET APPLIQUEE
AUX BIOTECHNOLOGIES INDUSTRIELLES**

Monsieur Frédéric LAURENT (PU-PH)
Madame Florence MORFIN (PU-PH)
Madame Veronica RODRIGUEZ-NAVA (PR)
Monsieur Didier BLAHA (MCU-HDR)
Madame Ghislaine DESCOURS (MCU-PH)
Monsieur Alexandre GAYMARD (MCU-PH)
Madame Anne DOLEANS JORDHEIM (MCU-PH-HDR)
Madame Emilie FROBERT (MCU-PH)
Monsieur Jérôme JOSSE (MCU)

- **PARASITOLOGIE, MYCOLOGIE MEDICALE**

Monsieur Philippe LAWTON (PR)
Madame Nathalie ALLIOLI (MCU)
Madame Samira AZZOUZ-MAACHE (MCU-HDR)

DEPARTEMENT PEDAGOGIQUE DES SCIENCES BIOMEDICALES B

- **BIOCHIMIE – BIOLOGIE MOLECULAIRE - BIOTECHNOLOGIE**

Madame Pascale COHEN (PR)
Madame Caroline MOYRET-LALLE (PR)
Madame Emilie BLOND (MCU-PH)
Monsieur Karim CHIKH (MCU-PH)
Madame Carole FERRARO-PEYRET (MCU-PH-HDR)
Monsieur Anthony FOURIER (MCU-PH)
Monsieur Boyan GRIGOROV (MCU)
Monsieur Alexandre JANIN (MCU-PH)
Monsieur Hubert LINCET (MCU-HDR)
Monsieur Olivier MEURETTE (MCU-HDR)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Stéphanie SENTIS (MCU)
Monsieur Jordan TEOLI (AHU)

- **BIOLOGIE CELLULAIRE**

Madame Bénédicte COUPAT-GOUTALAND (MCU)
Monsieur Michel PELANDAKIS (MCU-HDR)

INSTITUT DE PHARMACIE INDUSTRIELLE DE LYON

Madame Marie-Alexandrine BOLZINGER (PR)
Monsieur Philippe LAWTON (PR) Madame Sandrine BOURGEOIS (MCU)
Madame Marie-Emmanuelle MILLION (MCU)
Madame Alexandra MONTEBAULT (MCU)
Madame Angélique MULARONI (MCU)
Madame Marie-Françoise KLUCKER (MCU-enseignant contractuel temps partiel)
Madame Valérie VOIRON (MCU-enseignant contractuel temps partiel)

PR : Professeur des Universités
PU-PH : Professeur des Universités-Praticien Hospitalier
PHU : Praticien hospitalo-universitaire
MCU : Maître de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités-Praticien Hospitalier
HDR : Habilitation à Diriger des Recherches
AHU : Assistant Hospitalier Universitaire
ATER : Attaché temporaire d'enseignement et de recherche

Remerciements

À ma sœur, plus fidèle amie et première supportrice. Ton courage et ton amour m'ont guidé à travers les épreuves. Je suis si fier de toi.

À ma mère, exemple d'abnégation et source inépuisable de soutien et d'inspiration tout au long de mon parcours. Cette réussite est la tienne.

À ma grand-mère. Je suis arrivé chez toi enfant et tu as su m'accompagner dans ma transformation en adulte. Merci pour ton soutien du premier au dernier jour de mes études. C'est aussi grâce à toi que je suis arrivé au bout de cette aventure.

À mes amis du Jacky Club, merci pour tous ces souvenirs, ces fous rires. Vous avez rendu ces années fantastiques.

Alice, merci d'avance pour notre future romance.

Audrey, merci pour ta bienveillance et tes conseils. Cette amitié n'a pas de prix.

Elise, maintenant 7 ans que je te cherche un défaut sans succès... Love you petit cubi.

Iris, des Antilles au ski, merci pour ta bonne humeur et ta joie de vivre. Merci également pour ton hospitalité vis-à-vis de mes amis.

Manon et notre histoire d'amour qui n'a jamais commencé.

Marie, merci de prendre soin de notre ami. C'est un vrai plaisir de pouvoir te compter parmi nous.

Andréa, toi qui es à la fois mon frère, mon homme et mon coloc. Si tu lis ces mots, c'est que j'ai enfin fini mes diapos !

Jacky, ton parcours a toujours été une source d'inspiration. Merci pour ta gentillesse qui n'a d'égale que ton flow. PS : ta venue à Paris se fait attendre.

Victor, mon brotherfromanothermother. Merci pour les après-midi à Limo, le St-Emilion sur les pistes et notre carrière de padeliste.

À Manuela, de la JPIL aux premiers contacts avec les early makers, merci de m'avoir fait partager ta joie de vivre.

À mes amis d'enfance,

Côme, le rappeur-réanimateur le plus connu de tout Tartane. Merci pour les souvenirs.

Julien, plus de 20 ans d'amitié fraternelle, merci de me faire rêver avec tes expéditions. Jah Love.
Nath, pas merci pour les trous dans le foie. Merci d'avoir permis au Bar Lan Bar de faire fortune.

À ce projet PCE et ces superbes rencontres,

Clara, merci pour ta présence à TOUS les événements de l'EM.

Elise, merci de m'avoir enseigné le sens de l'organisation. Te voir se mérite.

Romain, dans les défaites comme dans nos (rares) victoires, merci de m'accompagner de cette passion.

À Baptiste, mon frère Indien, merci pour toutes ces petites adresses parisiennes qui animent mes vendredis soirs.

À Maël, ton sérieux et ta raison m'ont permis de me surpasser durant ces années de labeur.

À Sophie, tu remplis à merveille ton rôle de marraine-parrain. Merci pour ces notions d'élégance.

À Vincent et Fred, un grand merci pour les cousinades Ardéchoises et l'initiation aux grands crus. Votre gentillesse et votre hospitalité rendent ces moments si agréables.

À Johan, tu as su me transmettre ton amour pour ce beau métier. Encore un grand merci pour les sessions tardives de gestion de crise.

Table des matières

Introduction	12
1. Les affaires médicales dans l'industrie pharmaceutique	15
1.1. Historique de la structuration de l'industrie, focus sur le rôle du pharmacien dans l'industrie du médicament.....	15
1.1.1. Histoire de la Pharmacie et histoire de l'industrie pharmaceutique	15
1.1.2. Mondialisation et ère post-moderne	17
1.2. Présentation d'une industrie.....	22
1.2.1. Structure de l'industrie	22
1.2.2. Services clefs d'un laboratoire pharmaceutique.....	29
1.2.3. Le cycle de vie du médicament	39
1.2.4. Défis et opportunités de l'industrie	43
1.2.5. Impact économique et social de l'industrie pharmaceutique.....	45
1.3. Focus affaire médicale	47
1.3.1. Historique des affaires médicales	47
1.3.2. Rôle	48
1.3.3. Métiers.....	50
1.3.4. Evolutions du secteur.....	55
2. Différentes stratégies de commercialisation d'un produit dans l'industrie pharmaceutique... 57	57
2.1. Développement stratégique d'un Laboratoire	58
2.1.1. Concentration sur des domaines thérapeutiques spécifiques	58
2.1.2. Diversification et innovation	60
2.1.3. Fusions, acquisitions et alliances : « Open innovation »	65
2.1.4. Innovation technologique	68
2.2. Stratégies de commercialisation basées sur le positionnement du produit	70
2.2.1. Positionnement face à la concurrence.....	70
2.2.2. Analyse des besoins du marché	71
2.2.3. Utilisation de la réglementation	72
2.2.4. Positionnement face aux génériques.....	75
2.3. Stratégies de commercialisation basées sur la communication et la promotion	78
2.3.1. Les politiques de switch « Rx-to-OTC »	79
2.3.2. Information, formation et publicité	80
2.3.3. L'utilisation croissante des stratégies de marque.....	82
3. L'exemple du Laboratoire Aguettant	83
3.1 Revue des activités historiques du Laboratoire	83
3.1.1. Présentation d'Aguettant.....	84
3.1.2. Les différents sites	85
3.1.3. Portefeuille de produits	87
3.1.4. Activités de recherche et développement	88
3.1.5. Engagements sociétaux et environnementaux.....	89
3.2. Douleur et stratégies thérapeutiques existantes	91
3.2.1. Définition	91
3.2.2. Mécanismes de la douleur et modèles d'évaluation	94
3.2.3. Modèles d'évaluation	98
3.2.4. Les différentes stratégies thérapeutiques existantes	102
3.3. Rôle des affaires médicales dans cette démarche.....	109
3.3.1. Revue de la littérature et gain de compétences	110
3.3.2. Evaluation des besoins médicaux	111
3.3.3. Planification stratégique	113
3.3.4. Génération de données	115
3.3.5. Communication et formation médicale	116
4. Conclusion.....	118

Liste des abréviations :

AFNOR : Association Française de NORmalisation
AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
AMM : Autorisations de Mise sur le Marché
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
ARNm : Acide RiboNucléique messenger
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu
BPF : Bonnes Pratiques de Fabrication
CCP : Certificat Complémentaire de Protection
CCPP : Conseil Consultatif de Publicité Pharmaceutique
CE : Communauté Européenne
CFD : Contrôles Facilitateurs Descendants
CID : Contrôles Inhibiteurs Descendants
CIP : Code Identifiant de présentation
CMO : Contract Manufacturing Organizations
CRO : Contract Research Organizations
CSO : Contract Sales Organizations
CSP : Code de la Santé Publique
CT : Commission de Transparence
DCI : Dénomination Commune Internationale
DMOS : Diverses Mesures d'Ordre Social
DTCA : Direct-To-Consumer Advertising
EMA : European Medicines Agency
EMVS : European Medicines Verification System
ENS : Échelle Numérique Simple
EVA : Échelle Visuelle Analogique
EVS : Échelle Verbale Simple
FDA : Food and Drug Administration
GSK : GlaxoSmithKline
IA : Intelligence Artificielle
IASP : International Association for the Study of Pain
ICH : International Council on Harmonisation
MEOPA : Mélange Equimolaire Oxygène – Protoxyde d'Azote
MSL : Medical Science Liaison
NMVS : National Medicines Verification System
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ONU : Organisation des Nations Unies
OTC : Over The Counter
PDUFA : Prescription Drug User Fee Act
PON : Procédures Opératoires Normalisées

PVC : PolyVinyl Chloride
R&D : Recherche et Développement
RQTH : Reconnaissance de la Qualité du Travailleur Handicapé
RSE : Responsabilité Sociétale des Entreprises
SFAR : Société Française d'Anesthésie et de Réanimation
SGPA : Substance Grise PériAqueducal
SMR : Service Médical Rendu
SSPI : Salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI)
TPP : Target Product Profile
UV : UltraViolet
VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine

Introduction

Cette thèse s'inscrit dans une étude approfondie du rôle crucial des affaires médicales au sein de l'industrie pharmaceutique, explorant spécifiquement leur implication dans le processus de pré-lancement d'un médicament. À travers une analyse détaillée et méthodique, nous plongerons dans les rouages complexes de cette industrie en constante évolution, mettant en lumière le laboratoire Aguetant comme un cas d'étude illustratif.

Nous entamerons ce travail en revenant sur l'histoire de la pharmacie et de l'industrie pharmaceutique, offrant un contexte historique et conceptuel essentiel pour comprendre l'impact des affaires médicales dans l'industrie pharmaceutique contemporaine. Cette rétrospective vise à approfondir notre compréhension de ce secteur polyvalent et de son rôle au sein des laboratoires pharmaceutiques.

Nous explorerons les stratégies de commercialisation adoptées par ces laboratoires, examinant en détail les différentes approches et tactiques déployées pour introduire un nouveau médicament sur le marché. Nous nous pencherons sur les défis spécifiques auxquels sont confrontés ces acteurs, notamment dans le positionnement du produit, la gestion de la concurrence et la réglementation.

Ensuite, cette thèse se concentrera sur le laboratoire Aguetant, scrutant de manière critique ses activités historiques, sa gamme de produits et ses stratégies de recherche et développement.

Enfin, cette analyse impliquera une étude minutieuse de l'arsenal thérapeutique existant de prise en charge de la douleur, mettant en lumière les différentes approches adoptées par Aguetant pour répondre aux besoins médicaux spécifiques de cette aire thérapeutique. De plus, nous examinerons le rôle des affaires médicales dans cette démarche, examinant comment elles ont contribué à la stratégie globale de développement et de commercialisation d'un nouvel antalgique.

1. Les affaires médicales dans l'industrie pharmaceutique

1.1. Historique de la structuration de l'industrie, focus sur le rôle du pharmacien dans l'industrie du médicament

1.1.1. Histoire de la Pharmacie et histoire de l'industrie pharmaceutique

La pharmacie, du grec ancien *phármakon* signifiant « remède » mais aussi « poison » est la science appliquée à la conception, la préparation et la distribution des médicaments. De cette définition découle le métier de pharmacien, ancien apothicaire, professionnel de santé en charge du suivi de la médication des patients, dispensation des ordonnances, ainsi que le renouvellement des traitements pour les pathologies chroniques. De nouvelles missions de prévention (vaccination, test rapide, dépistage, ...) se sont désormais ajoutées à ce métier (1,2).

Alors que les pharmaciens ont toujours joué un rôle crucial dans la fourniture de médicaments et de soins de santé, l'évolution du métier a été étroitement liée à l'émergence et à la croissance des industries pharmaceutiques.

Les premières pharmacies sont apparues au cours du 8^{ème} siècle après Jésus-Christ à Bagdad. Ces premières structures, ouvertes sous le califat Abbasside, sont rapidement suivies par d'autres dans le monde médiéval Islamique puis sur le continent Européen.

Au fil du temps, les scientifiques et les médecins ont commencé à comprendre les propriétés chimiques des substances utilisées dans les médicaments, ce qui a conduit à une production plus systématique et contrôlée de médicaments.

Au 19^{ème} siècle, nous avons vu les prémices de l'industrie pharmaceutique telle que nous la connaissons aujourd'hui. À cette époque, cette industrie était assez morcelée, principalement composée de petites entreprises familiales qui fabriquaient des médicaments de manière artisanale. Cependant, à mesure que la demande pour des médicaments de meilleure qualité

augmentait, les pharmaciens ont commencé à collaborer pour former les premières "sociétés pharmaceutiques". Ces sociétés ont joué un rôle essentiel en normalisant et en contrôlant davantage la production de médicaments, ce qui a considérablement amélioré leur qualité et leur sécurité.

Les découvertes majeures en chimie organique, comme la synthèse de l'aspirine en 1853, ont marqué les premières étapes de la transformation de l'industrie pharmaceutique. L'introduction de la chimie et de la technologie ont permis une production plus efficace et standardisée de médicaments (2).

Pendant le 20^{ème} siècle, l'industrie pharmaceutique a connu une croissance exponentielle soutenue par des découvertes scientifiques majeures. La découverte de la pénicilline par Alexander Fleming en 1928 a bouleversé la médecine de l'époque. En effet, la décennie suivante a vu le développement de moyens de production à grande échelle de cet antibiotique, ouvrant ainsi la voie à son utilisation généralisée, sauvant de nombreuses vies en cette période de guerre. La découverte de la pénicilline a ouvert la voie à la recherche et au développement d'autres antibiotiques tels que la streptomycine, la tétracycline, l'érythromycine et la ciprofloxacine dans les années 80 (3).

Au cours de cette époque, définie comme l'ère moderne, les industries pharmaceutiques se structurent avec l'avènement de grandes entreprises pharmaceutiques et la fusion d'entreprises existantes pour former des empires pharmaceutiques de plus en plus importants. Ces derniers étaient désormais en mesure de mener des activités de recherche, de développement, de production et de commercialisation à grande échelle. La production de masse de médicaments a également permis de réduire les coûts de production et d'augmenter la disponibilité des médicaments pour les patients.

Depuis la fin des années 80, l'industrie pharmaceutique a subi une transformation majeure, stimulée par divers facteurs économiques, réglementaires et technologiques. Au cours de cette période, les avancées scientifiques, comme le séquençage du génome humain et l'identification de nouvelles cibles thérapeutiques ont catalysé une accélération des processus de recherche et développement (R&D). Ces innovations ont marqué le début d'une nouvelle

ère de médecine individualisée, où les traitements peuvent être adaptés à la génétique spécifique de chaque patient.

Ce tournant radical dans l'approche du développement de médicaments symbolise une évolution significative par rapport à la méthode précédente, plus standardisée. Les thérapies individualisées visent une prise en charge plus précise et efficace, adaptée aux besoins spécifiques des patients.

Au cours des années 90, de nouvelles lois et directives touchant à l'approbation des médicaments, à la protection des brevets et à la promotion des produits pharmaceutiques ont été introduites aux Etats-Unis et en Europe. Par exemple, en 1992, aux États-Unis, l'adoption du Prescription Drug User Fee Act (PDUFA) a permis d'accélérer l'approbation des médicaments par la Food and Drug Administration (FDA). Parallèlement, l'Union européenne a créé en 1995 l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) pour harmoniser les procédures d'approbation entre ses états membres.

Ce contexte complexe de transformations technologiques, réglementaires et économiques a conduit à l'établissement d'un système de régulation "postmoderne" dans l'industrie pharmaceutique. L'intégration des biotechnologies avec les méthodes traditionnelles, encore largement utilisées et contrôlées par les grandes entreprises pharmaceutiques, a été cruciale dans cette transition vers une nouvelle ère de l'industrie pharmaceutique.

Ainsi, les biotechnologies ont déplacé la balance, remettant en question la logique universelle et standardisée qui prédominait durant « l'ère moderne ».

1.1.2. Mondialisation et ère post-moderne

La mondialisation a permis la création de nouvelles entreprises pharmaceutiques dans les pays en développement (4). Au cours des dernières décennies, l'Inde a par exemple connu une croissance explosive dans le secteur pharmaceutique. Grâce à la mondialisation, de nombreuses entreprises pharmaceutiques indiennes, comme Dr. Reddy's Laboratories ou Sun Pharmaceuticals, ont non seulement réussi à servir le marché local en proposant des

médicaments à un coût abordable, mais sont également parvenues à s'internationaliser. Aujourd'hui, l'Inde est l'un des plus grands exportateurs de médicaments génériques au monde, comme l'illustre la cinquième position de Sun Pharmaceutical parmi les principaux fabricants de médicaments génériques dans le monde en Figure 1.

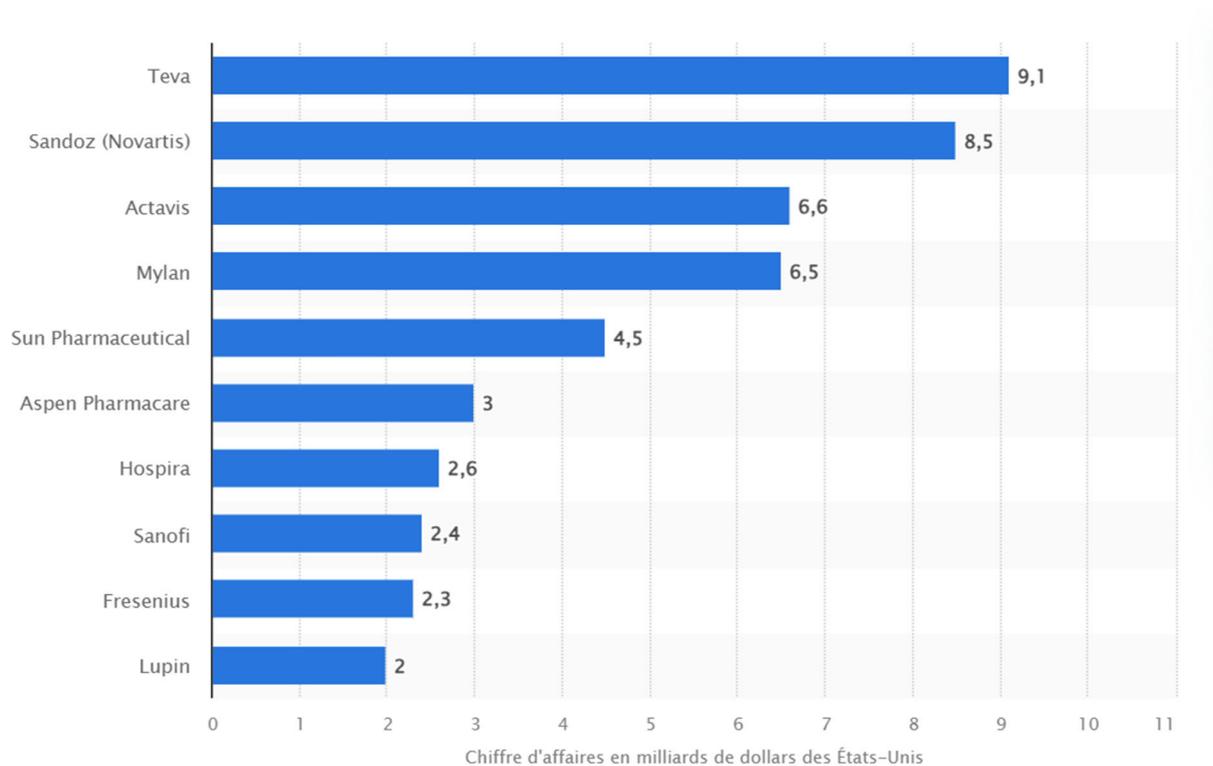


Figure 1 : Chiffre d'affaires des principaux fabricants de médicaments génériques dans le monde (2014) (5)

Cependant, cette croissance est souvent accompagnée de défis éthiques, tels que la question de la disponibilité des médicaments à des coûts abordables pour toutes les personnes qui le nécessitent (6).

La période post-année 2000 a été le témoin d'une évolution majeure dans le modèle économique de l'industrie pharmaceutique. L'État se voit alors pris dans une dynamique paradoxale. Il doit naviguer entre deux objectifs qui semblent se contrarier mutuellement : d'une part, accepter l'accroissement des coûts des traitements novateurs pour garantir une prise en charge optimale de sa population et, d'autre part, les maîtriser en vue d'une gestion judicieuse des dépenses publiques. Comme l'a formulé M. Joly en 1992, la santé et l'économie sont entrées en collision.

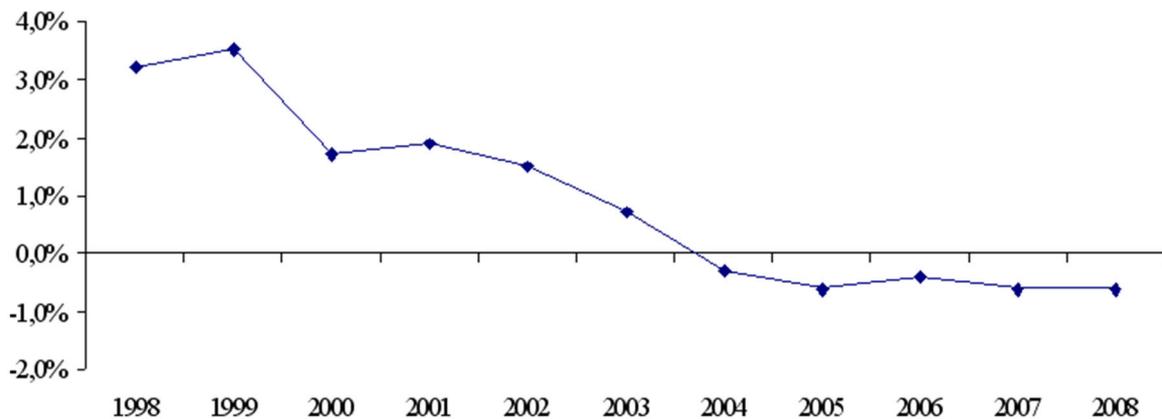
Dans le domaine de la santé, cela s'est traduit par la prise de conscience brutale qu'une dépense collective ne peut pas augmenter indéfiniment plus rapidement que la croissance de la richesse nationale (7).

Par ailleurs, d'autres incidents majeurs, tels que l'affaire du Thalidomide en France ou celle du Sulfathiazole aux États-Unis, ont contribué à renforcer l'évaluation des médicaments et le contrôle plus strict de leur production.

Ces démarches ont exigé des investissements importants de la part des industriels alors que la durée de la protection offerte par les brevets continuait de s'égrainer. Avec la loi n° 90-510 du 25 juin 1990, le certificat complémentaire de protection a ainsi été créé pour prolonger la durée de la protection industrielle offerte par le brevet, en raison de l'augmentation considérable du temps et des ressources nécessaires à l'approbation des nouveaux médicaments (8). Pour donner une idée de cette évolution, en 1975, on estimait que le développement d'un nouveau médicament coûtait l'équivalent de 100 millions de dollars, contre 1,3 milliard aujourd'hui (7).

Ainsi, depuis les années 2000, l'industrie pharmaceutique a connu des transformations majeures dans son modèle économique. Les coûts des soins de santé ont continué de croître, mettant les laboratoires pharmaceutiques sous une pression accrue de la part des gouvernements et des payeurs, qui cherchaient à limiter les dépenses. Plusieurs mesures ont été prises pour gérer ces coûts, y compris la promotion des médicaments génériques, le déremboursement de certains médicaments et la réduction des marges bénéficiaires des entreprises pharmaceutiques (9). La Figure 2 met en évidence la baisse significative des prix de vente moyens des médicaments en Europe entre 1998 et 2008.

Une baisse tendancielle du prix de vente des médicaments au sein de l'Union européenne (UE)



Source : Euler Hermes SFAC, « La pharmacie mondiale menacée par la déflation ? »

Figure 2 : Baisse des prix de vente des médicaments au sein de l'Union Européenne entre 1998 et 2008

Ce contexte pressurant a incité à une remise en question du modèle traditionnel de développement de l'industrie. L'ère des "blockbusters", ces médicaments générant plus d'un milliard de dollars de chiffre d'affaires, est révolue. Ce business model ayant pour but d'être à l'origine du prochain blockbuster était basé sur l'identification intensive de nouvelles molécules prometteuses en R&D, de tests dans de larges essais cliniques suivis par un marketing intensif. L'avenir de l'industrie pharmaceutique prend donc un nouveau visage, celui du modèle des « multibusters », fabriquant des produits de spécialité, davantage tourné vers une médecine personnalisée axée sur des populations plus réduites. Les premières découvertes sur le génome humain ont donné de nouvelles orientations à la R&D pharmaceutique (10).

En raison de la complexité croissante des maladies ciblées, de la rigueur accrue des essais cliniques et des exigences réglementaires de plus en plus strictes, les laboratoires pharmaceutiques doivent désormais tenir compte d'un taux d'échec élevé dans le développement de médicaments. Par conséquent, les innovations rentables tendent à se concentrer sur un nombre réduit de médicaments : selon une étude, 14% d'un échantillon de 100 médicaments lancés, classés comme « value innovations », ont généré 38% du chiffre d'affaires et 61% du profit total des entreprises concernées (11).

Pour surmonter ces difficultés, les industries pharmaceutiques ont poursuivi leurs efforts pour améliorer les molécules existantes et découvrir de nouvelles paires molécules/cibles thérapeutiques, grâce au criblage à grande échelle rendu possible par l'explosion des puissances de calcul informatique. Le criblage à grande échelle consiste à tester simultanément de nombreux composés pour identifier rapidement ceux ayant des propriétés spécifiques recherchées, accélérant ainsi la découverte de médicaments.

Dans le même temps, de nombreuses entreprises pharmaceutiques ont cherché à améliorer l'efficacité et la productivité de leurs opérations. Cela a conduit à une externalisation accrue de certaines activités de R&D, ainsi qu'à des collaborations plus étroites avec des universités et des instituts de recherche.

Au-delà des changements économiques, réglementaires et technologiques, l'histoire récente de l'industrie pharmaceutique a également été marquée par plusieurs scandales majeurs. L'un des plus notables a été l'affaire du Médiator® (Benfluorex) en France. Le Médiator®, médicament produit par le laboratoire Servier est commercialisé comme adjuvant dans le traitement du diabète. Cependant, ayant une structure chimique proche d'autres anorexigènes, il a été associé à de graves problèmes cardiaques et pulmonaires, conduisant à son retrait du marché en 2009. Cet événement a suscité une controverse majeure et a conduit à un procès long et complexe ayant vu le laboratoire, mais aussi les autorités de santé, reconnus coupables de négligence, tromperie et autre homicide involontaire (12).

En réaction à ces scandales, des mesures réglementaires plus strictes ont été mises en place dans plusieurs pays. Par exemple, en France, la loi Bertrand de 2011 a introduit plusieurs mesures visant à améliorer la transparence et l'indépendance des experts médicaux, à renforcer la pharmacovigilance et à améliorer l'information des patients sur les médicaments. Cette loi a également instauré l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) pour remplacer l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (AFSSAPS), avec un mandat renforcé pour surveiller et réguler les produits de santé (13).

De plus, la controverse autour du Médiator® a conduit à une plus grande prise de conscience de l'importance de la transparence et de l'éthique dans l'industrie pharmaceutique. Les

entreprises sont désormais plus conscientes du besoin de maintenir des normes élevées de conduite éthique et de respecter les réglementations strictes en matière de commercialisation et de promotion des produits pharmaceutiques (14).

Enfin, au cours de la dernière décennie, l'industrie pharmaceutique a continué d'évoluer avec l'émergence de nouvelles technologies et approches thérapeutiques. Les progrès de la médecine personnalisée et de précision, de l'immunothérapie et de la thérapie génique ont ouvert de nouvelles perspectives pour le traitement des maladies. De plus, l'essor du « deep learning » et de l'intelligence artificielle a permis d'améliorer les processus de découverte de médicaments, d'essais cliniques et de personnalisation des traitements.

Dans ce contexte en constante évolution, l'histoire de l'industrie pharmaceutique s'entrelace avec des aspects politiques, sociaux et économiques, mettant en évidence son impact sur la société à tous les niveaux.

Tous ces défis et transformations ont profondément marqué le paysage pharmaceutique, obligeant l'industrie à repenser son approche et à innover continuellement pour répondre aux besoins changeants des patients et aux contraintes économiques croissantes.

Le chemin parcouru depuis les années 2000 jusqu'à aujourd'hui démontre non seulement l'adaptabilité de cette industrie, mais aussi les défis importants qu'elle continue de relever.

1.2. Présentation d'une industrie

1.2.1. Structure de l'industrie

L'industrie pharmaceutique, dans sa structure et sa diversité, représente un univers aussi vaste que complexe. Les tendances récentes et les évolutions technologiques ont un impact significatif sur cette industrie. Le développement de la médecine personnalisée, l'intelligence artificielle dans la recherche pharmaceutique et l'augmentation des investissements dans les thérapies cellulaires et géniques sont quelques-unes des tendances qui façonnent l'industrie pharmaceutique de nos jours.

Le terme même d'industrie pharmaceutique englobe en réalité plusieurs sous-secteurs, dont les différences peuvent être aussi prononcées que leurs similitudes. Pour mieux comprendre cette structure, il est nécessaire de se pencher sur ces sous-secteurs et de comprendre ce qui les distingue les uns des autres.

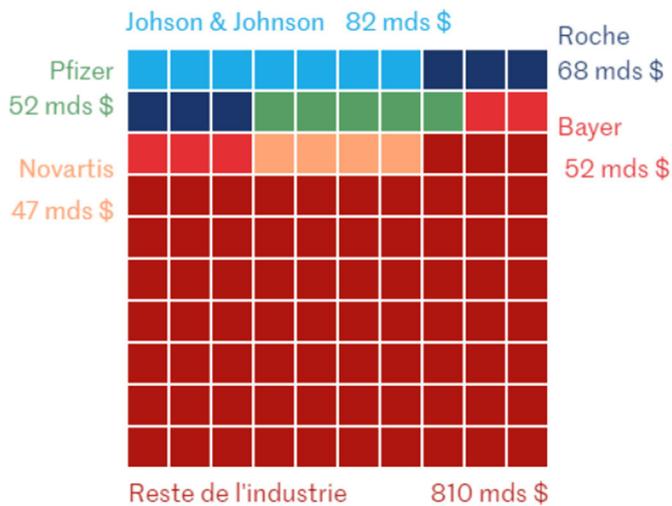
La classification suivante est basée sur les capacités financières des différentes structures.

Big Pharma

Le terme 'big pharma', bien qu'amplement utilisé, demeure assez large et générique, sans une définition précise. Il englobe généralement les grandes entreprises pharmaceutiques multinationales qui opèrent à l'échelle mondiale. Leurs activités couvrent de nombreux domaines thérapeutiques et elles se caractérisent par leur capacité à mener des travaux de recherche et développement (R&D) intensifs et coûteux. En raison de leur taille et de leurs ressources, elles sont souvent en mesure de conduire plusieurs projets de recherche simultanément, avec le potentiel d'apporter de nouveaux médicaments sur le marché régulièrement.

Parmi ces géants de l'industrie, on retrouve des noms tels que Johnson & Johnson, Roche, Pfizer, Novartis ou Sanofi. Comme illustré en Figure 3, ces entreprises détiennent à elles seules un quart du marché pharmaceutique mondial. Leur portée est considérable, et leurs produits se retrouvent sur les étagères des pharmacies du monde entier (15).

Les poids lourds de "Big Pharma", seulement un quart du marché



 [LeMonde.fr/lesdecodeurs](https://www.lemonde.fr/lesdecodeurs)

Figure 3 : Chiffre d'affaires des big pharma par rapport au reste de l'industrie (2020) (16)

Ces sociétés investissent également énormément dans le marketing et la vente de leurs produits, en utilisant des forces de vente spécialisées pour promouvoir leurs médicaments auprès des professionnels de santé. Des efforts de lobbying sont également entrepris visant à assouplir certaines restrictions réglementaires, à encourager l'adoption de politiques favorables à l'industrie ou encore à obtenir un soutien financier pour la recherche et le développement. Par exemple, elles peuvent plaider pour une extension des droits de propriété intellectuelle qui protègent leurs produits, ou pour des incitations fiscales qui favorisent l'investissement dans la recherche. Ces stratégies de lobbying sont cruciales pour façonner un environnement qui soutient leurs activités commerciales et leur croissance future.

Ces mastodontes du secteur déploient leurs activités dans le domaine des médicaments princeps, aussi connus sous l'appellation de médicaments de marque. Ces médicaments princeps sont les premiers médicaments commercialisés contenant une nouvelle substance active, protégés par un brevet exclusif pendant une durée déterminée.

Le marché des princeps présente une particularité : l'offre connaît une forte concurrence durant la phase de recherche et développement, pour finalement aboutir à une situation de monopole une fois le médicament princeps sur le marché.

Les dynamiques de la demande ont fortement influencé le fonctionnement de ce marché. Le patient, plus informé et plus impliqué, joue désormais un rôle important, capable d'influencer le choix de prescription du médecin (17). En outre, le pharmacien a désormais la possibilité de substituer un médicament générique au princeps, sauf refus du patient, ajoutant ainsi une nouvelle dynamique à ce marché.

Les évolutions du marché des princeps dépassent ainsi les simples ajustements techniques. Elles impliquent une redéfinition des rôles de chaque acteur, l'émergence de nouvelles relations entre eux et la mise en place de nouvelles règles de fonctionnement. Ces changements transforment profondément l'organisation du marché, le rapprochant de plus en plus d'un système concurrentiel, dont le marché des princeps commence à présenter plusieurs caractéristiques. On observe ainsi une compétition accrue entre les entreprises pharmaceutiques qui cherchent à commercialiser des produits innovants, une pression accrue pour offrir des solutions personnalisées aux besoins des patients, ainsi qu'une focalisation sur la différenciation et la valeur ajoutée des médicaments. Cette tendance reflète une adaptation au nouveau paysage de l'industrie, où la concurrence devient un facteur majeur influençant les stratégies des entreprises (18).

Biotechnologies

Un autre secteur important de l'industrie pharmaceutique est celui des entreprises de biotechnologie. Ces sociétés sont souvent plus petites que les "Big Pharma" et se concentrent sur l'utilisation de technologies de pointe pour développer des médicaments innovants. Contrairement aux "Big Pharma" qui peuvent avoir un portefeuille de produits diversifié, ces entreprises se concentrent souvent sur des domaines de recherche spécifiques, souvent liés à des maladies rares et auto-immunes.

Dans un environnement marqué par une incertitude technologique et commerciale, ces petites et moyennes entreprises jouissent de plusieurs avantages comparatifs face aux

grandes entreprises pharmaceutiques. Elles tirent notamment profit de la spécialisation avancée et de l'expertise des chercheurs qu'elles emploient, tout en préservant une structure organisationnelle légère et flexible qui leur permet de réagir promptement face aux évolutions technologiques et aux révolutions provoquées par de nouvelles découvertes (10).

Ces entreprises misent sur l'innovation, utilisant les dernières avancées en matière de thérapie génique, de cellules souches, de nanotechnologie et d'autres domaines pour développer de nouvelles approches thérapeutiques. Elles sont souvent en pointe en matière de découverte de médicaments, mais sont également confrontées à des défis significatifs, notamment en termes de financement de leur R&D et de navigation dans l'environnement réglementaire complexe des essais cliniques.

Fabricants de médicaments génériques

Les médicaments génériques, principe actif ou spécialité dont la protection par brevet a pris fin, représentent une part essentielle de l'industrie pharmaceutique. Une fois qu'un médicament tombe dans le domaine public, toute entreprise est autorisée à produire la molécule correspondante. Elle sera alors mise sur le marché sous son nom scientifique, aussi appelé dénomination commune internationale (DCI). Du fait que toutes les recherches et développements nécessaires ont déjà été effectués, la production d'un tel médicament s'avère moins coûteuse. En conséquence, son prix de vente est généralement inférieur d'environ 50% à celui du médicament original, ou princeps. Cependant, avant d'être autorisé à la production, un médicament générique doit également obtenir une autorisation de mise sur le marché.

Les fabricants de médicaments génériques forment un segment d'importance vitale dans l'industrie. Ces sociétés se consacrent à la production de versions à moindre coût de médicaments dont les brevets ont expiré. Ils jouent un rôle indispensable pour diminuer les coûts des soins de santé et rendre les traitements plus accessibles pour les patients.

Par nature, ces entreprises n'allouent généralement pas autant de fonds à la recherche et développement comparativement aux géants de l'industrie pharmaceutique ou aux

entreprises de biotechnologie. Au lieu de cela, leur compétence spécifique réside dans leur capacité à reproduire efficacement des médicaments existants à grande échelle et à des coûts réduits.

Ce marché des génériques diffère en plusieurs points de celui des princeps. Deux particularités le distinguent principalement. Tout d'abord, l'organisation de l'offre sur ce marché n'est pas monopolistique, mais concurrentielle. Parce que les molécules vendues sous forme de génériques sont déjà établies, la concurrence entre les entreprises ne porte pas sur le développement de nouveaux produits, mais plutôt sur la capacité de produire les médicaments existants à un coût le plus bas possible. Deuxièmement, les médicaments génériques sont par nature peu innovants. Cela se traduit, en France, par une Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR) de niveau V, et par conséquent, un prix de vente 60% inférieur à celui du princeps correspondant (19).

C'est donc principalement dans la détermination des prix que le marché des génériques se distingue de celui des princeps.

Médicaments en vente libre

Enfin, il y a les entreprises spécialisées dans les médicaments en vente libre ou Over The Counter (OTC). Ces produits sont ceux qui peuvent être vendus directement aux consommateurs sans prescription médicale. Ils comprennent une gamme d'indications allant des analgésiques aux médicaments pour le rhume et la grippe, en passant par les produits de soins de la peau.

Les entreprises de ce secteur doivent non seulement se conformer aux réglementations pharmaceutiques, mais aussi naviguer dans le monde de la vente au détail et du marketing direct aux consommateurs. Elles doivent être à l'écoute des tendances et des préférences des consommateurs, et sont souvent plus sensibles aux fluctuations du marché que d'autres secteurs de l'industrie pharmaceutique.

Ce segment du marché pharmaceutique présente des caractéristiques mixtes, empruntant à la fois au modèle des princeps et des génériques. Le type d'offre dépend en effet de l'existence ou non d'un droit de propriété sur le médicament, ce qui peut engendrer un monopole ou une

situation de concurrence. De plus, la demande peut provenir directement des patients ou être influencée par les conseils des praticiens, tels que les pharmaciens ou les médecins.

Autrefois considérés comme marginaux en termes de consommation, les médicaments OTC sont désormais reconnus comme une catégorie à part, avec un marché spécifique. Les évolutions futures de ce marché, le savoir croissant des patients et la nécessité de contrôler les déficits de l'assurance-maladie font émerger les médicaments OTC comme un secteur distinct.

Cependant, même si les contours de ce marché se dessinent, plusieurs défis subsistent, tels que la nécessité de définir des critères de qualité précis pour garantir la sécurité des produits dans un contexte d'accès moins régulé ainsi que la concurrence des médicaments remboursables (18).

Distribution géographique

L'industrie pharmaceutique, bien qu'universelle, démontre une répartition géographique intéressante qui révèle des hubs d'activité. Ces centres régionaux - principalement les États-Unis, l'Europe et de plus en plus l'Asie - se distinguent par leur concentration d'infrastructures de recherche et développement, un accès à des compétences spécialisées, et un environnement réglementaire encourageant la croissance et l'innovation.

Aux États-Unis, l'évolution de l'industrie pharmaceutique est remarquable. Des pôles majeurs comme la Silicon Valley en Californie, le Research Triangle Park en Caroline du Nord, et le corridor de la I-95 dans le Nord-Est, démontrent une forte concentration d'entreprises pharmaceutiques et de biotechnologies. Les universités prestigieuses et les centres de recherche fortement financés favorisent un environnement d'innovation et d'entrepreneuriat, attirant les talents et les investissements dans le secteur.

En Europe, l'industrie pharmaceutique s'est développée autour de hubs tels que le Golden Triangle en Angleterre (Oxford, Cambridge, Londres), la région Rhin-Rhône en France, et la région de Bâle en Suisse. Ces clusters bénéficient d'un soutien institutionnel fort, d'un réseau

riche de petites et moyennes entreprises dans le secteur de la santé, et de la proximité de centres de recherche et de développement de renommée mondiale.

L'Asie, bien que plus récente sur la scène de l'industrie pharmaceutique, connaît une croissance exponentielle. La Chine et l'Inde, en particulier, sont devenus des acteurs importants dans la production de médicaments génériques (19). En outre, des pays comme la Corée du Sud, Singapour et le Japon investissent massivement dans la recherche et le développement pharmaceutique, ce qui en fait des hubs régionaux prometteurs.

Il convient de noter que le contexte réglementaire de chaque région joue un rôle significatif dans la formation de ces hubs. Les politiques favorables à l'industrie, comme des incitations fiscales pour la recherche et le développement, des protections pour la propriété intellectuelle et un processus d'approbation des médicaments efficace, peuvent faciliter la croissance de l'industrie pharmaceutique.

1.2.2. Services clefs d'un laboratoire pharmaceutique

Dans le cadre de cette sous-partie intitulée 'Services clefs d'un laboratoire pharmaceutique', nous mettrons en lumière les services essentiels en lien avec les affaires médicales au sein de l'industrie pharmaceutique, explorant leur rôle crucial dans les étapes menant à la commercialisation des médicaments.

A. Recherche et développement (R&D)

La recherche et le développement constituent le cœur battant de l'industrie pharmaceutique, un domaine d'investissement intensif et de découvertes passionnantes. Ce domaine s'articule autour de deux volets.

La recherche vise à découvrir de nouvelles molécules avec le potentiel de servir de médicaments. Cela nécessite une exploration approfondie des connaissances scientifiques actuelles, une application innovante des principes chimiques et biologiques, et une poursuite incessante de l'inconnu dans l'espoir de découvrir des solutions thérapeutiques inédites.

De son côté, le développement se focalise sur la transformation de ces découvertes, souvent théoriques et abstraites, en produits tangibles et commercialisables. Cette phase demande une expertise en ingénierie chimique ou biologique et pharmaceutique pour garantir une production à grande échelle, tout en maintenant l'efficacité et la sécurité du médicament. Cela inclut aussi la réalisation d'essais pré-cliniques et cliniques, une étape cruciale où les médicaments potentiels sont testés rigoureusement pour leur efficacité et leur sécurité chez l'homme.

La R&D, au cours des dernières années, a vu une hausse significative de ses coûts, principalement due à l'augmentation des coûts de développement.

Quatre facteurs majeurs contribuent à cette augmentation :

- L'augmentation du coût des essais cliniques,
- L'allongement de la durée de ces études,
- L'augmentation du taux d'échec dans les nouveaux domaines de recherche complexes
- La complexification des réglementations

De plus, l'amortissement financier de ces recherches ne peut se faire qu'à l'échelle mondiale, et est rendu plus complexe par l'arrivée tardive des médicaments sur les marchés et la concurrence précoce des génériques.

Le brevet joue un rôle essentiel dans le financement de la recherche, en protégeant l'innovation pendant une durée de vingt ans, prolongeable de cinq ans au maximum par un certificat complémentaire de protection (CCP). Cependant, compte tenu de la complexité du processus jusqu'à la commercialisation du médicament, l'innovation bénéficie en moyenne d'une protection commerciale effective de seulement dix ans.

En France, l'industrie pharmaceutique est un secteur qui accorde une place prépondérante à la R&D. En 2019, 17 155 personnes travaillaient dans les services de R&D des entreprises du médicament. Cependant, ce chiffre ne reflète pas toute la réalité, car il ne prend pas en compte les postes universitaires ou les contrats de recherche financés dans le cadre de partenariats public/privé. Les entreprises du secteur pharmaceutique financent 99 % de l'investissement dédié à la recherche sur le médicament en France, surpassant des industries majeures comme l'aéronautique, le spatial ou l'automobile.

Sous l'impulsion de la pandémie de COVID-19, l'industrie pharmaceutique a accéléré ses investissements dans l'intelligence artificielle (IA). Cette technologie a le potentiel de réduire les coûts de la R&D pharmaceutique jusqu'à 70%, selon le bureau de recherche Insider Intelligence. Dans la phase de recherche, l'IA facilite la découverte de nouvelles molécules, l'identification des candidats les plus prometteurs et le repositionnement de médicaments pour de nouvelles indications thérapeutiques. Par exemple, grâce à l'IA, l'entreprise de biotechnologie allemande Evotec a pu réduire le temps de découverte d'une nouvelle molécule pour un traitement contre le cancer à seulement huit mois, alors qu'un processus traditionnel nécessite en général de 4 à 5 ans (20).

Au niveau des essais cliniques, bien que l'application de l'IA reste encore expérimentale, elle promet une utilisation croissante de la simulation par ordinateur (essais *in silico*), en complément des essais *in vitro* (en laboratoire) ou *in vivo* (sur des êtres vivants). L'utilisation de l'IA pourrait ainsi accélérer et optimiser l'élaboration de protocoles d'études cliniques, voire réduire les risques lors des essais *in vivo* ainsi que les taux d'échec.

De plus, l'intelligence artificielle facilite l'exploitation de vastes ensembles de données sanitaires réelles (données cliniques, dispositifs médicaux, objets connectés, etc.), favorisant les avancées dans la compréhension de pathologies complexes, la prise en compte de nouveaux facteurs influençant l'efficacité ou les effets indésirables des médicaments, ou encore la personnalisation des traitements.

B. Production

La production pharmaceutique constitue un maillon crucial de la chaîne de valeur de l'industrie du médicament. Elle englobe toutes les activités de transformation des matières premières en produits finis. Les processus de production sont strictement réglementés et doivent respecter des normes de qualité nationales, européennes et internationales, connues sous le nom de Bonnes Pratiques de Fabrication (BPF). Ces normes visent à garantir la sécurité, l'hygiène, la protection de l'environnement, et *in fine* à assurer un standard de qualité élevé pour les patients.

Un médicament typique se compose d'un ou plusieurs principes actifs, qui sont les substances possédant un effet thérapeutique, associés à des excipients, qui sont des substances inertes servant entre autres de véhicule au principe actif. Les médicaments peuvent être classifiés en deux grandes catégories : chimiques ou biologiques.

La production d'un médicament chimique implique plusieurs étapes, de la synthèse du principe actif à l'encapsulation, tandis que la fabrication d'un médicament biologique est un processus plus complexe et spécialisé. Il commence par la culture de cellules dans de petits bioréacteurs contenant une solution nutritive, suivie par la fermentation dans des fermenteurs de plus grande taille. La phase suivante est la filtration et la purification, qui se déroule principalement par chromatographie, permettant d'atteindre une pureté de la biomolécule proche de 99%. Enfin, une étape de "polishing" ou de polissage est mise en œuvre pour éliminer les impuretés restantes, conduisant à un produit final d'une pureté avoisinant les 100% (21).

La France se positionne au 4ème rang des pays producteurs de médicaments en Europe, après avoir occupé la première place de 1995 à 2008. Cependant, l'industrie pharmaceutique française, comme l'ensemble de l'industrie pharmaceutique mondiale, doit faire face à de nouveaux défis, comme celui de la sérialisation des médicaments.

La sérialisation, qui est entrée en vigueur le 9 février 2019 conformément au règlement délégué 2016/161 de la Commission Européenne, vise à prévenir l'introduction de médicaments falsifiés dans la chaîne de distribution. Chaque boîte de médicament est marquée d'un identifiant unique sous forme de code Datamatrix, qui contient le Code Identifiant de présentation (CIP), le numéro de lot, la date d'expiration et un numéro de série de 20 caractères maximum. Ces codes sont ensuite stockés dans une base de données centrale européenne, l'EMVS (European Medicines Verification System), qui est connectée aux différents systèmes nationaux (NMVS).

Lors de la dispensation du médicament, le code est scanné et comparé à ceux de la base nationale pour authentifier le médicament. Cette innovation technologique offre

l'opportunité de moderniser la supply chain des entreprises pharmaceutiques, en renforçant la traçabilité de leurs produits jusqu'à leur délivrance aux patients. Cependant, la mise en œuvre de cette réglementation implique des adaptations significatives de la part des laboratoires et des industriels pharmaceutiques, aussi bien en termes de matériels, de processus que de logiciels.

Le schéma ci-dessous représente les principales étapes de fabrication d'un médicament, décomposant le processus en différentes phases, depuis la réception des matières premières jusqu'à la préparation pour l'export.

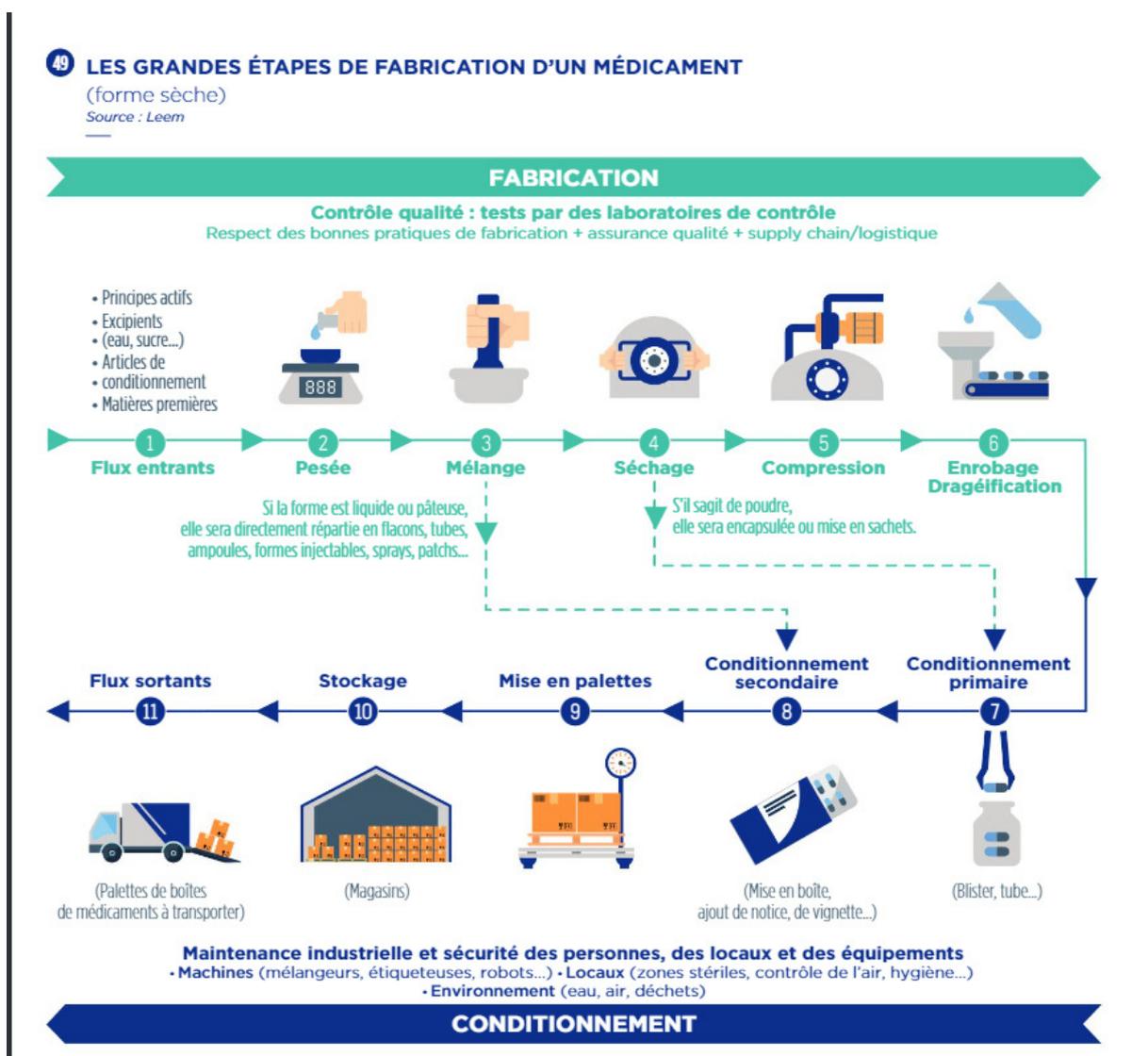


Figure 4 : Les grandes étapes de fabrication d'un médicament (22)

C. Accès au marché ou « Market Access »

Dans l'industrie pharmaceutique, les services d'accès au marché revêtent une importance cruciale dans le contexte actuel de développement et de commercialisation des médicaments. Plus spécifiquement, le Responsable des dossiers prix-transparence, ou Market Access Manager en France, assume un rôle clé au sein des entreprises pharmaceutiques. Son mandat consiste à élaborer et à mettre en œuvre une stratégie d'accès et de maintien sur le marché des médicaments et des produits de santé. Cette stratégie est élaborée en démontrant les bénéfices thérapeutiques et sociétaux des produits, dans le but de garantir des conditions économiques optimales pour l'entreprise et des modalités de prise en charge favorables pour les patients.

Le contexte actuel de l'industrie pharmaceutique, caractérisé par une augmentation significative du nombre de médicaments sur le marché, ainsi que par des réglementations de plus en plus complexes en matière de remboursement, rend l'accès au marché de plus en plus ardu pour les entreprises du secteur. C'est dans ce contexte que le rôle du Responsable des dossiers prix-transparence prend toute son ampleur. Ce professionnel doit coordonner ses actions avec l'ensemble des départements de l'entreprise, allant du marketing au département légal, en passant par les départements médicaux et de recherche. Il est également chargé de réaliser des études approfondies, notamment des études épidémiologiques et médico-économiques, afin de positionner les produits sur le marché en termes de prix, d'efficacité thérapeutique et de modalités de prise en charge optimales pour les patients.

Le Responsable des dossiers prix-transparence doit établir des liens étroits avec les autorités de santé et maintenir des relations continues avec un réseau de leaders d'opinion. De plus, il joue un rôle clé dans la valorisation des éléments cliniques et médico-économiques auprès des équipes internes de l'entreprise. Tout au long du cycle de vie des produits, il assure le suivi de leur insertion optimale dans le système d'organisation des soins et anticipe les événements susceptibles d'influencer le prix et le remboursement. Ce professionnel est également impliqué dans la gestion des prestataires, incluant la modélisation économique et la rédaction des argumentaires nécessaires pour étayer les dossiers de l'entreprise. Le Responsable des dossiers prix-transparence occupe donc une position stratégique dans l'industrie pharmaceutique moderne, contribuant de manière significative à la réussite des médicaments

sur le marché, tout en veillant à l'optimisation des conditions économiques et à la satisfaction des besoins des patients.

D. Marketing et les ventes

Les services de marketing et de vente jouent un rôle central pour promouvoir les produits, tout en tenant compte des spécificités propres à ce secteur. En effet, en France comme dans de nombreux autres pays, le marché pharmaceutique est strictement réglementé par divers organismes tels que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament, la Sécurité Sociale et le Code de la Santé Publique (CSP). Ces autorités interdisent notamment la publicité des produits soumis à prescription médicale dans l'espace public, à la télévision, à la radio ou sur les réseaux sociaux.

Les professionnels du marketing et des ventes en industrie pharmaceutique ont donc le défi de développer des stratégies marketing uniques qui respectent ces contraintes. Le marketing doit être effectué en deux temps : du laboratoire au prescripteur, puis du prescripteur au patient. Cela nécessite une parfaite connaissance des produits et de leur valeur thérapeutique, mais aussi des attentes et des contraintes des professionnels de santé qui les prescrivent.

La stratégie marketing dans l'industrie pharmaceutique ne se limite pas aux 4P classiques (Produit, Prix, Place, Promotion). Elle doit également tenir compte de facteurs spécifiques tels que le remboursement ou non du produit par la sécurité sociale et les enjeux propres au prescripteur. Par exemple, un médecin hospitalier et un médecin de ville peuvent avoir des préoccupations et des priorités différentes, ce qui peut influencer leurs choix de prescription. En outre, le marché pharmaceutique est en constante évolution et est particulièrement impacté par le développement des médicaments génériques. Cela pose un défi important pour les services de marketing et de vente qui doivent trouver des moyens de différencier leur produit de ceux de leurs concurrents, même lorsque les produits sont identiques en termes d'efficacité, de sécurité et de posologie.

Pour relever ce défi, les laboratoires doivent avant tout générer de la confiance. Cela implique de construire une image de marque solide et rassurante, aussi bien auprès des prescripteurs que des patients. La communication autour de la qualité des produits, de la rigueur des

procédures de fabrication et du sérieux de la recherche menée par le laboratoire sont des éléments clés pour établir cette confiance.

Les profils recherchés dans les services de marketing et de vente de l'industrie pharmaceutique sont donc des personnes ayant une solide formation en marketing ou en vente, mais aussi une bonne connaissance du secteur pharmaceutique, de sa réglementation et de ses spécificités. Ils doivent être capables de naviguer dans un environnement complexe et en constante évolution, tout en étant capables de construire des relations de confiance avec les différents acteurs du secteur.

E. Affaires réglementaires

Dans l'industrie pharmaceutique, le département des affaires réglementaires est un pilier stratégique et déterminant dans le cycle de vie d'un médicament. Il est en charge de toutes les activités liées à l'enregistrement et au maintien des autorisations de mise sur le marché (AMM) d'un médicament, tout en veillant au respect de la réglementation.

Le rôle du chargé des affaires réglementaires englobe un éventail varié de responsabilités. Elles vont de la coordination des dossiers d'AMM et la rédaction de la partie administrative et pharmaceutique des dossiers, jusqu'au dépôt de ces dossiers et la gestion de leurs ampliatiions. De plus, ce professionnel joue un rôle crucial en conseillant et assistant les différents services de l'entreprise, tels que le développement, la production, la qualité, le marketing et les ventes, sur les aspects réglementaires.

La constitution, rédaction et le suivi de certains éléments réglementaires, tels que les modules des nouvelles demandes d'AMM, les variations, le transfert d'AMM, les analyses de risques, ainsi que l'élaboration, la validation et la diffusion des textes relatifs aux articles de conditionnement et à l'information produit font également partie de ses missions. De plus, le chargé des affaires réglementaires est également responsable de la préparation des demandes réglementaires et scientifiques, qui comprennent les demandes d'autorisation d'essais cliniques, les demandes d'accès précoces et compassionnels et les demandes d'importations.

En termes de gestion de la qualité, ce professionnel est chargé de la veille réglementaire et scientifique, de l'organisation et de la planification des affaires réglementaires, de la rédaction des procédures inhérentes à l'activité réglementaire, et de la gestion des bases de données réglementaires internes et externes. Enfin, il s'assure de la conformité réglementaire des publicités en préparation des dépôts de dossiers.

L'exercice de cette profession est strictement encadré par des réglementations nationales et internationales, comme les lois et les réglementations sur les aliments et drogues, les lignes directrices de l'ICH (International Council on Harmonisation), les normes du Conseil Consultatif de Publicité Pharmaceutique (CCPP), les lois sur les brevets, les pharmacopées nationales et internationales (ex. : Ph. Eur., USP), les Procédures Opératoires Normalisées (PON), les normes d'importation et d'exportation des produits pharmaceutiques et les standards de l'entreprise et de l'industrie.

Face à l'augmentation des obligations réglementaires, le département des affaires réglementaires prend de plus en plus de responsabilités, avec une interaction croissante avec les autorités. Son rôle est devenu de plus en plus stratégique dans le développement de l'entreprise, en garantissant le bon fonctionnement avec les autorités. Il contrôle toutes les étapes, de la production à la mise sur le marché des nouveaux médicaments, en passant par les tests, tout en gérant les problématiques liées aux évolutions technologiques et à une dématérialisation toujours plus poussée des données et des dossiers. Il se trouve en première ligne face à ces enjeux, ce qui lui offre l'opportunité de se spécialiser, par exemple, dans la veille législative et réglementaire (23).

L'évolution constante des marchés mondiaux, les acquisitions d'entreprises, les restructurations et la réglementation ont accru les tâches et les responsabilités des spécialistes en affaires réglementaires. Il est devenu indispensable pour ces professionnels d'équilibrer la réglementation, la technologie, les objectifs de commercialisation, le temps d'accès au marché et les coûts.

F. Pharmacovigilance

La pharmacovigilance est définie par l'OMS, comme «la science et les activités liées à la détection, l'évaluation, la compréhension et la prévention des effets indésirables des médicaments ou d'autres problèmes éventuels liés aux médicaments» (24).

Au sein d'un laboratoire pharmaceutique, le chargé de pharmacovigilance joue un rôle crucial. Sa mission consiste à réaliser l'évaluation et la surveillance des risques liés à l'utilisation du médicament avant et après commercialisation. Il détecte les signaux grâce à l'utilisation de bases de données, tout en garantissant la qualité des informations de cette base.

Il analyse les informations relatives aux effets indésirables susceptibles d'être dus à des médicaments dans un but de prévention et de réduction des risques. En cas de nécessité, il prend des mesures appropriées pour la sécurité du patient. Il participe également au maintien d'un système de pharmacovigilance efficace pour garantir la sécurité d'emploi des médicaments commercialisés. Ce rôle peut être exercé au niveau local ou national.

En raison du nombre restreint de patients inclus dans les essais cliniques préalables à la commercialisation d'un médicament, il est souvent impossible de détecter les effets indésirables rares. C'est là qu'intervient la pharmacovigilance, un système en constante évolution, qui vise à assurer la surveillance de ces médicaments chez un plus grand nombre de patients une fois le médicament sur le marché. Cette surveillance, inscrite dans la sécurité du médicament, est une activité incontournable pour la minimisation des risques.

La pharmacovigilance permet de préciser le rapport bénéfice/risque d'un médicament, contribuant ainsi à promouvoir son bon usage. Elle repose sur plusieurs activités (25):

- Le recueil des effets indésirables basé sur des notifications spontanées par les professionnels de santé, les patients et associations de patients agréées, ainsi que les industriels. Ce recueil est réalisé en France avec l'aide d'un réseau de centres régionaux de pharmacovigilance.
- L'enregistrement et l'évaluation de ces informations.
- La mise en place d'enquêtes ou d'études visant à analyser les risques et la participation à l'élaboration et au suivi des plans de gestion des risques.

- L'appréciation du profil de sécurité d'emploi du médicament en fonction des données recueillies.
- La mise en place de mesures correctives si nécessaire, allant de la précaution ou restriction d'emploi jusqu'au retrait du produit et la communication de ces mesures aux professionnels de santé et au public.
- La communication et la diffusion de toute information relative à la sécurité d'emploi du médicament.
- La contribution à la politique de santé publique dans la lutte contre la iatrogénie médicamenteuse.

Ci-dessous un schéma des grandes étapes liées à la pharmacovigilance, allant du recueil des données sur les effets indésirables et les interactions médicamenteuses jusqu'à la prise de mesures correctives et à la communication associée.

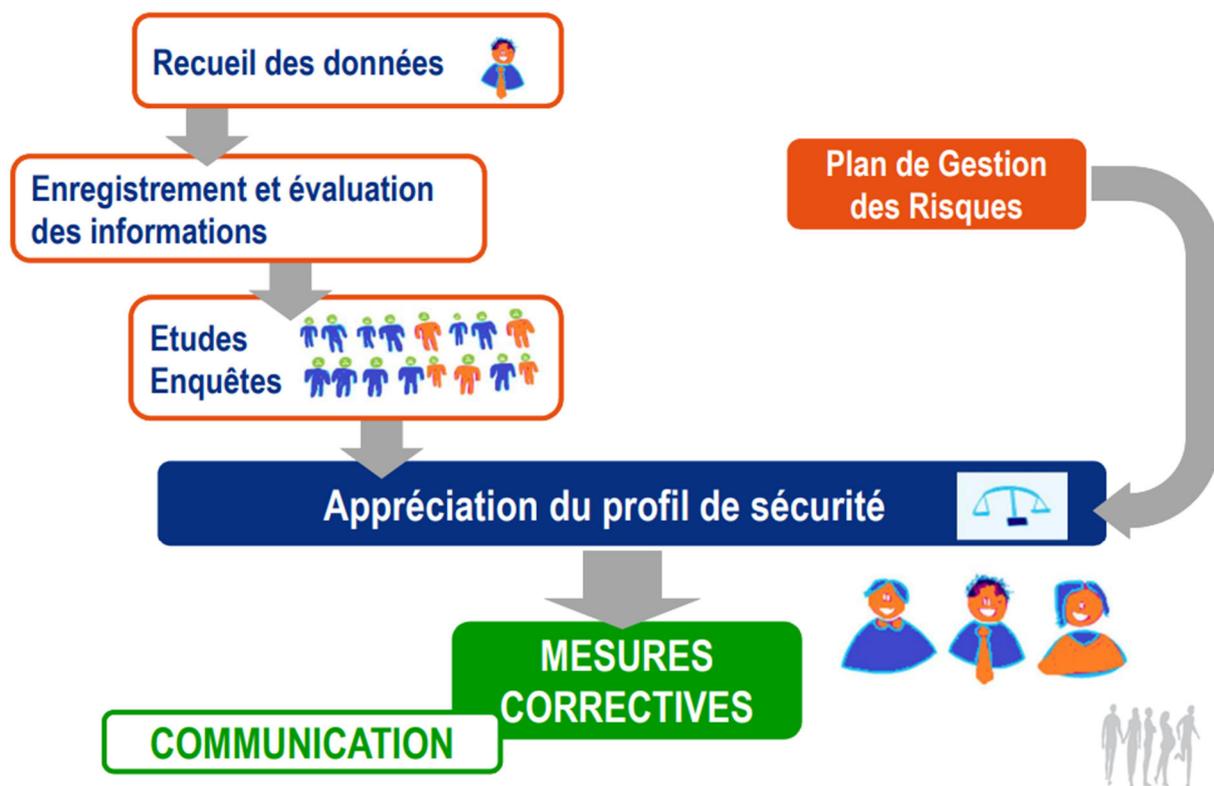


Figure 5 : Les principales étapes de la pharmacovigilance (25)

1.2.3. Le cycle de vie du médicament

Le cycle de vie d'un médicament, soigneusement réglementé et structuré, débute avec la phase de recherche exploratoire pour finir à la surveillance post-commercialisation (voir Figure 5). Chacune de ces étapes est cruciale pour garantir la sûreté, l'efficacité et la qualité du médicament final.

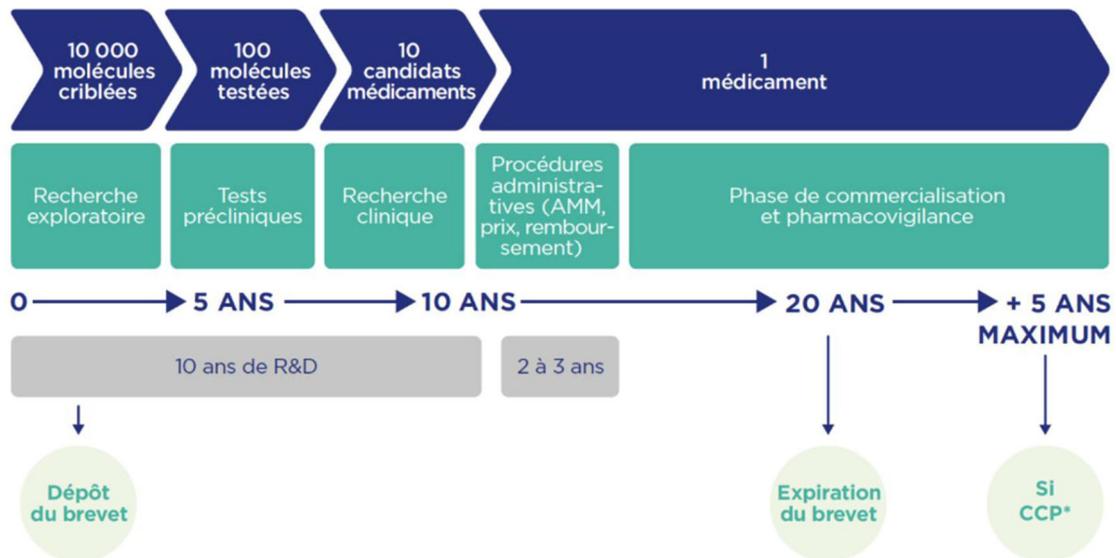


Figure 6 : Illustration du cycle de vie du médicament (26)

A. Recherche exploratoire

Au commencement, il y a la recherche exploratoire. Cette étape consiste en l'investigation minutieuse de milliers de molécules pour déterminer leur potentiel thérapeutique. À l'aide de divers outils et techniques, comme la biologie computationnelle, la chimie médicinale et la biologie cellulaire, les molécules sont analysées en fonction de leur structure chimique, leur mécanisme d'action et leur utilité potentielle dans le traitement ou la prévention de maladies spécifiques. Parmi ce grand nombre, une centaine de molécules sont sélectionnées pour les tests précliniques.

B. Tests précliniques

Les tests précliniques, qui suivent la recherche exploratoire, ont pour objectif d'évaluer la sécurité et l'efficacité des molécules présélectionnées. À ce stade, les tests sont effectués *in vitro* et *in vivo* (sur modèle animal). L'objectif de ces tests est d'évaluer la toxicité potentielle

de la molécule, sa pharmacocinétique (comment le médicament se comporte dans l'organisme) et sa pharmacodynamie (l'effet du médicament sur l'organisme). Seules une dizaine de molécules parmi une centaine passent le cap des tests précliniques et sont sélectionnées pour les essais cliniques.

C. Essais cliniques

Les essais cliniques représentent une étape clé du cycle de vie du médicament et sont répartis en quatre phases.

La phase I est menée sur un petit groupe de volontaires sains pour établir la sécurité et la tolérabilité du médicament. Les chercheurs évaluent les effets de différentes doses, le processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'excrétion de la molécule dans l'organisme.

La phase II évalue l'efficacité thérapeutique du médicament sur une population plus grande de patients atteints de la maladie cible. Les effets secondaires courants, les interactions médicamenteuses potentielles et le rapport bénéfice/risque du médicament sont également examinés à cette étape.

La phase III, également appelée études pivots, fait participer un grand nombre de patients pour comparer le nouveau médicament à un traitement existant ou à un placebo. Ces essais fournissent des informations sur l'efficacité du médicament et la surveillance de ses effets secondaires dans des conditions d'utilisation réelles.

Enfin, la phase IV, menée après la commercialisation du médicament, suit son efficacité à long terme et surveille ses effets indésirables dans une population bien plus large. Cela permet de recueillir des données sur la performance du médicament dans des conditions de vie réelle et sur une durée plus longue. Le tableau ci-dessous synthétise les diverses étapes, pré-cliniques et cliniques, incontournables dans le processus de développement d'une molécule en vue de s'assurer de la sécurité et de l'efficacité du médicament. Cette visualisation présente de

manière concise et séquentielle les phases de recherche et d'évaluation, allant des premiers tests sur l'animal jusqu'aux essais cliniques de surveillance post-commercialisation.

	Phase préclinique	Phase I	Phase II	Phase III	Phase IV
Objectif	Études toxicologiques et de sécurité sur des animaux pour déterminer la dangerosité sur l'homme	Tests de sécurité et de pharmacologie pour déterminer le fonctionnement du médicament, sa tolérance, son absorption par l'organisme, sa durée d'efficacité, etc.	Tests de base d'efficacité et de dosage sur des patients dans les conditions spécifiques. Poursuite des tests de sécurité, évaluation de l'efficacité, détermination des dosages, etc.	Augmentation de la taille des tests. Comparaison multi-centres, test sur des patients malades pour vérifier l'efficacité et obtenir suffisamment de résultats statistiques valides	Études de surveillance après commercialisation pour prouver la sécurité et l'efficacité dans des conditions normales d'utilisation. Recherche de nouvelles utilisations, tests de formulation de nouveaux dosages, etc.
Taille		20 à 80 personnes	100 à 300 personnes	Plus de 2 000 personnes	Plus de 10 000 personnes
Défi	Technologique	Technologique	Recrutement des patients et coordination des études	Recrutement des patients et coordination des études, traitement des données collectées	Traitement des données collectées
Durée	3 à 6 ans	1 à 3 ans	2 à 4 ans	4 à 6 ans	Plus de 3 ans
Cumulée	3 à 6 ans	4 à 9 ans	6 à 13 ans	10 à 19 ans	13 à 22 ans

Figure 7: Les étapes de la recherche clinique (18)

D. Commercialisation

Après les essais cliniques, et à la condition que les résultats soient concluants, le médicament peut être approuvé pour la mise sur le marché. La stratégie commerciale, la fixation des prix et le remboursement sont des éléments essentiels à cette phase.

E. Surveillance post-commercialisation

La phase de surveillance post-commercialisation joue un rôle crucial dans le cycle de vie du médicament. Au cours de cette étape, les autorités sanitaires et les fabricants de médicaments recueillent et analysent continuellement les informations sur les effets indésirables et les nouvelles données sur le médicament. Cela permet de détecter et de gérer tout risque

potentiel pour la santé publique qui pourrait émerger après l'introduction du médicament sur le marché (27).

1.2.4. Défis et opportunités de l'industrie

L'industrie pharmaceutique est confrontée à des défis majeurs mais également à d'importantes opportunités de croissance et d'innovation. Elle se situe à l'intersection de la santé, de la technologie et de la science, et évolue constamment, nécessitant une adaptation continue pour répondre aux attentes changeantes du marché et aux exigences réglementaires.

Défis

1. Pression sur les prix et réduction du temps de protection des brevets

Les difficultés de financement de la protection sociale dans les pays occidentaux ont conduit à une nécessité impérieuse de maîtriser les dépenses de santé. Les médicaments, qui constituent souvent le poste de dépenses d'assurance-maladie le plus important, sont particulièrement concernés. Cette situation a entraîné une série de mesures portant sur les procédures de négociation des prix, la fixation des taux de remboursement et le contrôle des volumes de ventes, notamment par le biais du développement de médicaments génériques et OTC (over-the-counter).

Au-delà des frontières nationales, un défi majeur pour l'industrie pharmaceutique est la pression exercée sur les prix et la réduction de la durée de protection des brevets. À l'échelle mondiale, les gouvernements encouragent l'introduction de médicaments génériques et cherchent à diminuer les coûts de santé, provoquant souvent des baisses de prix atteignant jusqu'à 60% du prix initial.

Ces politiques impactent directement la rentabilité des entreprises pharmaceutiques. D'une part, leurs périodes de protection par brevets sont de plus en plus courtes en raison des longs délais de recherche et de développement. D'autre part, les coûts de développement de nouveaux médicaments sont en constante augmentation.

Les contraintes financières accrues des systèmes de santé ont entraîné des baisses de prix et des déremboursements à l'origine d'une diminution des ventes et du chiffre d'affaires des entreprises pharmaceutiques. Ces dernières font face à des difficultés renforcées par la baisse de la productivité de la recherche et du développement, un défi qui semble se durcir à mesure que les coûts augmentent et que les délais de protection des brevets diminuent (18).

2. Délocalisation de la production

La délocalisation de la production, particulièrement pour les principes actifs, vers des pays à faible coût de main d'œuvre est un autre défi majeur. Cela engendre des problèmes de qualité et des ruptures de stock importantes, nécessitant une augmentation des inspections par les autorités et des stratégies politiques de relocalisation.

3. Internet et la circulation des médicaments

Le phénomène de circulation des médicaments, souvent mal contrôlée, à travers les frontières, est également un défi pour l'industrie. Ce problème est souvent lié à la surproduction par des fournisseurs étrangers, qui entraîne une augmentation de la contrefaçon. L'OMS estime que 80% des médicaments vendus sur Internet sont contrefaits. Pour limiter cette fraude, des mesures sont prises, comme l'introduction de codes-barres sophistiqués ou la sérialisation.

4. Révolution technologique et attentes des patients

Une autre difficulté pour l'industrie est la révolution technologique et les attentes croissantes des patients. Les patients sont désormais mieux informés et plus impliqués dans leur parcours de soins. Ils attendent des traitements plus personnalisés et plus efficaces (28).

Opportunités

1. Innovation et recherche

Malgré ces défis, l'industrie pharmaceutique offre d'importantes opportunités. L'innovation et la recherche sont clés pour répondre aux besoins médicaux non satisfaits et créer de

nouveaux marchés. Les progrès technologiques offrent des possibilités considérables pour le développement de médicaments révolutionnaires.

2. Expansion des marchés émergents

L'expansion des marchés émergents est une autre opportunité significative. La croissance économique et l'amélioration des infrastructures de santé dans ces régions créent une demande pour des médicaments et des traitements plus avancés.

3. Digitalisation et Big Data

La digitalisation et l'exploitation des Big Data offrent également des opportunités pour l'industrie. L'analyse des données peut aider à comprendre les tendances des maladies, améliorer la précision des essais cliniques, personnaliser les traitements et améliorer les résultats pour les patients.

En somme, l'industrie pharmaceutique se trouve à un moment critique. Les défis auxquels elle est confrontée exigent une réévaluation de ses stratégies et une adaptation à l'évolution du paysage réglementaire et du marché. Cependant, les opportunités qui s'offrent à elle ont le potentiel de conduire à de nouvelles avancées dans le domaine de la santé et de changer radicalement la manière dont les soins médicaux sont dispensés.

1.2.5. Impact économique et social de l'industrie pharmaceutique

L'industrie pharmaceutique joue un rôle crucial dans l'économie mondiale, contribuant de manière significative à la création d'emplois, à la stimulation de la croissance économique et à l'amélioration de la santé publique. Voici une évaluation détaillée de son impact économique et social.

Cette industrie est un employeur majeur à l'échelle mondiale, offrant des emplois à des centaines de millions de personnes. De la direction des grandes sociétés aux circuits de distribution, les différents segments de l'industrie pharmaceutique font appel à une main-d'œuvre qualifiée et diversifiée.

En 2019, les 10 plus grandes compagnies pharmaceutiques du monde emploient plus de 1 342 000 personnes (16).

Prenons l'exemple de Sanofi, l'une des principales entreprises pharmaceutiques mondiales. En 2021, Sanofi emploie environ 95 000 personnes dans le monde. En France, où se situe le siège social de l'entreprise, Sanofi compte environ 20 000 employés (29). Ces chiffres mettent en évidence l'importance de l'industrie pharmaceutique en tant que pourvoyeuse d'emplois, tant au niveau national qu'international.

De manière plus globale, l'industrie pharmaceutique en France offre également de nombreuses opportunités d'emploi. En 2020, près de 99 300 personnes travaillaient dans ce secteur en France (30).

L'industrie pharmaceutique crée des emplois à différents niveaux de qualification, offrant ainsi des opportunités de carrière dans divers domaines d'expertise. Elle contribue ainsi à l'épanouissement professionnel des individus et à la stabilité économique des régions où elle est implantée.

Comme indiqué précédemment, l'industrie pharmaceutique est l'un des secteurs les plus intensifs en recherche et développement (R&D). Les besoins financiers liés au développement de nouveaux médicaments entraînent une nécessité d'investir des sommes considérables dans la recherche scientifique et le processus de développement de médicaments.

En Europe, par exemple, l'industrie pharmaceutique a investi 35 milliards d'euros dans la R&D en 2017. Cette somme représente une hausse significative de 26,4 % par rapport à 2010, témoignant de l'engagement continu du secteur envers l'innovation et l'amélioration des traitements médicaux (31).

La France joue également un rôle important dans la recherche clinique mondiale. En 2020, le pays a participé à 319 essais cliniques, représentant 11 % des essais mondiaux promus par les entreprises pharmaceutiques (32). Cette implication témoigne de l'expertise et du dynamisme de la recherche médicale en France.

L'industrie pharmaceutique génère des bénéfices substantiels grâce à la commercialisation de médicaments. Ces bénéfices permettent aux entreprises pharmaceutiques de poursuivre leurs activités de recherche et de développement, d'investir dans de nouvelles technologies et de financer des projets innovants. Ils contribuent également à l'expansion de l'industrie

pharmaceutique et à sa capacité à fournir des traitements et des soins de santé de qualité à la population mondiale.

1.3. Focus affaire médicale

1.3.1. Historique des affaires médicales

Les organisations des Affaires Médicales ont émergé au cours des dernières décennies en réponse aux réglementations fédérales qui exigeaient la séparation des activités médicales et commerciales au sein des entreprises pharmaceutiques. Ces réglementations visaient à garantir une gestion plus rigoureuse et éthique des informations médicales liées aux médicaments.

Au fil du temps, les affaires médicales ont évolué pour devenir une partie intégrante de l'industrie pharmaceutique, passant d'une fonction de soutien à un rôle de partenaire stratégique fiable. Cette évolution peut être divisée en deux phases distinctes :

Phase I : Soutien scientifique au département commercial

Historiquement, le rôle des affaires médicales consistait à fournir des informations scientifiques et médicales aux professionnels de santé et aux instances de contrôle. Cela impliquait notamment la revue et l'approbation des messages et documents promotionnels conformément aux directives et réglementations en vigueur. Les affaires médicales étaient également en charge du développement et la dispensation de formations aux représentants commerciaux pour améliorer leur compréhension des produits et des domaines thérapeutiques et le soutien aux essais initiés par les investigateurs.

Phase II : Partenaire fiable de l'organisation

Les défis liés à la complexité croissante du développement des médicaments, la découverte de nouvelles cibles, l'émergence des thérapies personnalisées et des nouvelles réglementations concernant la relation entre l'industrie et les médecins ont conduit à

l'évolution de ce secteur. Les affaires médicales se sont alors réinventées pour diffuser, en association avec les sociétés savantes, les données les plus récentes, une communication scientifique avec des experts médicaux et scientifiques respectés. L'émergence des délégués médicaux a également nécessité l'appui des professionnels de ce secteur afin de distiller des informations médicales cruciales et leur utilisation pour le développement stratégique de ces laboratoires.

Les changements dans la nature des nouveaux produits et la complexité accrue dans la science sous-jacente ont conduit les équipes des affaires médicales à collaborer avec les autres services dès la phase de préparation du lancement des médicaments. Cela inclut des actions telles que la sensibilisation à la maladie, la mise en place de dispositifs de diagnostic, le renforcement des capacités de soins de santé et l'assurance de l'accès aux médicaments. De plus, une collaboration étroite avec les équipes de « market access » est devenue essentielle pour développer des données scientifiques probantes à la fois dans les phases de pré-lancement et de post-lancement, en particulier dans le domaine des soins spécialisés.

Ainsi, les affaires médicales ont évolué pour passer d'une fonction de soutien à un rôle stratégique dans l'industrie pharmaceutique, en s'adaptant aux changements réglementaires, scientifiques et aux attentes des différentes parties prenantes (33).

1.3.2. Rôle

Les affaires médicales occupent une place centrale dans l'industrie pharmaceutique, en assurant un large éventail d'activités et de responsabilités. Elles jouent un rôle crucial dans la communication et la collaboration entre les différents acteurs de l'industrie, tout en mettant l'accent sur des initiatives non promotionnelles et l'amélioration de la santé publique.

Tout d'abord, les affaires médicales agissent en tant que pont entre la recherche et le développement et les fonctions commerciales. Elles facilitent la transmission des connaissances médicales et scientifiques aux équipes commerciales, ce qui leur permet de mieux comprendre les médicaments, les domaines thérapeutiques et les nouvelles avancées scientifiques. Cette collaboration étroite entre les équipes de R&D et les équipes

commerciales est essentielle pour le développement, la promotion et la commercialisation efficace des produits pharmaceutiques.

En tant que partenaire stratégique interne, les affaires médicales ont acquis une importance croissante au sein des organisations pharmaceutiques. Elles travaillent en étroite collaboration avec le comité directeur afin de développer des stratégies médicales alignées sur les objectifs globaux de l'entreprise. Les affaires médicales jouent un rôle clé dans la prise de décision stratégique en fournissant une expertise médicale et scientifique approfondie, en évaluant les opportunités de développement et en contribuant à la planification du cycle de vie des médicaments.

En collaborant avec les parties prenantes externes, telles que les professionnels de la santé, les universités et les associations médicales, les affaires médicales renforcent l'engagement de l'industrie pharmaceutique envers la communauté médicale. Elles facilitent les échanges d'informations scientifiques et médicales, organisent des événements éducatifs, et participent à des projets de recherche et de développement en collaboration avec des experts médicaux. Cette collaboration étroite permet de partager les nouvelles connaissances et pratiques, et de garantir que les produits pharmaceutiques répondent aux besoins réels des patients et des professionnels de la santé.

Un autre aspect clé du rôle des affaires médicales est la mise en œuvre d'initiatives non promotionnelles. Contrairement aux activités de promotion commerciale, les initiatives des affaires médicales se concentrent sur l'amélioration de la pratique clinique, l'autonomisation des patients et la génération de données du monde réel. Cela peut inclure la collecte de données sur les résultats rapportés par les patients dans le cadre d'études cliniques et de vie réelle, le développement de campagnes de sensibilisation et d'éducation spécifiques aux maladies, ainsi que le soutien analytique en temps réel pour le diagnostic et le traitement. Ces initiatives visent à améliorer la qualité des soins, à optimiser les résultats pour les patients et à contribuer à une prise de décision éclairée en matière de santé (34).

En résumé, les affaires médicales occupent une position centrale au sein de l'industrie pharmaceutique, en agissant en tant que lien essentiel entre la recherche, le développement, les fonctions commerciales et les parties prenantes externes. Elles contribuent à l'amélioration des soins de santé en facilitant la diffusion de connaissances médicales et

scientifiques, en promouvant l'éducation médicale continue, en favorisant la collaboration et en mettant en œuvre des initiatives non promotionnelles axées sur l'amélioration des résultats pour les patients. Grâce à leur expertise et à leur engagement, les affaires médicales jouent un rôle crucial dans l'avancement de l'industrie pharmaceutique et dans l'amélioration des soins de santé dans le monde entier.

1.3.3. Métiers

Les professionnels des affaires médicales peuvent travailler à différents niveaux au sein de l'industrie pharmaceutique. Ces métiers se situent donc dans deux secteurs distincts qui sont les affaires médicales filiale (ou local) et les affaires médicales siège (ou global). Chacun de ces secteurs a ses propres responsabilités et défis spécifiques.

Le département local se concentre sur une région géographique spécifique, généralement à l'échelle nationale ou régionale, en adaptant la stratégie médicale globale de l'entreprise aux besoins et aux réalités médicales de cette région. Les professionnels des affaires médicales locales développent des relations étroites avec les professionnels de santé, fournissent des informations scientifiques et médicales, et collaborent avec eux pour optimiser la prise en charge des patients. En revanche, le département global a une portée mondiale ou régionale plus large et est responsable de la définition de la stratégie médicale globale de l'entreprise. Il veille à ce que la stratégie soit cohérente et alignée à l'échelle mondiale ou régionale, tout en entretenant des relations avec des leaders d'opinion mondiaux et des experts médicaux de renommée internationale. Les affaires médicales globales jouent également un rôle clé dans la coordination des essais cliniques à l'échelle mondiale ou régionale, en veillant à ce qu'ils soient bien conçus, conformes aux réglementations et alignés sur les objectifs médicaux de l'entreprise. Ainsi, les affaires médicales locales sont plus orientées vers les besoins spécifiques d'une région donnée, tandis que les affaires médicales siège ont une portée plus large et coordonnent les activités médicales à l'échelle mondiale ou régionale.

Voici un aperçu des postes principaux de ce service :

A. Medical Science Liaison ou Responsable Médical(e) en Région

Le poste de Medical Science Liaison (MSL) ou Responsable Médical en Région est le point de contact scientifique entre le laboratoire et les médecins. Les MSL jouent un rôle essentiel en établissant des relations de confiance avec les professionnels de santé et leur fournissant des informations scientifiques et médicales de haute qualité. Ils sont responsables de développer des partenariats scientifiques, d'optimiser la prise en charge des patients et de faciliter la recherche clinique dans leurs domaines thérapeutiques d'expertise.

En tant que référent régional d'une aire thérapeutique, le/la MSL endosse plusieurs responsabilités.

Tout d'abord, il est chargé de développer une stratégie médicale régionale en identifiant les experts médicaux, les sociétés savantes pertinentes et les réseaux institutionnels dans sa région. Cette stratégie est élaborée en fonction des enjeux stratégiques de l'entreprise et vise à soutenir la promotion et l'utilisation appropriée des médicaments.

Le MSL est également chargé de fournir une information scientifique et médicale (données cliniques, publications, etc.) aux professionnels de santé en répondant à leurs demandes d'informations. Cela peut se faire à travers des entretiens individuels, des réunions scientifiques et la rédaction de supports d'informations. En outre, le MSL participe aux commissions des établissements hospitaliers pour contribuer au bon usage du médicament.

Une autre responsabilité du MSL est la gestion de projets scientifiques et médicaux au niveau régional. Cela comprend la mise en place d'opérations régionales non promotionnelles telles les réunions d'information scientifique sur demande des médecins, la participation à des groupes d'experts et à des tables rondes, ainsi que la collaboration avec les équipes du siège pour assurer la déclinaison des plans médicaux nationaux au niveau régional. Parmi ses missions en gestion de projets, le responsable médical en région est en charge de la mise en place et de la coordination des projets d'études scientifiques et cliniques.

Le respect des dispositions déontologiques professionnelles est une composante essentielle du rôle du MSL. Les interactions avec les professionnels de santé doivent être basées sur l'échange d'informations scientifiques validées et non promotionnelles. Le MSL s'engage à

partager des données actualisées, à participer à la lutte contre la fraude scientifique et à respecter les principes d'exhaustivité et de transparence des données.

Le poste de MSL demande généralement un profil scientifique avec une spécialisation et une expérience en lien avec les affaires médicales. Un niveau d'études minimum de Bac +5 est souvent requis. Ce poste est très prisé et peut nécessiter plusieurs mois de recherche avant d'y accéder.

Avec les avancées technologiques et la numérisation, le métier de responsable médical en région continuera d'évoluer. Les MSL auront de plus en plus d'interactions en interne avec les fonctions de l'accès au marché et participeront à des projets liés au parcours patient. Ils joueront également un rôle renforcé dans le suivi des autorisations d'accès précoces et compassionnels, ainsi que dans les études cliniques. La capacité à développer des partenariats avec les acteurs de la santé et des boards d'experts sera également de plus en plus importante pour réussir dans cette fonction (35).

B. Medical advisor ou médecin produit

En tant qu'expert médical, le medical advisor conçoit et contrôle les messages scientifiques des campagnes marketing, contribuant ainsi à la pertinence scientifique et à l'efficacité de la communication de l'entreprise sur ses produits. Il veille également au respect du bon usage du médicament conformément à la législation et aux réglementations en vigueur, telles que la loi "Diverses Mesures d'Ordre Social (DMOS)" ou la loi "anti-cadeaux", ainsi que le Code de la Santé Publique (CSP).

Les principales activités du medical advisor comprennent la participation à la définition de la stratégie médicale des produits, en collaboration avec l'équipe marketing et la relecture et la validation des messages scientifiques, y compris les allégations, utilisés dans les campagnes marketing.

Dans le domaine de la recherche clinique, le médecin produit propose des études cliniques pour soutenir l'intérêt thérapeutique des médicaments, rédige les protocoles des dites études

et assure leur suivi. Il effectue également une veille scientifique approfondie dans son domaine thérapeutique afin de rester informé des avancées scientifiques pertinentes.

En termes d'information et de conseil, ce professionnel participe à l'élaboration des dossiers requis pour les autorités de santé, tels que les notes d'intérêt thérapeutique et les dossiers de transparence, en collaboration avec les équipes des affaires règlementaires et du marketing. Il prépare et anime des formations d'éducation médicale à destination des équipes de MSL et des professionnels de santé. Le medical advisor agit en tant que référent en interne pour toutes les questions médicales, couvrant des domaines tels que le marketing, l'accès au marché, la promotion, l'information médicale et la pharmacovigilance. En outre, il représente l'entreprise auprès des autorités de santé, des leaders d'opinion, du corps médical, des prestataires externes et des médias. Le medical advisor répond aux questions des médecins et des autres professionnels de santé sur les produits, en fournissant des informations sur leurs caractéristiques, leurs indications et leurs avantages.

Ce métier évolue en intégrant une orientation patient renforcée et une approche tournée vers le système de soins et les acteurs de santé, plutôt que vers le produit lui-même. Cela nécessite une meilleure reconnaissance de la place centrale occupée par les patients et une capacité essentielle à analyser les demandes et les besoins des professionnels de santé.

Le profil de recrutement pour le poste de Medical Advisor est ouvert aux débutants. Bien que le diplôme d'État de docteur en médecine soit une formation recommandée, d'autres profils, tels que les diplômes d'État de docteur en pharmacie, les masters 2 en Biologie ou en Santé, ou les diplômes d'ingénieur en Biologie, permettent également d'accéder à ce métier (36).

C. Directeur des Affaires Médicales ou Directeur Médical

La principale responsabilité du directeur des affaires médicales est de piloter l'équipe médicale locale tout en tenant compte de la stratégie médicale globale de l'entreprise.

Ce professionnel est chargé de définir la stratégie médicale du laboratoire ou de la filiale et met en œuvre, en relation avec les Autorités de santé, les axes de développement clinique de l'entreprise. Le directeur des affaires médicales manage les équipes et est l'interlocuteur

privilegié des différentes parties prenantes (experts, associations patients et sociétés savantes).

En tant qu'expert médical, il assure également un soutien scientifique et médical à l'ensemble des services de l'entreprise. Il veille à la qualité scientifique et médicale des plans de développement, en garantissant le respect de l'éthique et de la réglementation en vigueur. Cela inclut la relecture et la co-validation des publications scientifiques ainsi que la supervision des messages commerciaux pour s'assurer de leur conformité.

Il est également responsable de la réponse aux demandes externes d'informations. Cette responsabilité nécessite une expertise et une connaissance approfondies des produits et des réglementations en vigueur.

Dans le domaine du développement clinique, le directeur des affaires médicales oriente les projets de recherche et développement pour les nouveaux produits, les nouvelles indications ou le soutien des produits déjà commercialisés. Dans certains cas, le Directeur des Affaires Médicales peut également prendre la décision de soutenir des projets de développement clinique menés en interne par des hôpitaux.

En tant que responsable d'équipe, il assure la gestion des ressources humaines de son service ou de son équipe. Cela comprend le recrutement, l'évaluation, la formation, l'organisation et l'animation des membres de l'équipe. Il prend également des décisions en matière d'allocation des ressources humaines, financières et matérielles en fonction des résultats et de la stratégie de l'entreprise.

En ce qui concerne les pré-requis, le poste de Directeur des affaires médicales exige un profil scientifique avec un diplôme minimum de niveau bac+5, ainsi qu'une spécialisation et une expérience dans le domaine des affaires médicales. Une expérience de plusieurs années en management est également nécessaire pour occuper ce poste de responsabilité.

Ce métier est en constante évolution. Le titulaire de ce poste doit anticiper et interpréter les évolutions de l'environnement pharmaceutique à moyen et long terme. Il doit être constamment informé des évolutions éthiques et réglementaires, notamment en ce qui concerne le volet numérique. La maîtrise des nouvelles technologies appliquées à la santé est

un atout important, et le directeur des affaires médicales doit être en mesure d'évaluer les solutions technologiques disponibles et en développement (37).

1.3.4. Evolutions du secteur

À l'avenir, les affaires médicales sont appelées à connaître des évolutions significatives, influencées par les avancées technologiques, les demandes changeantes des parties prenantes et les défis auxquels est confrontée l'industrie pharmaceutique. Voici un aperçu des tendances et des changements attendus dans le domaine des affaires médicales :

A. Etablissement de partenariats avec un plus large éventail d'acteurs

Les affaires médicales seront amenées à renforcer leurs collaborations avec divers acteurs du secteur, tels que, les professionnels de santé, les associations de patients, les fournisseurs d'accès, les instances de réglementation et les organismes de recherche. Ces partenariats permettront de favoriser une approche centrée sur le patient ainsi que d'améliorer la communication et la compréhension mutuelle, et de développer des solutions de santé personnalisées et innovantes.

B. Evolutions technologiques

Les progrès technologiques continueront de transformer le domaine des affaires médicales. L'utilisation de l'intelligence artificielle, de l'apprentissage automatique et de l'analyse des données permettra d'améliorer la collecte, l'analyse et l'utilisation des informations médicales. Les outils numériques, tels que les applications mobiles et les plateformes en ligne, permettront de faciliter la communication et l'éducation médicale, et offriront de nouvelles possibilités pour la collecte de données en temps réel et la surveillance des cohortes de patients.

C. Accent mis d'avantage sur la génération de données probantes

Les affaires médicales devraient jouer un rôle de plus en plus important dans la génération de données probantes, en particulier dans le domaine des études post-commercialisation. Les données collectées contribueront à améliorer la compréhension des futurs enjeux et à façonner la politique de santé nationale à long terme. La complétion des études cliniques traditionnelles par des données issues de la pratique quotidienne est amenée à devenir le standard, permettant ainsi une meilleure évaluation de l'efficacité, de la sécurité et de l'impact des produits pharmaceutiques dans des conditions réelles.

D. Transition vers des modèles de soins orientés sur la « valeur ajoutée » des traitements

Les systèmes de santé évoluent vers des modèles axés sur le coût de la santé et de son incidence sur l'économie générale, mettant l'accent sur l'amélioration de l'espérance et de la qualité de vie pour les patients à un coût raisonnable. Dans ce contexte, les affaires médicales joueront un rôle clé dans la démonstration de la valeur clinique, économique et sociétale des produits pharmaceutiques. Cela impliquera une collaboration étroite avec les autorités de réglementation, les payeurs et les autres parties prenantes pour développer des preuves solides et convaincantes de la valeur des traitements.

E. Renforcement de l'éthique et de la transparence

Les attentes en matière d'éthique et de transparence dans l'industrie pharmaceutique continueront d'augmenter. Les affaires médicales devront donc s'assurer de la conformité des pratiques de l'industrie aux normes les plus élevées en matière d'intégrité, de divulgation des collaborations entre soignants et industriels et de protection des données des patients. Des initiatives telles que la publication transparente des résultats des essais cliniques et la collaboration ouverte avec les parties prenantes contribueront à renforcer la confiance dans l'industrie pharmaceutique et les affaires médicales (34).

La pandémie de COVID-19 a provoqué une véritable révolution pour les affaires médicales au sein de l'industrie pharmaceutique. Ce moment inédit a été le catalyseur d'une transformation

majeure, poussant la santé vers une ère numérique accélérée. Ce changement a mis en lumière le rôle crucial des affaires médicales, les positionnant en tant que leaders stratégiques. Leur expertise professionnelle, leur savoir scientifique et leur capacité à connecter les différents départements en font des acteurs clés dans cette nouvelle dynamique. On anticipe même une montée en puissance, faisant des affaires médicales le troisième pilier stratégique des entreprises pharmaceutiques, à côté de la R&D et des fonctions commerciales. Cette perspective émerge de la multiplication des données scientifiques et de la complexité de leur transmission entre les différentes parties prenantes. Cependant, l'ampleur de cette collaboration interne sera influencée par la fermeté des réglementations et la rapidité d'adaptation des structures (38).

Exemple de ces avancées numériques, les systèmes d'aide à la décision clinique améliorent rapidement la prise de décision en matière de soins de santé en utilisant les progrès de l'IA. Les laboratoires de recherche et les entreprises technologiques développent des approches utilisant l'IA ou les big data pour le dépistage, le diagnostic et la prédiction de la réponse aux traitements avec une précision égale ou supérieure à celle des cliniciens humains (39). Des modèles d'IA de pointe associés à des données réelles de haute qualité devraient permettre d'améliorer les modèles de pronostic et de diagnostic (40).

Ainsi, au cours des dernières années, les affaires médicales ont évolué, passant d'une fonction de soutien à une fonction de partenaire, puis à une fonction de direction stratégique. À l'avenir, les secteurs de la santé et de l'industrie pharmaceutique connaîtront d'importants changements, dont beaucoup seront dus aux avancées technologiques et à la numérisation. Les affaires médicales seront largement influencées par ces évolutions en termes de partenariats avec les principales parties prenantes, d'adoption de l'innovation et de soins de santé centrés sur le patient, et de démonstration de la valeur des nouvelles options thérapeutiques (33).

2. Différentes stratégies de commercialisation d'un produit dans l'industrie pharmaceutique

Après avoir exploré l'évolution historique de l'industrie pharmaceutique et le rôle central des affaires médicales dans cette dernière, abordons désormais les stratégies de commercialisation des produits de santé.

2.1. Développement stratégique d'un Laboratoire

Cette section détaillera les stratégies clés adoptées par les laboratoires pharmaceutiques pour renforcer leur positionnement sur le marché. Elle examinera en détail les stratégies axées sur la concentration dans des domaines thérapeutiques spécifiques, la différenciation via des produits innovants, les fusions, acquisitions et alliances, ainsi que l'importance de l'innovation technologique dans le développement stratégique de ces laboratoires.

2.1.1. Concentration sur des domaines thérapeutiques spécifiques

Au début des années 1970, les activités pharmaceutiques étaient souvent intégrées au sein de grandes industries chimiques, formant des groupes diversifiés englobant la chimie, la pharmacie et l'agrochimie. Cependant, à partir des années 1990, de nombreux laboratoires ont entrepris un processus de restructuration en se séparant de certaines de leurs activités.

Exemple marquant de cette transition, en 1993 le groupe britannique ICI a scindé ses activités entre la chimie et la pharmacie (devenue Zeneca), suivant ainsi une tendance adoptée par de nombreux concurrents. Par exemple, la fusion entre le français Rhône-Poulenc et l'allemand Hoechst a entraîné la séparation des activités chimiques (création de Rhodia) et des sciences de la vie (création d'Aventis regroupant les activités de pharmacie et d'agrochimie). De même, la création de la firme agrochimique Syngenta résulte de la cession-fusion des activités "protection des cultures et semences" de Novartis et d'AstraZeneca (née de la fusion en 1999 d'Astra et de Zeneca).

Au début des années 2000, ce processus de cession-fusion s'est poursuivi et a conduit à un recentrage des activités et à une spécialisation des laboratoires sur certaines classes thérapeutiques ou sur certaines étapes du processus de production. Les laboratoires ont

choisi de se spécialiser dans certaines aires thérapeutiques en restant sur leur domaine d'activité et/ou en se séparant de certaines entités. Cette spécialisation, plus risquée car entraînant une dépendance des revenus à un unique domaine, est aussi source de plus de profit lorsqu'elle rencontre du succès. En se concentrant sur un nombre restreint d'activités, ces laboratoires renforcent leurs connaissances dans ces secteurs et bénéficient souvent d'un monopole sur les indications thérapeutiques concernées. Leur place de leader dans leur catégorie leur donne un accès privilégié à tous les interlocuteurs, ce qui leur permet d'identifier et de satisfaire les besoins non comblés, à l'interface entre la science et le marketing. C'est ainsi le cas du laboratoire Roche qui s'est spécialisé en oncologie, ou de Novo Nordisk sur le domaine du diabète. Ces entreprises ont généré plus de 50% de leur chiffre d'affaires dans une seule aire thérapeutique. Pour Biogen Idec et Celgene, par exemple, ce pourcentage atteint 90% (41).

Le processus de spécialisation décrit précédemment s'accompagne d'un mouvement important d'externalisation par les laboratoires de certaines de leurs activités traditionnelles. Ce processus amorcé pour les activités de R&D (en particulier de développement) touche aujourd'hui toutes les étapes de fabrication, notamment celles de production et de commercialisation. La recherche et développement est composée d'activités de recherche et d'activités de développement, qui requièrent des compétences différentes. Pour faire face à la complexification de la phase de développement, les laboratoires pharmaceutiques externalisent le développement de certaines molécules qui ne font pas partie de leur cœur de compétences. Ils établissent des collaborations avec des Contract Research Organizations (CRO), des organisations offrant un éventail de services de recherche, tels que la gestion des essais cliniques, le traitement des données et la gestion des dossiers de demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM). Environ 30% des phases cliniques de I à IV étaient externalisées dans des CRO en 2005.

Les start-ups ou les laboratoires de biotechnologies, ne disposant pas des infrastructures de production ni des compétences nécessaires pour le marketing de leur produit, trouvent également un intérêt dans l'externalisation. Les Contract Manufacturing Organizations (CMO) offrent des services de développement, de production et d'emballage à ces structures, leur permettant de bénéficier de compétences complémentaires et de réduire leurs coûts de

production. Ces services sont majoritairement proposés par les « big pharma », seuls acteurs ayant les capacités financières de développer ces compétences.

Les petites structures peuvent ainsi se concentrer sur leurs activités essentielles tout en bénéficiant de l'expertise des CMO.

La phase de distribution n'a pas non plus été épargnée par le phénomène de l'externalisation des activités. Cette étape prend la forme de Contract Sales Organizations (CSO), contrats de sous-traitance offrant des services telles que la distribution auprès des grossistes ou la distribution directe (18).

La stratégie de concentration/spécialisation adoptée par certains laboratoires pharmaceutiques a entraîné des réorganisations importantes au sein de l'industrie. Ces laboratoires se spécialisent dans des aires thérapeutiques spécifiques, externalisent certaines activités et collaborent avec des partenaires stratégiques pour améliorer leur efficacité, réduire les coûts et accélérer l'innovation dans ces domaines ciblés. Cette approche leur permet de se positionner en leaders sur des marchés spécifiques et de répondre de manière plus pertinente aux besoins des patients.

2.1.2. Diversification et innovation

L'industrie pharmaceutique, avec son environnement complexe et en constante évolution, impose aux laboratoires de se montrer ingénieux et flexibles pour maintenir leur avance concurrentielle. Certains laboratoires choisissent de se diversifier afin de diminuer le risque. C'est une application de la maxime « Ne pas mettre tous ses œufs dans un même panier ». Cette section se concentrera sur la stratégie de diversification au sein des laboratoires pharmaceutiques, en examinant ses différentes facettes : sectorielle, géographique, centrée sur le client, et l'innovation.

A. Diversification sectorielle

L'un des moyens les plus courants pour les entreprises de se diversifier est d'étendre leurs activités à d'autres secteurs. Dans le contexte pharmaceutique, cela peut signifier se

diversifier en développant ou en acquérant des entreprises spécialisées dans des domaines autres que le secteur d'origine de l'entreprise.

Un exemple frappant de diversification sectorielle peut être observé chez Merck. Traditionnellement spécialisée dans le développement de vaccins et de petites molécules, Merck a réalisé un mouvement stratégique en 2011 en entrant sur le marché des produits biologiques, par le biais de l'acquisition d'Avecia Biologics et de Schering Plough. Cette décision n'était pas anodine : avec la biotechnologie qui bouleverse l'industrie pharmaceutique, l'extension de Merck à ce secteur lui a permis de renforcer sa position concurrentielle et d'étendre son portefeuille à des produits biopharmaceutiques comme les peptides et les anticorps monoclonaux (42).

B. Diversification géographique

La diversification peut également prendre la forme d'une expansion géographique. Les laboratoires pharmaceutiques, confrontés à une saturation des marchés occidentaux et à des réglementations de plus en plus strictes, ont commencé à se tourner vers les marchés émergents. En plus de l'ouverture de nouveaux marchés pour leurs produits, ces laboratoires peuvent également profiter de l'augmentation de la part de marché due à l'évolution positive de la démographie, à la croissance du pouvoir d'achat, à la prévalence croissante des maladies liées au mode de vie et à un meilleur accès aux soins.

Un exemple marquant de diversification géographique est celui de Pfizer. En effet, Pfizer a su identifier les potentialités du marché chinois, et y a encouragé la recherche scientifique. En Chine, Pfizer a pu non seulement accéder à une nouvelle clientèle, mais aussi bénéficier de coûts de main-d'œuvre plus bas et d'incitations fiscales. Cette diversification géographique lui a permis de générer de nouveaux revenus tout en atténuant les risques associés à une concentration sur un marché unique (43).

C. Diversification vers un modèle centré sur le patient

En parallèle de la diversification sectorielle et géographique, un certain nombre de laboratoires pharmaceutiques ont également adopté une approche plus centrée sur le client. Au lieu de se concentrer uniquement sur le développement de produits, ces laboratoires cherchent à répondre aux besoins des patients de manière plus globale, en leur fournissant des solutions intégrées pour leur santé et leur bien-être.

Cela peut se faire par le biais de services de conseil en santé, d'outils numériques pour le suivi et la gestion des maladies, ou de la mise en place de services de soins intégrés. Novartis en est un bon exemple : en plus de son activité principale de développement de médicaments, l'entreprise offre une série de services numériques de santé pour les patients atteints de maladies chroniques. Cette stratégie leur permet de se rapprocher de leurs patients, d'accroître la fidélité à la marque et d'ouvrir de nouvelles sources de revenus (43).

D. Innovation

L'innovation, dans le domaine pharmaceutique, revêt une dimension clé dans la stratégie de diversification. Celle-ci se distingue par une capacité à éviter la concurrence par une nouvelle approche de la valeur perçue d'un produit ou d'un modèle d'entreprise. L'innovation dans ce secteur est essentiellement tirée par une amélioration continue des produits existants et la mise en œuvre de modèles d'entreprise novateurs.

L'extension de la gamme de produits est un mécanisme important de l'innovation pharmaceutique. Selon Dubey et Dubey, cela implique une modification proactive des produits existants pour améliorer leur efficacité ou leur processus de fabrication (44). Par exemple, une meilleure formulation d'un médicament déjà commercialisé peut améliorer l'adhésion du patient grâce à une réduction de la posologie, à une nouvelle voie d'administration ou à une meilleure tolérance (moins d'effets secondaires). Un exemple illustratif est le cas d'Eli Lilly qui, suite à l'expiration du brevet de son médicament vedette Prozac® (fluoxétine) en 2001, a obtenu la protection d'un brevet pour l'utilisation combinée de l'olanzapine et de la fluoxétine (Symbyax®) pour le traitement de la dépression réfractaire. Cette approche d'association de produits est une tactique courante pour prolonger le cycle de vie des médicaments.

D'autre part, les extensions de gammes permettent également de maintenir des niveaux de prix raisonnables en dépit de la concurrence de fournisseurs de produits génériques. Un autre exemple de l'extension de la gamme est l'usage d'isomères qui peuvent améliorer l'efficacité du médicament ou simplifier son profil pharmacocinétique et pharmacodynamique. AstraZeneca a ainsi réussi à commercialiser Nexium[®], qui est l'unique (S)-énantiomère de l'oméprazole, en tant qu'extension de Prilosec[®] (oméprazole). Malgré une activité légèrement plus importante que son prédécesseur, la mise sur le marché du Nexium[®] permet principalement à AstraZeneca de maintenir son offre de médicament protégé par un brevet dans cette indication (45).

Le passage d'un médicament sur ordonnance (Rx) à un médicament en vente libre (OTC), thématique abordée plus loin dans ce travail, est une autre approche s'inscrivant dans la réflexion stratégique de diversification. Ce changement de statut peut créer de nouvelles sources de revenus à long terme en élargissant le segment de marché. Cependant, il nécessite une gestion rigoureuse des réglementations et des normes de sécurité. Le passage à l'OTC repose sur l'idée que les patients ayant eu une bonne expérience avec un médicament princeps seraient potentiellement plus fidèles à la marque. C'est une stratégie qui offre des opportunités de diversification de la base de clientèle et rend les solutions d'automédication plus accessibles et faciles d'utilisation pour les consommateurs. Pour autant, le processus de changement est très réglementé et scientifiquement rigoureux.

L'innovation est essentielle pour la diversification dans le secteur pharmaceutique. Elle offre un moyen d'éviter la concurrence directe et de se distinguer. Pour réussir, les laboratoires pharmaceutiques doivent être capables de gérer efficacement leur pool de connaissance et leurs capacités structurelles, et de naviguer avec succès dans un environnement réglementaire complexe.

L'élargissement de la gamme de produits, les réajustements de formules et la transition de médicaments sur ordonnance à ceux en vente libre sont des stratégies essentielles pour maximiser l'utilisation des connaissances et des compétences, tout en générant de nouvelles sources de revenus durables (43).

Adaptation des modèles d'entreprise : un levier stratégique pour la diversification des laboratoires pharmaceutiques

Les laboratoires pharmaceutiques ont longtemps axé leurs stratégies sur l'innovation en matière de produits pour garder une longueur d'avance sur la concurrence. Cependant, le constat est que de nombreuses entreprises n'arrivent pas à survivre à long terme malgré leurs capacités d'innovation. Le manque de résilience de ces entreprises est souvent attribuable à leur incapacité à adapter leur modèle d'entreprise à l'évolution de l'environnement.

Un modèle d'entreprise, tel que défini par Teece, est "la logique, les données et autres preuves qui soutiennent une proposition de valeur pour le client, et une structure viable de revenus et de coûts pour l'entreprise qui fournit cette valeur" (46). Autrement dit, le modèle d'entreprise est le plan stratégique qui permet à une entreprise de générer de la valeur pour ses clients tout en gagnant de l'argent.

Zott et al. ont soutenu que la visualisation d'un modèle d'entreprise peut aider une entreprise à comprendre comment elle est intégrée dans son écosystème et comment elle interagit avec lui (47). De plus, un modèle d'entreprise peut aider à identifier les lacunes logiques dans l'organisation d'une entreprise.

Au fil du temps, le modèle d'entreprise traditionnel qui a longtemps orienté l'industrie pharmaceutique se fait de moins en moins pertinent face à l'évolution du contexte technologique et des attentes sociétales. L'industrie a commencé à se détourner de la commercialisation de médicaments en masse pour des populations importantes et à se concentrer sur des thérapies personnalisées pour des groupes de patients stratifiés. La médecine personnalisée, qui vise à offrir des traitements adaptés à l'individu, promet d'améliorer l'efficacité des médicaments tout en centrant la pratique clinique sur le patient (48).

Avec la diversification croissante des stratégies et des processus d'innovation, la chaîne de valeur verticalement intégrée, qui était auparavant la norme, pourrait se transformer en un modèle d'entreprise axé sur une plateforme de services ou de produits. Par exemple, certaines entreprises pourraient se concentrer sur la production de dispositifs de diagnostic pour faciliter la compréhension des profils pharmacogénomiques des patients, tandis que d'autres pourraient se spécialiser dans la découverte et le développement préclinique de composés actifs en vue de l'octroi d'un brevet (49).

Au fur et à mesure que le paysage de la santé évolue vers la médecine personnalisée et les remboursements basés sur les résultats, il devient de plus en plus important de réfléchir à la manière de capturer de la valeur au cours des réflexions stratégiques sur le développement de l'entreprise. Ainsi, l'adaptation des modèles d'entreprise est une nécessité pour la diversification et la survie à long terme des laboratoires pharmaceutiques.

En somme, la diversification peut être une stratégie pertinente pour les laboratoires pharmaceutiques. Elle permet ainsi de naviguer dans un environnement dynamique et incertain, tout en maximisant les opportunités de croissance. Qu'elle prenne la forme d'une diversification sectorielle, géographique, centrée sur le client ou par l'innovation, chaque approche offre son propre ensemble d'avantages et de défis. Mais une chose est sûre : en cette ère d'évolution rapide et de perturbations, la capacité à diversifier est devenue un impératif stratégique pour les laboratoires pharmaceutiques.

2.1.3. Fusions, acquisitions et alliances : « Open innovation »

Dans un contexte mondial de concurrence accrue et de complexité technologique croissante, le secteur pharmaceutique a subi des changements significatifs et a réagi en adoptant des stratégies de fusion, d'acquisition et de scission. Ces initiatives ont entraîné l'émergence d'un nouveau modèle de firmes pharmaceutiques, caractérisé par une spécialisation renforcée et une plus grande ouverture. Comme déjà évoqué, les entreprises pharmaceutiques ont progressivement délaissé certaines activités complémentaires par le biais de scissions, tout en se concentrant sur des activités spécifiques à leur cœur de métier avec des opérations de fusions et acquisitions. Les déterminants de ces stratégies varient d'un secteur à l'autre, mais comprennent souvent la recherche d'économies d'échelle et d'envergure, la réduction de la concurrence, la pénétration de nouveaux marchés et l'acquisition de connaissances (50).

De plus, la taille des entreprises dans le secteur pharmaceutique revêt une importance particulière. Les grandes entreprises possèdent l'expérience et les capacités nécessaires pour mener à bien des activités complexes et/ou coûteuses telles que les essais cliniques, les négociations réglementaires ou encore le marketing, tandis que les petites entreprises de biotechnologie offrent une source d'innovation et complètent les activités de recherche et développement des grandes entreprises. Cette complémentarité des ressources et des savoir-

faire entre les petites et les grandes entreprises crée des opportunités de collaborations mutuellement bénéfiques (51).

Après avoir examiné le contexte évolutif dans lequel évoluent les entreprises pharmaceutiques, il est pertinent d'explorer le concept « d'open innovation » qui a émergé en réponse à ces changements environnementaux.

L'open innovation est un concept qui repose sur la conviction que les connaissances utiles à une entreprise se trouvent majoritairement à l'extérieur de celle-ci plutôt qu'en interne. Cette idée a émergé dès la fin des années 80, et les auteurs Cohen et Levinthal (52) ont souligné l'importance pour les organisations de recherche et développement de développer leur "capacité d'absorption", en tenant compte des deux aspects de la R&D, tournés vers l'intérieur et vers l'extérieur de l'entreprise. Ils ont suggéré que les entreprises qui ne parviennent pas à exploiter les connaissances externes en matière de recherche et développement sont confrontées à un désavantage concurrentiel important. Cependant, c'est Henry Chesbrough (53) qui a défini précisément le concept d'innovation ouverte, en expliquant qu'il s'agit de l'utilisation de flux de connaissances sortants et entrants pour stimuler à la fois l'innovation interne (développée et commercialisée par l'entreprise elle-même) et le marché des utilisations externes de l'innovation (développée et commercialisée par d'autres entreprises). Chesbrough illustre ses propos avec une citation tirée du rapport annuel du groupe pharmaceutique Merck, qui souligne l'importance de l'ouverture vers l'extérieur : *"Merck représente 1 % de la recherche biomédicale dans le monde. Afin d'avoir accès aux 99 % restants, nous devons activement nous tourner vers les universités, les instituts de recherche et d'autres entreprises dans le monde entier pour tirer profit du meilleur de la technologie et des produits. L'ensemble des connaissances dans les domaines des biotechnologies et du génome humain est trop important et trop complexe pour être manipulé par une seule entreprise."* Cette intensification de la technologie et de l'information signifie qu'aucune entreprise ne peut réussir à maîtriser seule une technologie de recherche dans son intégralité. L'innovation est désormais étroitement liée aux activités scientifiques et aux relations que les entreprises peuvent entretenir avec d'autres entreprises et avec les institutions de recherche. Dans le secteur pharmaceutique, ce concept englobe en effet une grande variété de pratiques, telles que les acquisitions de start-up, les alliances et les fusions entre grandes entreprises

pharmaceutiques, ainsi que les collaborations entre équipes de recherche. Ces approches permettent aux entreprises de bénéficier des connaissances, des compétences et des technologies novatrices pour stimuler leur propre innovation et accéder à de nouvelles opportunités de marché (10).

Les partenariats avec les start-ups constituent une adaptation stratégique originale des grandes entreprises pharmaceutiques, qui reconnaissent que l'innovation thérapeutique dépend largement de la créativité et de la souplesse des petites structures indépendantes. Afin d'accéder à de nouvelles technologies et à de nouveaux marchés, ainsi que d'augmenter leur flexibilité face à un environnement incertain, les grandes entreprises pharmaceutiques se tournent de plus en plus vers la coopération et la constitution d'alliances. Ces partenariats stratégiques entre les biotechs et les "big pharma" créent une relation symbiotique où elles agissent à la fois comme fournisseurs et acquéreurs lorsque cela est mutuellement bénéfique (Pisano 1991). Les laboratoires pharmaceutiques se heurtent à des limitations en termes d'acquisition de connaissances en interne, en raison de leur structure organisationnelle qui les rend peu réactifs aux changements. Ainsi, la concurrence évolue vers une forme de "lutttes-coopérations", où chaque entreprise doit développer un portefeuille de coalitions puissant pour intégrer les enjeux scientifiques, techniques, industriels et commerciaux des nouvelles biotechnologies (54).

Dans cette nouvelle dynamique, les entreprises pharmaceutiques gèrent les phases de développement et de commercialisation à grande échelle, tandis que les sociétés de biotechnologies apportent les résultats de leur recherche appliquée. L'achat de start-up est une pratique courante, notamment lorsque celles-ci se révèlent particulièrement productives en matière d'innovations. Certaines grandes entreprises pharmaceutiques ont établi des partenariats solides avec des start-up, leur offrant une véritable plate-forme d'innovation. Le partenariat du géant Roche avec Genentech illustre parfaitement cette dynamique. Cette association a été vitale pour Roche afin de devenir le leader mondial en oncologie. Genentech a apporté à Roche un portefeuille de produits prometteurs et a conservé une certaine autonomie dans ses activités de recherche et développement. Cette collaboration fructueuse a conduit à l'acquisition totale de Genentech par Roche en 2009, renforçant ainsi la position de Roche sur le marché pharmaceutique mondial et illustrant l'importance des partenariats avec des start-up pour accéder à de nouvelles technologies et à de nouveaux marchés (10).

La convergence stratégique des projets de recherche et développement (R&D) représente une approche novatrice au sein de l'industrie pharmaceutique. Un exemple notable est la stratégie mise en place par les groupes GlaxoSmithKline (GSK) et Pfizer. En 2009, ces deux géants pharmaceutiques ont conclu un accord visant à créer une nouvelle société axée spécifiquement sur la recherche, le développement et la commercialisation de médicaments dans le domaine de la lutte contre le VIH.

Cette nouvelle entité, résultant de la fusion des projets de R&D des deux entreprises, offre plusieurs avantages stratégiques. Tout d'abord, elle bénéficie d'une plus grande durabilité et d'une portée plus étendue en réunissant les ressources et les expertises des laboratoires GSK et Pfizer. Elle représente ainsi une part significative (19%) d'un marché en forte croissance, avec un portefeuille comprenant déjà 11 médicaments commercialisés et 17 molécules en développement (10).

L'accord entre GSK et Pfizer prévoit que la nouvelle société utilise les services de R&D des deux entreprises pour développer ses nouveaux produits.

Cette alliance stratégique présente des avantages mutuels pour les deux parties. Pour GSK, elle permet d'étendre son portefeuille de produits sur le marché de la lutte contre le VIH, ce qui était crucial pour faire face à l'expiration imminente des brevets de plusieurs de ses médicaments anti-VIH. Quant à Pfizer, cette collaboration lui a offert l'opportunité de bénéficier du réseau de distribution mondial de GSK pour son traitement Selzenti/Celsenti®. La fusion ciblée des projets de R&D dans le domaine pharmaceutique permet aux entreprises de partager les risques et les coûts liés au développement de nouveaux médicaments, tout en combinant leurs ressources et leurs compétences. Cela favorise l'innovation et renforce la compétitivité des partenaires impliqués (55).

2.1.4. Innovation technologique

L'industrie pharmaceutique est également touchée par les innovations technologiques de l'ère de l'industrie 4.0. Cette nouvelle ère industrielle englobe des technologies émergentes telles que la numérisation, le Cloud Computing, l'Internet des objets et le Big Data, qui offrent de nouveaux outils et compétences aux entreprises.

Dans le secteur pharmaceutique, ces avancées technologiques ont entraîné des changements significatifs dans le modèle de fonctionnement des entreprises (56). Le modèle traditionnel

est en train de se transformer en une entité souple et ciblée, avec une recherche axée sur des pôles d'innovation biologiques clés et une croissance des revenus provenant de médicaments spécialisés et biologiques sur les marchés émergents.

La convergence entre les technologies de l'information et la santé est un autre facteur qui va influencer le modèle économique des grandes entreprises pharmaceutiques. Le Big Data et la santé mobile transforment déjà significativement les soins de santé et les diagnostics, avec l'émergence de nouveaux acteurs perturbateurs tels qu'Apple et Google. Les médicaments associés à des diagnostics compagnons sont devenus une stratégie fructueuse pour accéder au marché, avec des entreprises telles qu'AstraZeneca, Roche, Novartis et Sanofi développant une part importante de leurs portefeuilles cliniques en collaboration avec des diagnostics compagnons. Par exemple, AstraZeneca a développé le médicament Tagrisso® pour le traitement du cancer du poumon non à petites cellules en partenariat avec un test de diagnostic compagnon permettant de détecter les mutations spécifiques du gène EGFR. De même, Roche a élaboré Herceptin, un médicament pour le cancer du sein, en tandem avec un test compagnon identifiant la surexpression du récepteur HER2. Ces exemples illustrent comment les diagnostics compagnons complètent les médicaments en personnalisant les traitements pour les patients et en assurant une meilleure efficacité des thérapies. Dans l'ère des médicaments personnalisés et de précision, cette approche devrait se renforcer avec l'intégration d'applications et de dispositifs portables qui permettront aux patients de surveiller et de gérer leurs maladies.

Parallèlement, la réalité augmentée émerge comme une technologie prometteuse pour l'industrie pharmaceutique. Elle permet de combler le fossé entre le monde réel et le monde numérique, offrant de nouvelles possibilités d'interaction et de visualisation. Le marché de la réalité augmentée devrait connaître une croissance significative, avec un taux de croissance annuel composé estimé à environ 74% entre 2018 et 2025 (57). Cette technologie trouve des applications dans divers domaines de l'industrie pharmaceutique, mais sa mise en œuvre reste un défi à relever (58).

Ainsi, les innovations technologiques de l'industrie 4.0 transforment profondément le paysage de l'industrie pharmaceutique, offrant de nouvelles possibilités en termes de recherche, de développement et d'efficacité opérationnelle. Les entreprises du secteur doivent être prêtes à adopter ces nouvelles technologies pour rester compétitives sur les marchés nationaux et mondiaux (59).

2.2. Stratégies de commercialisation basées sur le positionnement du produit

Dans l'industrie pharmaceutique, la commercialisation efficace d'un produit repose sur une stratégie de positionnement bien définie. Les entreprises doivent prendre en compte divers facteurs, tels que la concurrence, les besoins du marché, la valeur ajoutée du produit, mais également l'utilisation de la réglementation et la mise en place d'une stratégie d'extraction.

2.2.1. Positionnement face à la concurrence

L'un des aspects essentiels de la stratégie de commercialisation dans l'industrie pharmaceutique est le positionnement du produit par rapport à la concurrence. Dans un marché hautement concurrentiel, il est crucial de définir une proposition de valeur unique et distinctive pour se différencier des autres acteurs du secteur. Le positionnement face à la concurrence repose sur plusieurs éléments clés.

Tout d'abord, une analyse approfondie de la concurrence est nécessaire. Cela implique l'identification des concurrents directs et indirects, l'évaluation de leurs forces et faiblesses, ainsi que la compréhension des stratégies qu'ils adoptent sur le marché. Cette analyse permet d'identifier les forces et les lacunes des concurrents, offrant ainsi une base solide pour le positionnement du produit.

Ensuite, il est important de différencier le produit des autres offres sur le marché. Les entreprises doivent identifier les caractéristiques uniques de leur produit qui le distinguent de la concurrence. Cela peut inclure des aspects tels que l'efficacité, la sécurité, la commodité d'utilisation, les avantages thérapeutiques spécifiques, les propriétés pharmacologiques différenciées, etc. La différenciation permet de créer une proposition de valeur attrayante pour les professionnels de la santé, les patients et les autres parties prenantes.

Enfin, il est important de surveiller en permanence les actions et les stratégies des concurrents. Cela permet de s'adapter rapidement aux changements du marché, d'anticiper les évolutions de l'industrie et de rester compétitif. La veille concurrentielle peut fournir des

informations précieuses sur les nouvelles tendances, les innovations, les stratégies de prix, les promotions, les partenariats, etc.

2.2.2. Analyse des besoins du marché

L'analyse des besoins du marché joue un rôle crucial dans la stratégie de commercialisation des produits pharmaceutiques. Dans cette industrie complexe et réglementée, comprendre les attentes et les exigences des professionnels de la santé, des patients et des autres parties prenantes est essentiel pour développer des produits qui répondent aux besoins réels du marché. Cette analyse repose sur plusieurs éléments clés.

Tout d'abord, il est important de mener des études de marché approfondies pour évaluer les tendances, les préférences et les attentes des différents segments du marché. Par exemple, une entreprise pharmaceutique peut réaliser des enquêtes auprès des médecins pour comprendre leurs préférences thérapeutiques, leurs besoins non satisfaits en matière de traitements existants et leurs attentes concernant de nouveaux médicaments. De même, des études auprès des patients peuvent révéler leurs préférences en termes de voie d'administration et de commodité d'utilisation.

Ensuite, il est essentiel d'impliquer les parties prenantes clés dans le processus de développement et de commercialisation. Dans l'industrie pharmaceutique, cela peut inclure des interactions avec les médecins, les pharmaciens, les organismes de réglementation, les payeurs et les associations de patients. Par exemple, des comités consultatifs peuvent être mis en place pour recueillir les opinions et les recommandations des médecins experts dans un domaine thérapeutique particulier. Ces interactions permettent de bénéficier de leur expertise et de leurs retours d'expérience pour orienter la conception du produit, son positionnement, son prix et ses canaux de distribution.

Une autre approche consiste à évaluer les opportunités émergentes sur le marché pharmaceutique. Cela peut inclure l'identification de domaines thérapeutiques non couverts ou mal desservis, tels que les maladies rares ou négligées, où il existe un besoin médical non satisfait. Par exemple, une entreprise pharmaceutique peut se spécialiser dans le développement de médicaments pour des maladies rares, offrant ainsi une solution à un groupe de patients souvent négligés. De plus, l'évolution démographique, telle que le

vieillesse de la population, peut créer des opportunités pour des médicaments ciblant les besoins spécifiques des personnes âgées.

Parallèlement, il est essentiel de prendre en compte les contraintes réglementaires et les politiques de remboursement lors de l'analyse des besoins du marché pharmaceutique. Les réglementations et les politiques de santé publique peuvent avoir un impact significatif sur la demande, l'accessibilité et la commercialisation des produits pharmaceutiques. Par exemple, l'approbation réglementaire de nouveaux médicaments peut être un processus complexe et long, nécessitant des preuves solides de sécurité et d'efficacité. De même, les politiques de remboursement des médicaments peuvent varier d'un pays à l'autre, ce qui peut influencer l'adoption et l'accès aux produits.

En somme, l'analyse des besoins du marché dans l'industrie pharmaceutique est un processus stratégique crucial. En comprenant les attentes du marché, en impliquant les parties prenantes clés, en identifiant les opportunités émergentes et en tenant compte des contraintes réglementaires, les entreprises pharmaceutiques peuvent développer des produits qui répondent aux besoins réels du marché, améliorer les résultats cliniques et maximiser leur succès commercial.

2.2.3. Utilisation de la réglementation

Dans l'industrie pharmaceutique, la réussite à long terme d'une entreprise dépend en partie de sa capacité à réagir de manière proactive aux réglementations et aux instances de régulation. Cette capacité a un impact significatif sur l'image et la réputation de l'entreprise. Dans un contexte où les stratégies réglementaires deviennent de plus en plus transparentes et politisées, il est essentiel de tirer parti de cette transparence pour façonner l'image publique de l'entreprise et influencer ses résultats. Une stratégie réglementaire efficace permet à l'entreprise de bénéficier de davantage de profondeur et de nuance dans ses interactions avec les autorités de santé, créant ainsi un cadre plus solide pour maximiser la valeur de chaque décision prise.

Parmi les leviers d'action clés d'une stratégie réglementaire réussie, on trouve la priorisation des enjeux réglementaires. Il est crucial d'identifier les opportunités et les obstacles potentiels découlant de la réglementation afin de mettre en place des actions pertinentes en amont. Cela permet de prévoir les coûts et d'obtenir une avance stratégique par rapport aux concurrents en anticipant les changements réglementaires.

Le Target Product Profile (TPP) est un ensemble de critères spécifiques définissant les caractéristiques attendues d'un médicament ou d'un produit pharmaceutique. Cela inclut des détails sur son usage, sa posologie, son efficacité, sa sécurité et la manière dont il devrait être administré. Le TPP sert de guide tout au long du processus de développement, influençant les décisions sur les essais cliniques, l'efficacité, la sécurité et même les critères de remboursement. Une approche réglementaire avisée intègre ces paramètres pour garantir que le produit répond aux normes réglementaires, ce qui augmente ses chances d'obtenir l'approbation pour sa commercialisation.

Les plans de développement cliniques et non cliniques sont également des éléments importants d'une stratégie réglementaire efficace. Ils permettent de planifier les calendriers, de gérer les risques et les problèmes potentiels, et de recueillir les données nécessaires aux études cliniques. Ces plans aident à déterminer l'allocation du budget et à s'assurer que les exigences réglementaires sont satisfaites pour obtenir l'AMM.

De plus, la gestion des défis réglementaires repose largement sur la gouvernance réglementaire et le modèle opérationnel adoptés. En établissant un modèle d'exploitation à long terme et une gouvernance appropriée, il devient possible de réagir de manière rapide et efficace aux nouvelles problématiques et exigences réglementaires. Cette approche assure la conformité et la continuité des activités, assurant ainsi leur pérennité.

Enfin, l'autorisation de mise sur le marché individuelle de chaque produit est un objectif crucial pour les entreprises pharmaceutiques. Une stratégie réglementaire bien conçue doit s'assurer que le produit bénéficie du bon support clinique, dépasse largement toutes les exigences nécessaires à son AMM et soit prêt pour une commercialisation réussie.

Voici quelques exemples illustrant l'impact d'une stratégie réglementaire réussie :

Approbation accélérée : Une stratégie réglementaire solide peut permettre d'obtenir une approbation accélérée pour un médicament. Par exemple, la société biotechnologique Moderna a développé un vaccin à ARNm contre la COVID-19. Grâce à une stratégie réglementaire efficace et à des données cliniques convaincantes, le vaccin a obtenu une autorisation d'utilisation d'urgence de la FDA aux États-Unis en décembre 2020. Cette approbation accélérée a permis de mettre rapidement le vaccin à la disposition du public et de contribuer à la lutte contre la pandémie, sauvant ainsi de nombreuses vies et générant des revenus conséquents pour l'entreprise.

Accès au marché mondial : Une stratégie réglementaire efficace peut faciliter l'accès à un large éventail de pays. La société suisse Roche a développé le médicament Herceptin pour le traitement du cancer du sein. Grâce à une stratégie réglementaire bien exécutée, Roche a obtenu l'approbation de Herceptin dans de nombreux pays à travers le monde. Cela a permis à un grand nombre de patients atteints de cancer du sein d'accéder rapidement à ce traitement innovant et a contribué au succès commercial de Roche sur le marché mondial.

Maintien de l'exclusivité : Un exemple concret est fourni par Novartis et le Gleevec, utilisé dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Grâce à une stratégie réglementaire efficace, Novartis a réussi à prolonger l'exclusivité de Gleevec en obtenant des extensions de protection et en remportant des litiges en matière de brevets. Cette démarche a permis à Novartis de maintenir sa position concurrentielle sur le marché et de générer des revenus importants pour l'entreprise.

Ces exemples démontrent l'importance d'une stratégie réglementaire bien pensée et exécutée dans le succès des entreprises pharmaceutiques. Une approche proactive et stratégique de la réglementation peut ouvrir des opportunités, améliorer l'accès aux médicaments et contribuer à la croissance et à la rentabilité des entreprises dans l'industrie pharmaceutique.

2.2.4. Positionnement face aux génériques

Dans le domaine de la santé, le prix revêt une importance cruciale, même s'il est souvent perçu comme étant un critère de sélection peu pertinent pour les consommateurs (patients) et les décideurs (prescripteurs). Ceci s'explique en partie par le fait que les coûts sont généralement supportés par les assurances maladie, ce qui en limite la perception par les patients et les prescripteurs. Toutefois, les volumes de ventes et les potentielles baisses sont très souvent étroitement liées à l'écart de prix existant avec les génériques. Par conséquent, il est essentiel pour les détenteurs de marques de faire des hypothèses sur les prix d'arrivée des médicaments génériques afin de ne pas créer un écart trop important.

Dans cet environnement, un ajustement réactif ou rétroactif des prix facilite la pénétration du marché par les médicaments génériques. La reconquête des parts de marché perdues étant complexe, les détenteurs de marques doivent anticiper les ajustements de prix plusieurs mois avant l'expiration du brevet, en contribuant de manière proactive à leur stratégie de commercialisation. Ainsi, une compréhension approfondie du rapport qualité perçue-prix est nécessaire pour mettre en œuvre efficacement une stratégie de réduction des prix. Pour exemple, le succès extraordinaire du médicament Neurontin® (gabapentine) après l'expiration de son brevet réside dans la réduction du prix de ce dernier avant l'arrivée des génériques, les rendant ainsi qu'environ 15 % moins cher que le produit original - une différence pour laquelle les prescripteurs et consommateurs sont prêts à renoncer à l'utilisation des génériques (43).

Ainsi l'ajustement des prix est une problématique auquel les entreprises pharmaceutiques doivent faire face lorsque leurs médicaments ne sont plus protégés par un brevet et font face à la concurrence des médicaments génériques moins coûteux. Dans cette situation, les entreprises sont confrontées à des décisions cruciales : doivent-elles maintenir le prix du médicament, ce qui pourrait réduire le volume des ventes ? Doivent-elles réduire le prix pour faire face à la concurrence ? Ou encore, doivent-elles augmenter les prix pour accroître la rentabilité à court terme ? Chaque option présente ses propres avantages et inconvénients, et la décision finale doit être prise en tenant compte de plusieurs facteurs, tels que la valeur ajoutée du médicament, la perception des patients et des professionnels de la santé, les contraintes budgétaires et les réglementations en vigueur. Ci-dessous, nous explorerons les différentes stratégies d'ajustement des prix utilisées par les entreprises pharmaceutiques

pour faire face à l'arrivée de génériques sur le marché, ainsi que les implications et les considérations associées à ces choix.

Pour faire face à l'arrivée de médicaments génériques sur le marché, la solution qui semble la plus évidente pour les titulaires de brevet est la diminution des prix. Lorsqu'une entreprise pharmaceutique dispose d'une image de marque forte, la réduction des prix peut être une stratégie efficace. En abaissant les prix, l'entreprise cherche à dissuader les génériques moins chers d'entrer sur le marché en maintenant sa position concurrentielle.

Il est cependant important de noter que cette réduction peut déclencher une guerre des prix susceptible de réduire les bénéfices de l'entreprise. Par conséquent, une approche alternative consiste à adopter une stratégie de "groupage" des produits. Cette stratégie implique d'accorder des remises importantes sur le médicament de marque lorsqu'il lui reste quelques années de brevet, afin de garantir son inclusion sur le catalogue des grossistes-répartiteurs et autres structures d'achat. Cette pratique vise à fidéliser les patients et les médecins, qui sont plus enclins à prescrire et à utiliser le médicament de marque, même en présence de génériques moins chers.

De plus, des remises plus importantes peuvent être proposées ultérieurement si d'autres médicaments commercialisés par l'entreprise sont également inscrits sur la liste des médicaments remboursables. Cette stratégie permet de créer des synergies entre les différents produits de l'entreprise et d'améliorer la rentabilité globale (60).

A l'inverse, les laboratoires peuvent opter pour un ajustement des prix à la hausse à l'approche de l'arrivée des génériques. Cette stratégie repose sur la fixation de prix plus élevés pour maximiser les profits à court terme. Cependant, il est important de noter que cette approche nécessite une acceptation par les autorités de santé.

Des études, telles que celle menée par Ching (61), ont confirmé que les entreprises ayant une vision à court terme peuvent être enclines à augmenter les prix afin de tirer le maximum de profits avant que l'incitation à acheter le médicament de marque ne diminue. Cette incitation

tend à s'estomper progressivement au fil du temps, car les patients et les professionnels de la santé acquièrent une meilleure compréhension de la qualité et de l'efficacité des médicaments génériques.

Toutefois, il convient de souligner que cette stratégie n'a qu'un effet marginal et temporaire. À terme, les revenus du médicament princeps connaissent une baisse inévitable, même avec des prix plus élevés. Les patients et les professionnels de la santé chercheront des alternatives moins coûteuses, et les génériques deviendront souvent la norme. Par conséquent, les entreprises doivent reconnaître que l'augmentation des prix est une solution à court terme qui ne peut retarder que temporairement la baisse des ventes.

Aussi, il est essentiel de prendre en compte les coûts associés à cette stratégie. L'augmentation des prix peut entraîner des coûts de marketing et de promotion plus élevés, afin de justifier la hausse du prix par la valeur ajoutée du médicament de marque. Cependant, à mesure que les ventes diminuent et que la demande se détourne vers les génériques, ces coûts supplémentaires peuvent devenir de plus en plus difficilement compréhensibles. À un certain point, les coûts croissants des mesures de marketing ne seront plus compensés par les revenus supplémentaires générés par la campagne promotionnelle à long terme.

Bien que l'augmentation des prix puisse être considérée comme une stratégie initiale pour maintenir la rentabilité face à la concurrence des médicaments génériques, elle ne constitue pas une solution durable. Les entreprises doivent prendre en compte les tendances du marché, l'évolution des préférences des patients et les contraintes réglementaires lorsqu'elles évaluent l'opportunité d'augmenter les prix. Une approche plus holistique qui comprend des ajustements de prix, ainsi que d'autres stratégies de positionnement du produit et de gestion de la concurrence, peuvent être nécessaires pour naviguer efficacement dans ce paysage concurrentiel en évolution.

Lorsqu'une entreprise est confrontée à l'arrivée des médicaments génériques, une troisième option stratégique consiste à adopter une approche d'inaction délibérée.

Dans ce scénario, le détenteur du brevet peut prendre la décision de réduire ses dépenses marketing et de diminuer les ressources consacrées à la force de vente interne et externe

dédiées à ce médicament. L'objectif principal est de permettre au produit de disparaître progressivement avec la perte de son exclusivité commerciale, sans engager de ressources dans une lutte contre les concurrents génériques, étant donné les perspectives de succès limitées.

Dans cette situation, l'entreprise reconnaît que le produit peut encore générer un certain chiffre d'affaires grâce à des "prescripteurs fidèles" qui continuent de prescrire le médicament sans se tourner vers des alternatives moins chères. Cependant, l'entreprise ne cherche pas à maintenir une forte présence marketing dans cette indication et accepte qu'à terme, elle sera confrontée à une baisse substantielle de ses ventes.

Cette approche d'inaction peut sembler contre-intuitive, mais elle peut être justifiée dans plusieurs circonstances. Lorsque les perspectives de compétition avec les médicaments génériques sont faibles et/ou que les ressources nécessaires pour maintenir une forte présence sur le marché sont considérables, l'entreprise peut prendre la décision stratégique de se retirer progressivement. Cela permet de réaffecter les ressources vers d'autres domaines thérapeutiques plus prometteurs ou de se concentrer sur le développement de nouveaux produits.

Il est cependant important de noter que cette stratégie comporte également des risques. L'entreprise doit évaluer attentivement les conséquences financières et l'impact sur son image de marque, notamment en termes de perception par les professionnels de la santé et les patients fidèles au médicament. L'entreprise doit aussi être prête à faire face à une baisse significative des revenus à mesure que le produit perd de son exclusivité et que les génériques deviennent plus largement disponibles sur le marché.

2.3. Stratégies de commercialisation basées sur la communication et la promotion

Avec l'évolution de l'industrie pharmaceutique de nouvelles stratégies commerciales ont émergé pour cibler les praticiens mais également le patient. Ces stratégies se manifestent principalement à travers trois axes clés. D'une part, les entreprises pharmaceutiques ont recours à de nombreux repositionnements de leurs produits, connus sous le nom de "switch". D'autre part, elles ont considérablement renforcé leurs actions en matière d'information, de

formation et de publicité. Enfin, elles ont développé des stratégies de marques, telles que les "marques ombrelles". Ces approches stratégiques témoignent de l'adaptation des entreprises aux exigences changeantes du marché pharmaceutique et de leur volonté de maximiser leur impact commercial.

2.3.1. Les politiques de switch « Rx-to-OTC »

Le repositionnement des produits pharmaceutiques à travers les politiques de switch « Rx-to-OTC » est une stratégie dynamique qui consiste à transférer volontairement le statut d'une molécule nécessitant une prescription médicale obligatoire (Rx) à celui d'une molécule à prescription facultative (OTC). Cette approche est limitée à certains médicaments qui peuvent être utilisés en toute sécurité sans la supervision d'un professionnel de la santé. Elle offre cependant de nombreux avantages pour les entreprises pharmaceutiques. Tout d'abord, elle permet de prolonger le cycle de vie du produit, offrant ainsi de nouvelles opportunités de revenus. Cependant, pour assurer le succès du switch, des décisions stratégiques doivent être prises en matière de prix, en tenant compte du marché dans lequel le produit entre. Contrairement au marché des médicaments princeps, le marché des médicaments OTC n'est pas entièrement régulé et le coût du produit est supporté par les patients eux-mêmes.

Le repositionnement d'un médicament par le biais d'un switch constitue également une réponse efficace à la concurrence accrue à laquelle une molécule est confrontée à l'expiration de son brevet. Pour capitaliser au mieux sur les avantages de la protection du brevet, il est essentiel de choisir le bon moment pour lancer le switch, généralement un an avant l'expiration du brevet du médicament sur ordonnance.

Deux critères jouent un rôle essentiel dans le succès des politiques de switch : la différenciation du produit par rapport aux médicaments existants et le timing du switch. Lorsqu'il n'est pas possible de modifier facilement la composition du médicament, des éléments de diversification tels que le dosage, les excipients ajoutés, les formes de dosage ou de nouvelles indications possibles sont des facteurs clés pour assurer le succès du projet.

Les organismes de régulation encouragent le passage d'un médicament princeps au statut d'OTC, en réponse aux évolutions du comportement des patients-consommateurs. Ces politiques s'alignent sur les attentes des consommateurs qui recherchent un accès facile et

abordable à des produits efficaces, tout en étant de plus en plus informés sur les médicaments afin de prendre des décisions éclairées (18). Cependant, il est important de souligner que ces politiques comportent également des risques, tant pour les entreprises que pour les patients. Les entreprises pharmaceutiques peuvent faire face à des baisses significatives de revenus, car le switch est souvent associé à une diminution des ventes et/ou des prix. Quant aux consommateurs, ils doivent être conscients des risques liés à l'automédication, tels que des erreurs d'autodiagnostic, une mauvaise posologie ou des interactions médicamenteuses (41).

2.3.2. Information, formation et publicité

Dans un contexte de concurrence accrue et de réduction du cycle de vie des produits pharmaceutiques sur le marché, les stratégies de communication et de promotion des entreprises du secteur ont subi des ajustements importants. Le lancement rapide d'un nouveau médicament conditionne désormais son succès, impliquant ainsi des études de marché approfondies, une analyse concurrentielle précise et des campagnes promotionnelles percutantes.

Initialement centrées sur l'information destinée aux prescripteurs, les stratégies de communication de ces entreprises ont progressivement évolué pour englober un public beaucoup plus large. Les dépenses promotionnelles des sociétés pharmaceutiques, traditionnellement concentrées autour de 15 à 20 % de leur chiffre d'affaires, ont connu une croissance constante au fil du temps. En France, ces dépenses ont augmenté de manière significative, estimée à 48 % entre 1999 et 2005. Les visites médicales promotionnelles ont représenté la part prédominante de ces investissements, atteignant jusqu'à 60 % aux États-Unis et 68 % en Europe.

Les évolutions réglementaires, notamment la mise en place de la loi anti-cadeaux en 1993, ont profondément remodelé la profession de visiteur médical. Les contraintes environnementales et les restrictions réglementaires ont contraint les entreprises pharmaceutiques à explorer des alternatives aux visites médicales traditionnelles, à la fois moins coûteuses et plus efficaces. Cela s'est manifesté par une réduction du nombre de visiteurs médicaux dans plusieurs pays, accompagnée de l'adoption d'outils plus ciblés tels

que le ciblage précis des médecins, les visites téléphoniques, les consultations en ligne et les vidéoconférences.

Dans les stratégies de communication des laboratoires, les MSL ont gagné en importance en raison de leur capacité à établir des relations de confiance avec les professionnels de la santé. Ils sont souvent considérés comme des ressources clés pour les médecins et autres professionnels de la santé, car ils peuvent fournir des informations médicales objectives et fiables. En intégrant les MSL dans leurs stratégies de communication, les laboratoires pharmaceutiques cherchent à renforcer leur crédibilité scientifique, à établir des relations à long terme avec les professionnels de la santé et à promouvoir une utilisation appropriée de leurs produits. Les MSL apportent une expertise médicale approfondie et une communication basée sur des preuves scientifiques, contribuant ainsi à une meilleure compréhension des produits pharmaceutiques et à une utilisation plus sûre et plus efficace de ces derniers.

En parallèle, les sociétés multiplient les initiatives visant à accroître la visibilité de leurs produits auprès des médecins. Cela se traduit par des actions telles que le financement et la participation aux revues médicales, la création ou l'implication dans des plateformes d'information médicale destinées aux praticiens, le développement de stratégies de marketing relationnel avec les leaders d'opinion, les assurances (tant publiques que privées) ainsi qu'avec les institutions publiques. Ces nouveaux canaux de diffusion et de communication ont permis de redorer l'image de l'industrie pharmaceutique auprès des professionnels de santé et du grand public.

La croissance des médicaments en vente libre (OTC) et le pouvoir accru des patients dans leurs décisions de traitement ont incité les entreprises à élargir leurs activités de promotion en ciblant directement les patients. Les dépenses en publicité directe aux consommateurs (DTCA) ont considérablement augmenté, triplant entre 1997 et 2005 (62). Les entreprises ont développé des stratégies marketing axées sur la publicité et la diffusion d'informations auprès des patients. Cela inclut des campagnes de promotion et de publicité, sous réserve des restrictions réglementaires, ainsi que la diffusion d'informations visant à fidéliser les consommateurs à travers divers canaux tels que les sites Internet, les hotlines et la participation à des associations de patients.

Ces diverses stratégies de communication et de promotion, déployées de manière plus efficiente et économique, cherchent à légitimer le message en diversifiant les sources d'information pour s'adapter aux évolutions des comportements des patients.

2.3.3. L'utilisation croissante des stratégies de marque

L'utilisation croissante des stratégies de marque est devenue une option privilégiée par les laboratoires pharmaceutiques pour maintenir leur part de marché face à l'expiration des brevets ou à l'arrivée de génériques. Une marque forte et bien établie permet aux entreprises de créer une fidélité à long terme chez les patients et les prescripteurs, ce qui rend plus difficile l'entrée de concurrents génériques.

Les laboratoires investissent dans la promotion de leur marque, en réalisant des campagnes de haut niveau et en mettant en place des initiatives de recherche pour maintenir la visibilité et renforcer la confiance des consommateurs. Cette stratégie de maximisation de la fidélité à la marque vise à créer une perception positive de la qualité, de l'efficacité et de la sécurité des produits.

Une approche globale et normalisée est souvent préférée pour les campagnes de marketing, permettant de construire une identité de marque mondiale forte. Cela réduit les coûts de développement de la marque, assure la cohérence des messages et offre un meilleur contrôle (60).

Les marques ombrelles, également connues sous le nom de marques globales, sont une stratégie de marketing utilisée par les laboratoires pharmaceutiques pour regrouper plusieurs produits sous une même marque générique, tout en leur attribuant des allégations spécifiques. Cela permet de capitaliser sur la notoriété et la réputation de la marque principale, tout en offrant une identité distinctive à chaque produit.

L'idée derrière les marques ombrelles est de créer une association positive entre la marque principale et les produits dérivés, afin de tirer parti de la confiance et de la familiarité que les consommateurs ont déjà développé envers la marque. En utilisant une marque établie, les

laboratoires pharmaceutiques espèrent transférer cette confiance aux nouveaux produits, leur donnant ainsi un avantage concurrentiel sur le marché.

Les marques ombrelles sont souvent utilisées lorsque les produits appartiennent à des classes thérapeutiques similaires ou sont destinés à traiter des conditions connexes. Par exemple, Aventis utilise son produit phare, le Doliprane[®], pour développer de nouveaux produits tels que le Dolirhume[®] ou le Dolitabs[®].

Cette stratégie offre plusieurs avantages aux laboratoires pharmaceutiques. Tout d'abord, elle permet de réaliser des économies d'échelle en utilisant une seule marque et une seule campagne publicitaire pour promouvoir plusieurs produits. Cela réduit les coûts de marketing et de communication, tout en renforçant la reconnaissance de la marque.

De plus, les marques ombrelles permettent de créer une cohérence et une unité au sein de la gamme de produits d'une entreprise. Les consommateurs peuvent associer rapidement les nouveaux produits à la marque principale, ce qui facilite leur prise de décision et renforce la loyauté envers la marque.

Les stratégies de marque se sont avérées efficaces dans des contextes tels que les remboursements de médicaments, où certains produits leaders ont mieux résisté à la perte de volume des ventes grâce à leur reconnaissance par les consommateurs et à leurs politiques de prix adaptées. Ainsi, l'utilisation de l'image de marque dans l'industrie pharmaceutique est devenue une stratégie incontournable pour maintenir la compétitivité et la fidélité des patients et des prescripteurs. Une marque forte et bien positionnée peut offrir un avantage concurrentiel crucial dans un marché en évolution rapide (18).

3. L'exemple du Laboratoire Aguettant

Dans la prochaine section, nous approfondirons notre compréhension en explorant un exemple concret illustrant de manière plus détaillée le rôle prépondérant joué par les affaires médicales d'un laboratoire pharmaceutique dans la mise sur le marché d'un tout nouveau médicament analgésique.

3.1 Revue des activités historiques du Laboratoire

3.1.1. Présentation d'Aguettant

Le Laboratoire Aguettant est un laboratoire pharmaceutique français indépendant, spécialisé dans les produits injectables.

Son histoire débute en 1880, lorsque Louis Joseph Aguettant et Bruno Tavernier créent la société "Tavernier et Aguettant", spécialisée dans la vente de produits chimiques industriels et pharmaceutiques. En 1903, Noel Aguettant, fils de Louis-Joseph Aguettant, prend la direction de l'entreprise et fonde la société "Laboratoire N. Aguettant". En 1942, Georges Aguettant crée la société "Laboratoire Aguettant", marquant le début d'une activité industrielle dans le domaine des produits injectables. C'est à cette époque que le laboratoire introduit l'innovation de l'ampoule crochet au pied de chaque lit d'hôpital, permettant l'administration sûre et pratique des médicaments par voie parentérale.

Au fil des années, le laboratoire Aguettant a continué à se développer et à innover. Dans les années 1960, le laboratoire développe et fabrique le premier concentré pour dialyse à obtenir une autorisation de mise sur le marché en France. Dans les années 1970, Aguettant devient la première entreprise pharmaceutique en Europe à être équipée d'un stérilisateur en continu. Dans les années 1980, le laboratoire lance une gamme d'ampoules de solutions injectables en plastique polyéthylène, connue sous le nom de gamme "versol", pour le rinçage et les soins des plaies.

En 1985, Ariel Aguettant, fils de Georges, prend la tête de l'entreprise. Aguettant poursuit son expansion en construisant un deuxième site de production à Champagne en Ardèche en 1988, dédié aux produits conditionnés exclusivement dans des contenants en plastique.

Le laboratoire parvient à obtenir les autorisations requises pour commercialiser des produits innovants, notamment l'apomorphine injectable destinée au traitement de la maladie de Parkinson et la mini pompe chronoprogrammable "Mélodie", utilisée pour surveiller les patients sous chimiothérapie ou antibiothérapie.

Le laboratoire continue d'innover et de se développer, construisant une plateforme de distribution à Saint-Fons en 2007 et un nouveau siège social à Lyon en 2016. Aguettant

s'engage dans des partenariats stratégiques, notamment en prenant une participation majoritaire dans le capital de la société PX'Therapeutics en 2012, spécialisée dans la bioproduction à façon.

Aujourd'hui, le laboratoire emploie 545 personnes en France et est encore majoritairement contrôlé par la famille Aguetant. Il détient de nombreuses autorisations de mise sur le marché, plus de 660, et marquages CE, couvrant quatre domaines thérapeutiques majeurs :

- Médicaments d'urgence (dont Anesthésie-Réanimation, Algologie, Infectiologie)
- Neurologie (traitement de la maladie de Parkinson)
- Nutrition parentérale (Oligo-éléments, Vitamines, Electrolytes)
- Solutions (irrigation pour urologie, rinçage et injection)

La mission d'Aguettant est d'améliorer la prise en charge et le bien-être des patients en fournissant des médicaments injectables innovants répondant aux normes de sécurité les plus strictes. Le laboratoire entretient une relation privilégiée avec les professionnels de santé et s'engage dans l'innovation continue pour sécuriser les pratiques médicales et le bien-être des patients. Aguetant est un leader sur le marché français dans plusieurs domaines, notamment les solutions injectables en anesthésie-réanimation, l'irrigation en urologie et les perfusions de petit volume (63,64).

3.1.2. Les différents sites

Aguettant est présent en France avec différents sites stratégiquement situés en région Auvergne-Rhône-Alpes. Ces sites comprennent deux installations de fabrication, une plateforme logistique et le siège social de l'entreprise.

Le siège du laboratoire est situé à Lyon, dans le Biodistrict Lyon-Gerland. C'est un site multifonctionnel qui abrite les fonctions clés de l'entreprise, y compris la production, la recherche et développement, le département marketing, les affaires médicales ainsi que le laboratoire de contrôle qualité. Le site de Lyon compte cinq lignes de production qui couvrent divers types de médicaments, tels que les seringues préremplies, les flacons injectables en verre, les ampoules injectables en verre, et les stylos pour injection. De plus, le laboratoire de

contrôle qualité assure la vérification rigoureuse des produits à travers des activités de contrôle physico-chimique, microbiologique et fonctionnel. Le siège de Lyon est équipé de moyens de production modernes et d'équipements de recherche et développement de pointe, permettant ainsi de mener des activités de développement de produits, analytiques et d'emballage.

Le deuxième site d'Aguettant est situé à Champagne. Cette usine se consacre exclusivement à la fabrication de produits pharmaceutiques conditionnés dans des contenants en plastique moulés directement avant remplissage. Elle utilise la technologie de soufflage-remplissage-scéllage (blow-fill-seal) pour produire des ampoules injectables en polypropylène, des solutions pour lavage et irrigation sous forme de flacons en polypropylène, des solutions pour rinçage en bidons de polyéthylène haute densité, ainsi que des poches de solution perfusion et d'irrigation en PVC. L'usine de Champagne bénéficie d'équipements modernes et d'une technologie de pointe, permettant de fabriquer des produits de différentes tailles, allant de 5 ml à 10 litres.

Enfin, Aguettant dispose d'une plateforme de distribution située à Saint-Fons. Cette plateforme, d'une superficie de plus de 11 000 m², est entièrement dédiée à la préparation des commandes et à leur expédition vers les clients à travers le monde. Les activités qui s'y déroulent comprennent la gestion des commandes, la réception des matières premières et des articles de conditionnement, le prélèvement des produits, le contrôle des articles de conditionnement, le stockage, la gestion des échantillons et la préparation des expéditions. La plateforme de Saint-Fons traite un volume considérable de marchandises, avec environ 12500 palettes et 500 livraisons par jour. Elle gère également près de 800 références en préparation sur palettes, garantissant ainsi une distribution efficace et fiable des produits.

Aguettant dispose de sites de fabrication et d'une plateforme logistique stratégiquement localisés en France. Ces sites offrent des capacités de production avancées, des contrôles de qualité rigoureux et des infrastructures logistiques performantes, permettant ainsi à l'entreprise de répondre aux besoins croissants du marché pharmaceutique et de garantir la disponibilité des produits pour les professionnels de la santé et les patients (65).

3.1.3. Portefeuille de produits

Le laboratoire commercialise un large éventail de médicaments regroupés essentiellement au sein de quatre aires thérapeutiques qui sont : l'urgence, la réanimation, la neurologie et la nutrition parentérale.

Ci-dessous une liste non-exhaustive des médicaments commercialisés par Aguettant :

- Acide Tranexamique
- Adrénaline
- Apokinin® (Apomorphine)
- Arganova® (Argatroban monohydraté)
- Atropine
- Baclofène
- Bicalan® (Bicarbonate de sodium 1,4 %)
- Blue marker Aguettant® (bleu de méthylène)
- Bupivacaïne
- Carbétocine
- Céfépime Noridem
- Céfotaxime Noridem
- Chlorure de potassium
- Chlorure de sodium
- Daptomycine Noridem
- Dropéridol
- Dzuveo®® (Citrates de sufentanil)
- Eau pour Préparation Injectable (PPI)
- Ephédrine
- Gluconate de calcium
- Glucose
- Glycocolle
- Junimin® (gluconate de zinc, gluconate de cuivre, gluconate de manganèse, iodure de potassium, sélénite de sodium)
- Kétamine
- Lidocaïne
- Lidocaïne-adrénaline
- Lidocaïne-prilocaine
- Méropénem Bradex
- Métronidazole Noridem
- Miniversol eau
- Miniversol NaCl 0,9%
- Morphine
- Naloxone
- Nicardipine
- Noradrénaline
- Nutryelt® (Gluconate de zinc, Gluconate de cuivre, Gluconate de manganèse, Fluorure de sodium, Iodure de potassium, Selenite de sodium, Molybdate de sodium, Chlorure chromique, Gluconate ferreux)
- Phényléphrine
- Phocytan® (Glucose-1-Phosphate disodique tétrahydraté)
- Rocunorium Noridem
- Ropivacaïne Noridem
- Ryligency® (Chlorhydrate de lidocaïne)
- Selenium
- Sulfate de magnésium
- Suxaméthonium
- Valproate de sodium
- Versol® (eau stérile)
- Versol-NaCl® (Solution de Chlorure de Sodium 0,9%)
- Vesirig® (Chlorure de Sodium 0,9%)
- Vitamine PP
- Zinc

3.1.4. Activités de recherche et développement

La recherche et le développement occupent une place centrale au sein du Laboratoire Aguetant. Fort de son expertise en médicaments essentiels injectables et de son héritage d'innovation, le laboratoire accorde une grande importance au développement de nouveaux produits pour répondre aux besoins des patients et des professionnels de la santé.

Le processus de recherche et développement d'Aguettant est rigoureux et se décompose en plusieurs phases et activités. Tout d'abord, l'innovation et l'évaluation des idées constituent le point de départ, où de nouvelles pistes thérapeutiques sont explorées et évaluées. Ensuite, le développement pharmaceutique, la formulation et le développement des procédés de fabrication sont réalisés en interne afin de garantir l'efficacité, la qualité et la sécurité des médicaments.

Une équipe dédiée à la recherche et développement, composée de 35 salariés, travaille en étroite collaboration pour mener à bien ces activités. Leur expertise et leur engagement contribuent à l'innovation constante au sein du laboratoire.

En termes d'innovation, Aguetant détient actuellement 30 brevets actifs et a 23 brevets en cours d'examen, témoignant de son engagement continu dans la recherche et le développement de nouvelles technologies et de nouveaux médicaments.

Aguettant investit ainsi une part significative de son chiffre d'affaires dans la recherche et le développement, allouant environ 5% de ses revenus à ces activités. Cette volonté d'investissement témoigne de l'engagement d'Aguettant à rester à la pointe de l'innovation et à répondre aux besoins thérapeutiques émergents.

Cet industriel du médicament accorde également une attention particulière au développement des systèmes d'administration associés, qui permettent une administration optimale des produits. Des recherches approfondies sont menées pour concevoir des

dispositifs innovants qui facilitent l'administration et améliorent l'observance thérapeutique. En effet, en tant que laboratoire spécialisé dans les médicaments injectables, Aguettant met également l'accent sur le développement de seringues préremplies, une forme de présentation innovante qui offre de nombreux avantages tant pour les professionnels de santé que pour les patients. Les seringues préremplies sont des dispositifs qui contiennent la dose exacte de médicament prête à être administrée, éliminant ainsi la nécessité de préparation manuelle et réduisant les risques d'erreurs de dosage. En situation d'urgence, ces seringues permettent également de diminuer grandement les erreurs de manipulation et garantissent une qualité et une sécurité optimale pour les soignants.

Ces seringues sont conçues pour répondre aux exigences spécifiques de chaque médicament et sont adaptées à différents domaines thérapeutiques, tels que l'anesthésie-réanimation, la neurologie et d'autres spécialités médicales.

Outre leur aspect pratique, les seringues préremplies contribuent à une meilleure gestion des médicaments et à une optimisation des processus de soins. Elles permettent d'éviter les étapes de préparation et de reconstitution des injections et diminuent ainsi le temps nécessaire à ces étapes. Aussi, ce dispositif permet de réduire les consommations de principe actif par la mise à disposition d'une solution prête à l'emploi contenant des doses adaptées à la pratique. De plus, elles facilitent la traçabilité des médicaments, offrant une documentation claire et complète des doses administrées.

La recherche et le développement sont ainsi des piliers essentiels de l'activité d'Aguettant. Grâce à son expertise, à ses investissements et à sa détermination à innover, le laboratoire continue de concevoir et de développer de nouveaux médicaments qui améliorent la prise en charge des patients et répondent aux besoins des professionnels de la santé (66).

3.1.5. Engagements sociétaux et environnementaux

Le laboratoire Aguettant est un acteur de la santé qui se soucie de son environnement et des enjeux sociétaux actuels. Fort de plus d'un siècle d'engagement et d'expertise, Aguettant met en place une politique active de responsabilité sociétale des entreprises (RSE), essentielle à

ses valeurs, afin de concilier la croissance de l'entreprise avec la réduction de son impact sur l'environnement.

Les activités et l'approche stratégique d'Aguettant s'alignent sur les objectifs de développement durable définis par l'ONU (l'Organisation des Nations Unies) et s'articulent autour de trois axes majeurs : les Hommes, l'Énergie et les Produits.

Dans le domaine de la protection des ressources en eau et des effluents, Aguettant s'est fixé l'objectif de réduire sa consommation d'eau de 40% depuis 2014 grâce à l'adoption d'une technologie de refroidissement à air.

Pour favoriser des achats et des consommations durables, Aguettant a investi dans une nouvelle extrudeuse pour les bidons de 5L et 10L, permettant de réduire le poids moyen des bidons de 17% et de diminuer la consommation de matières premières plastiques de 40 tonnes par an.

Dans sa volonté de bâtiments et de territoires durables, Aguettant a procédé au remplacement de toutes les ampoules à iodure par des ampoules LED, ce qui s'est traduit par une économie d'énergie de 37 000 Watts par heure de fonctionnement. De plus, les vitrages de protection UV ont été remplacés par des puits de lumière, contribuant ainsi à la diminution de la température globale du bâtiment.

Aguettant accorde également une importance particulière à une gouvernance orientée vers une croissance durable en véhiculant durablement ses valeurs auprès de ses collaborateurs grâce à une communication interne active. L'entreprise est fière de reconnaître 6,52% de ses salariés par le dispositif RQTH (reconnaissance de la qualité du travailleur handicapé) sur tous ses sites. De plus, un accord d'entreprise a été signé afin de garantir l'égalité professionnelle entre hommes et femmes.

En ce qui concerne la restauration, Aguettant gère son propre restaurant d'entreprise en partenariat avec la société API. Des actions simples mais efficaces ont été mises en place, telles que le tri sélectif, la réduction des biodéchets grâce à l'utilisation d'un déshydrateur et la

valorisation des biodéchets par leur retour au sol, contribuant ainsi à la réduction des déchets alimentaires.

En s'engageant dans l'opération collective "Pack e-Engagé RSE" développée par l'AFNOR, le Laboratoire Aguettant démontre son implication dans une démarche RSE. L'obtention du label e-Engagé RSE le 7 janvier 2019 témoigne de la volonté d'Aguettant d'améliorer en continu le développement durable de ses activités. Ce label évalue le niveau de maturité de la démarche RSE de l'entreprise, l'aide à valoriser ses bonnes pratiques et oriente ses axes de progrès.

3.2. Douleur et stratégies thérapeutiques existantes

3.2.1. Définition

Comprendre, prévenir, guérir la maladie mais aussi comprendre, prévenir et soulager la douleur sont les deux fondements de la médecine. En effet, la douleur représente plus de 90 % des causes de consultations. Ce symptôme subjectif, complexe et multidimensionnel est cependant difficile à définir (67).

La douleur est une expérience complexe et multifacette qui englobe à la fois des aspects sensoriels, émotionnels et cognitifs. Selon l'Association Internationale pour l'Étude de la Douleur (IASP), la douleur est définie comme une « expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion ».

Cette définition souligne la nature subjective de la douleur, définie par l'expérience perceptive individuelle de la personne qui la ressent. En d'autres termes, la douleur est une expérience vécue et ressentie individuellement.

La douleur remplit une fonction de protection de l'organisme en tant que système d'alarme. Son objectif principal est d'alerter l'individu d'un potentiel danger ou d'une atteinte tissulaire. Lorsqu'une lésion ou une menace de lésion est détectée par les récepteurs sensoriels, des signaux de douleur sont transmis au cerveau, ce qui déclenche une réponse de vigilance et de

protection. Par exemple, si vous touchez accidentellement une surface chaude, la douleur vous incite à retirer rapidement votre main pour éviter une brûlure.

La douleur est un phénomène multidimensionnel. Elle comprend plusieurs composantes qui interagissent entre elles pour former l'expérience globale de la douleur. Ces composantes comprennent la composante sensori-discriminative, la composante affective-émotionnelle et la composante cognitive-comportementale.

La composante sensori-discriminative de la douleur concerne les aspects physiologiques de la sensation douloureuse, tels que la qualité, l'intensité, la localisation et la durée de la douleur. Elle permet à l'individu de reconnaître et de décrire les caractéristiques de la douleur.

La composante affective-émotionnelle est liée aux aspects émotionnels de la douleur, tels que le caractère désagréable, pénible ou insupportable de la douleur. Elle englobe également les répercussions émotionnelles associées à la douleur, telles que l'anxiété, la peur, la frustration ou la dépression. Cette composante contribue à la dimension subjective de la douleur et à la variabilité individuelle dans la manière de ressentir et de réagir à la douleur.

La composante cognitive-comportementale de la douleur concerne les processus mentaux et les comportements liés à la douleur. Sur le plan cognitif, il s'agit de l'interprétation de la douleur, des stratégies d'adaptation mentale et des expériences antérieures qui influencent la perception de la douleur. Sur le plan comportemental, il s'agit des manifestations observables de la douleur, telles que les grimaces, les gémissements, les modifications de posture ou les évitements de certaines activités.

Il est important de souligner que la perception de la douleur est une expérience personnelle et intime. Elle est construite par l'individu à partir de la conjonction de différentes dimensions, notamment neurologiques, psychologiques, culturelles et environnementales.

La douleur ne peut être objectivée que par les éléments que le patient est capable d'exprimer volontairement ou de façon inconsciente. En conséquence, la douleur est une expérience totalement subjective.

La douleur peut être classifiée en deux catégories principales : la douleur aiguë et la douleur chronique.

La douleur aiguë, est souvent le résultat direct d'une lésion ou d'un traumatisme tissulaire, comme une coupure, une brûlure ou une fracture osseuse. D'installation récente, elle est utile car elle permet au médecin d'établir son diagnostic : elle est la plupart du temps d'origine traumatique, mécanique et/ou inflammatoire, et met en jeu essentiellement une composante émotionnelle réactionnelle. Elle a un début clair et est souvent accompagnée de signes physiologiques tels que l'augmentation de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle et de la transpiration. La douleur aiguë a un rôle protecteur, elle signale un problème dans l'organisme qui nécessite une attention immédiate. Généralement, une fois que la cause sous-jacente de la douleur aiguë est traitée, la douleur elle-même se résout. La douleur aiguë peut également se manifester pendant une courte période après une intervention chirurgicale ou un autre type de traitement médical. Dans ce contexte, elle est généralement bien gérée par des médicaments analgésiques.

La douleur chronique, en revanche, est une douleur qui persiste bien au-delà de la période normale de guérison. Par définition, elle dure généralement plus de trois mois. Les causes de la douleur chronique sont variées et peuvent inclure des pathologies sous-jacentes telles que l'arthrite, le cancer, la neuropathie diabétique, la fibromyalgie, entre autres. Contrairement à la douleur aiguë, la douleur chronique n'a souvent pas de signes physiques visibles, ce qui peut la rendre difficile à diagnostiquer et à traiter.

La douleur chronique peut avoir des effets dévastateurs sur la qualité de vie d'une personne. Elle peut limiter la capacité d'une personne à effectuer des activités quotidiennes, affecter son sommeil et son humeur, et même conduire à l'isolement social. Les personnes souffrant de douleur chronique sont également plus susceptibles de souffrir de troubles de l'humeur comme la dépression et l'anxiété. Le traitement de la douleur chronique est souvent complexe et peut nécessiter une approche multidisciplinaire, incluant des médicaments, la physiothérapie, des techniques de relaxation, des interventions psychologiques et parfois des interventions chirurgicales.

La douleur chronique peut aussi avoir une composante dite "neuropathique", où la douleur est provoquée par un dysfonctionnement ou une lésion des nerfs eux-mêmes. Cette douleur peut être particulièrement résistante aux traitements standards de la douleur et nécessite souvent une prise en charge spécifique (68–70).

3.2.2. Mécanismes de la douleur et modèles d'évaluation

La physiologie de la douleur est un processus complexe et multifactoriel qui implique différentes étapes, allant de la détection de la stimulation douloureuse à la transmission des signaux nociceptifs jusqu'au cerveau et à la modulation des messages douloureux. Comprendre ces mécanismes est essentiel pour développer des stratégies thérapeutiques efficaces pour le soulagement de la douleur.

Au niveau périphérique, la douleur nociceptive aiguë est le résultat de la mise en jeu de la triade lésion-inflammation-douleur. Les nocicepteurs, qui sont des fibres spécifiques des nerfs, jouent un rôle clé dans la détection et la transmission des signaux douloureux. Ces nocicepteurs polymodaux, tels que les fibres C et les fibres A delta, sont responsables de la détection de la douleur provenant des tissus cutanés, musculaires, articulaires et viscéraux. Les terminaisons nerveuses des nocicepteurs sont activées par des stimuli tels que la chaleur, le froid, la pression, les produits chimiques inflammatoires.

Ensuite, les neurotransmetteurs tels que la substance P et le glutamate jouent un rôle clé dans la transmission des signaux douloureux.

La douleur aiguë est déclenchée par des informations nociceptives générées à la périphérie en réponse à une lésion tissulaire. Cette lésion provoque une réaction inflammatoire au sein des tissus périphériques, où de nombreuses molécules, faisant partie de ce que l'on appelle la "soupe inflammatoire", sont synthétisées et libérées par les cellules lésées, les terminaisons nerveuses et les cellules immunitaires activées qui se déplacent vers la zone inflammatoire. Cette composante inflammatoire joue un rôle clé dans la génération de la douleur aiguë.

Une fois que les signaux nociceptifs sont générés au niveau périphérique, ils sont transmis via les voies afférentes jusqu'à la moelle épinière. Les fibres nociceptives se rejoignent au niveau des racines postérieures du rachis ou des nerfs crâniens, et leurs axones conduisent

l'information nociceptive jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière. Le schéma ci-dessous montre les différentes étapes impliquées dans la transmission de la douleur aiguë, depuis la génération des informations nociceptives à la périphérie jusqu'à leur transmission au cerveau.

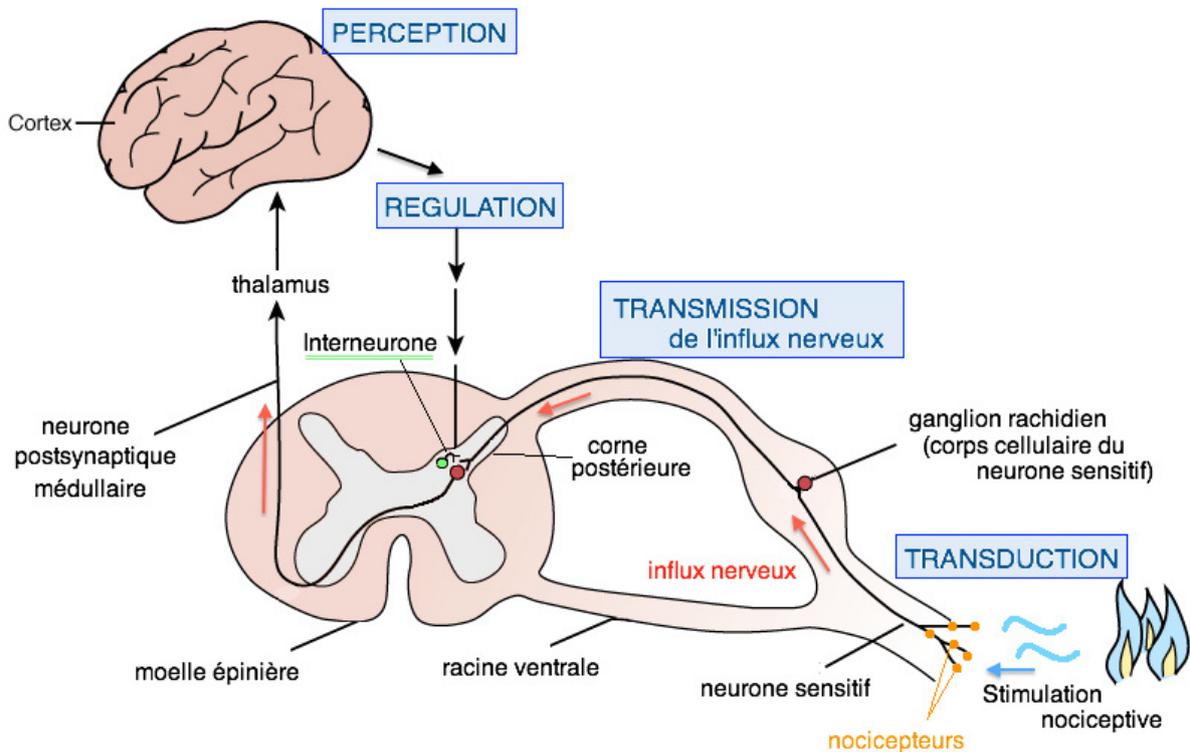


Figure 8 : Schéma de la transmission de l'influx nerveux sensoriel (67).

Les voies spinales ascendantes jouent un rôle crucial dans la transmission des signaux nociceptifs vers le cerveau. Ces voies sont principalement ipsilatérales, c'est-à-dire qu'elles transmettent les signaux douloureux du même côté du corps où la douleur est ressentie. Les neurones nociceptifs de deuxième ordre dans la moelle épinière projettent leurs axones vers différentes structures cérébrales, telles que les noyaux du thalamus, le tronc cérébral et l'hypothalamus, qui sont impliquées dans la perception sensorielle, les réactions émotionnelles et les réponses végétatives associées à la douleur.

La modulation des messages nociceptifs se produit à plusieurs niveaux. Au niveau périphérique, les fibres tactiles qui transmettent les messages tactiles inhibent la transmission des signaux nociceptifs au niveau de la moelle épinière. Ces mécanismes inhibiteurs peuvent

être présynaptiques ou postsynaptiques et contribuent à la régulation de la douleur. Au niveau supra-spinal, le contrôle s'exerce au niveau du tronc cérébral, où les neurones sont à l'origine des voies descendantes inhibitrices. Ces voies descendent vers la moelle épinière et bloquent les réflexes nociceptifs, entraînant ainsi une analgésie locale.

Ces différentes voies sont schématisées dans la figure ci-dessous :

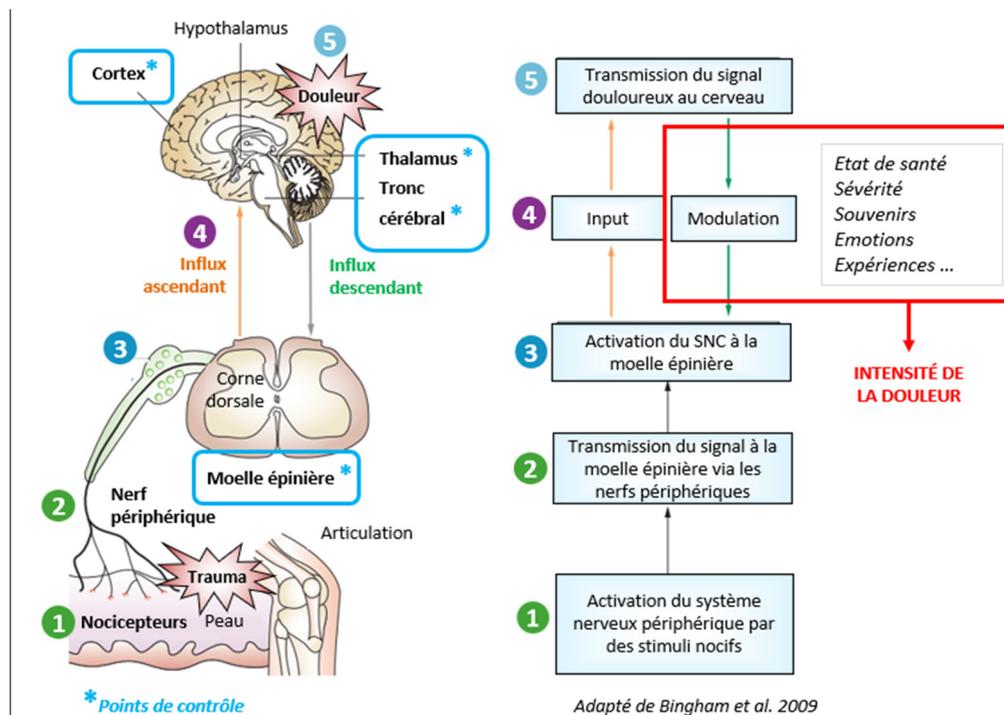


Figure 9 : Transmission et régulation du signal douloureux (71).

En outre, la plasticité neuronale joue un rôle important dans la physiologie de la douleur. Les neurones de la corne dorsale de la moelle épinière peuvent subir des modifications structurelles et fonctionnelles en réponse à des stimuli nociceptifs répétés ou prolongés. Ces modifications, telles que l'augmentation de la sensibilité des neurones (hyperexcitabilité) et la facilitation synaptique, contribuent à l'amplification et à la persistance de la douleur, et peuvent conduire à la transition de la douleur aiguë à la douleur chronique (72,73).

La compréhension des mécanismes neurophysiologiques de la douleur est une tâche complexe en raison de la diversité des voies ascendantes présentes dans la moelle épinière, ainsi que des nombreuses structures de projection du tronc cérébral et de l'encéphale qui contribuent à la genèse et à la modulation de la douleur.

Ces mécanismes de contrôle sont le résultat de l'interaction complexe entre les structures spinales et supra-spinales, qui jouent un rôle essentiel dans la régulation de la douleur.

On peut distinguer deux grandes catégories de systèmes physiologiques impliqués dans le contrôle de la douleur.

Tout d'abord, il y a les contrôles segmentaires spinaux de la corne dorsale de la moelle épinière. Cette région n'est pas seulement un relais de transmission de l'information douloureuse, mais également un lieu d'intégration des signaux sensoriels. La théorie du portillon, développée par Melzack et Wall en 1965, propose un modèle explicatif de ces contrôles segmentaires. Selon cette théorie, l'équilibre entre deux types d'activités d'origine périphérique, influence l'excitabilité des neurones nociceptifs non spécifiques. D'une part, les fibres nociceptives de petit diamètre véhiculent des signaux activateurs, favorisant la transmission de l'information nociceptive. D'autre part, les fibres non nociceptives de la sensibilité tactile légère de gros diamètre véhiculent des signaux inhibiteurs, bloquant la transmission de la douleur. Ainsi, la sensation de douleur émerge lorsque l'équilibre penche en faveur des signaux activateurs. Ce mécanisme de régulation au niveau spinal est lui-même soumis à des contrôles descendants provenant de structures supra spinales.

La deuxième catégorie de contrôles est constituée des contrôles inhibiteurs descendants (CID) qui émanent des structures du tronc cérébral. La substance grise périaqueducale (SGPA) dans le mésencéphale est l'une de ces structures impliquées dans les CID. Lorsque les neurones de la SGPA et des structures sérotoninergiques en aval, comme les noyaux du Raphé Magnus, les noyaux para gigantocellulaire et gigantocellulaire de la médulla rostro-ventrale, sont stimulés, cela entraîne des effets analgésiques. Ces voies descendantes inhibitrices agissent en bloquant l'activité des neurones nociceptifs non spécifiques de la corne dorsale de la moelle épinière, empêchant ainsi la transmission des signaux nociceptifs. Les axones provenant de ces neurones descendants se projettent à travers tous les segments de la moelle épinière, du segment cervical au segment sacré, et se terminent dans la corne dorsale. En parallèle aux CID, les systèmes noradrénergiques descendants, tels que ceux issus du locus coeruleus et du locus subcoeruleus, exercent également un contrôle inhibiteur. C'est pourquoi certains

antidépresseurs, qui agissent à la fois sur les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques, sont utilisés dans le traitement de la douleur chronique neuropathique, car ils renforcent ces CID.

Des contrôles facilitateurs descendants (CFD) pro-algiques ont également été identifiés. Ces CFD, également d'origine tronculaire, peuvent amplifier les conséquences d'une stimulation nociceptive au niveau de la moelle épinière. La stimulation de la medulla rostro-ventrale, à des intensités élevées, entraîne des effets analgésiques, mais à des intensités plus faibles dans la même région, elle provoque des effets facilitateurs pro-algiques. Il existe une distinction anatomique entre les sites inhibiteurs antalgiques et les sites facilitateurs pro-algiques. L'équilibre entre ces deux systèmes descendants concurrents, les CID et les CFD, détermine finalement le degré global d'excitabilité du réseau neuronal dans la corne dorsale de la moelle épinière, ce qui à son tour module la transmission de l'information douloureuse vers les structures nerveuses centrales de l'encéphale. Lorsque ces deux systèmes sont en équilibre, l'organisme se trouve dans un état d'homéostasie physiologique qui se traduit par un état de bien-être (72,74,75).

3.2.3. Modèles d'évaluation

La douleur, en tant que phénomène subjectif, présente un défi considérable lorsqu'il s'agit de l'évaluer de manière précise et cohérente. L'auto-évaluation de la douleur par le patient lui-même est devenue la norme chaque fois que possible, pour éviter la sous-évaluation courante lors de l'évaluation par le personnel soignant (76).

Il est essentiel d'évaluer non seulement l'intensité de la douleur mais aussi d'autres dimensions comme sa localisation, son impact émotionnel et affectif, et son type. Malheureusement, en pratique clinique, seules les méthodes qui décrivent l'intensité de la douleur sont généralement utilisées. Parmi celles-ci, l'Échelle Verbale Simple (EVS), l'Échelle Numérique Simple (ENS) et l'Échelle Visuelle Analogique (EVA) sont les plus répandues. Malgré les défis liés à leur validation scientifique, ces échelles sont de plus en plus adoptées en raison de leur sensibilité et de leur reproductibilité.

A. L'Échelle Verbale Simple (EVS)

L'EVS est une échelle d'évaluation de la douleur qui est particulièrement utile dans les situations où les autres échelles peuvent être difficiles à utiliser (personnes ayant une faible capacité d'abstraction). Elle est facile à comprendre et à utiliser, ce qui en fait une option pratique pour l'évaluation de la douleur. Cependant, elle a des limites. Elle n'est pas aussi sensible que d'autres échelles pour détecter les variations sous traitement et peut poser des problèmes d'interprétation des mots par les patients. De plus, elle peut légèrement surestimer les valeurs de l'EVA (77).

ECHELLE VERBALE SIMPLE (EVS)

- absence de douleur
- douleur faible
- douleur modérée
- douleur intense
- douleur extrêmement intense

Figure 10 : Echelle Verbale Simple (78).

B. L'Échelle Numérique Simple (ENS)

L'ENS est une autre méthode couramment utilisée pour évaluer l'intensité de la douleur. Elle est simple et rapide à utiliser, ce qui en fait une option souvent préférée pour les personnes âgées. Cependant, comme l'EVS, elle peut légèrement surestimer les valeurs de l'EVA. Malgré cette limitation, elle est utile pour obtenir une évaluation rapide et facile de la douleur (79).



Figure 11 : Echelle Numérique Simple (80).

C. L'Échelle Visuelle Analogique (EVA)

L'EVA est considérée comme la référence pour l'évaluation de l'intensité de la douleur. Sa simplicité et la multitude de réponses possibles qu'elle offre en font une échelle très utilisée dans la pratique clinique. Elle est appropriée pour les enfants à partir de 5 ans et est utile pour mesurer à la fois l'intensité de la douleur et l'efficacité thérapeutique. Toutefois, elle présente également certaines limitations. Par exemple, 7 à 11 % des patients peuvent avoir des difficultés à la comprendre ou à l'utiliser, en particulier ceux qui ont une faible capacité d'abstraction, des difficultés de communication, des problèmes de vision, ou qui sont très âgés ou très jeunes (76).

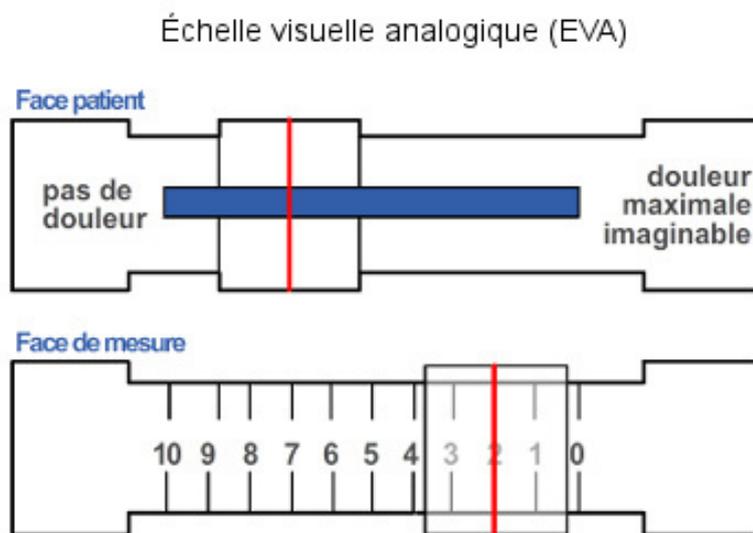


Figure 12 : Echelle Visuelle Analogique (81).

D. Échelle comportementale (AlgoPlus)

L'échelle ALGOPLUS est une méthode d'évaluation comportementale de la douleur aiguë, spécifiquement conçue pour les personnes âgées souffrant de troubles de la communication verbale. Cette échelle se compose de cinq items distincts et, dans l'éventualité où un seul comportement correspond à l'un des items, il doit être coté par le soignant. Chaque item coté "oui" vaut un point, ces points sont ensuite additionnés pour obtenir un résultat sur cinq. Un score de deux ou plus indique la présence de douleur.

Les avantages de l'échelle ALGOPLUS sont nombreux. Elle est reproductible, sensible et a été validée pour l'utilisation chez le sujet âgé, ce qui la rend particulièrement utile dans ce

contexte. Cependant, elle présente également des limites. L'une des plus significatives est le besoin d'apprentissage du personnel soignant pour son utilisation efficace. Cela signifie que les soignants doivent être formés pour reconnaître les différents items et comprendre comment les évaluer et les coter. Une fois cette étape franchie, l'échelle ALGOPLUS peut être un outil précieux pour évaluer la douleur chez les personnes âgées souffrant de troubles de la communication verbale.

Echelle ALGOPLUS

Evaluation de la douleur
Echelle d'évaluation comportementale de la douleur aiguë chez la personne âgée présentant des troubles de la communication verbale

Identification du patient

Date de l'évaluation de la douleur/...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../...../.....						
Heureh.....h.....h.....h.....h.....h.....						
	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON	OUI	NON
1 • Visage Froncement des sourcils, grimaces, crispation, mâchoires serrées, visage figé.												
2 • Regard Regard inattentif, fixe, lointain ou suppliant, pleurs, yeux fermés.												
3 • Plaintes « Aïe », « Ouille », « J'ai mal », gémissements, cris.												
4 • Corps Retrait ou protection d'une zone, refus de mobilisation, attitudes figées.												
5 • Comportements Agitation ou agressivité, agrippement.												
Total OUI	<input type="checkbox"/> /5											
Professionnel de santé ayant réalisé l'évaluation	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe	<input type="checkbox"/> Médecin <input type="checkbox"/> IDE <input type="checkbox"/> AS <input type="checkbox"/> Autre Paraphe						

Figure 13 : Echelle Algoplus (82) .

En outre, l'endroit où se trouve le patient peut également influencer l'outil d'évaluation utilisé.

Préhospitalier

Dans un contexte préhospitalier, l'objectif principal est de commencer rapidement une analgésie adaptée. L'Échelle Visuelle Analogique (EVA) et l'Échelle Verbale Simple (EVS) sont généralement utilisées pour évaluer l'intensité de la douleur. L'évaluation doit se faire régulièrement pour permettre l'ajustement du traitement et pour rassurer le patient en établissant un dialogue axé sur l'intensité de la douleur.

Urgences

Aux urgences, l'Échelle Numérique Simple (ENS) est souvent préférée à l'EVS et l'EVA. La priorité est d'assurer un relais efficace de l'analgésie préhospitalière tout en maintenant un dialogue avec le patient. L'évaluation permet de vérifier l'efficacité thérapeutique et d'adapter le traitement si nécessaire.

Réanimation

Dans le cadre de la réanimation, l'EVS est généralement préférée à l'EVA. Cependant, si le patient est inconscient, un score de sédation ou une échelle comportementale peuvent être utilisés. Il est crucial d'évaluer les besoins du patient et d'administrer une analgésie appropriée avant toute intervention douloureuse.

Consultation d'anesthésie

En consultation d'anesthésie, l'autoévaluation est privilégiée. L'EVA, l'ENS, ou l'EVS peuvent être utilisées. Le patient doit comprendre l'intérêt de l'évaluation de sa douleur et l'outil le plus adapté doit être choisi et expliqué au patient.

Salle de surveillance post-interventionnelle (SSPI)

En SSPI, l'EVA et l'ENS sont généralement préférées à l'EVS, bien que cette dernière puisse être utilisée si l'EVA ou l'ENS ne sont pas adaptées. L'évaluation doit être réalisée dès que l'état de conscience du patient le permet, pour instaurer rapidement un traitement antalgique.

Hospitalisation

Durant l'hospitalisation, l'EVA et l'ENS sont les plus utilisées. L'évaluation doit être effectuée au repos et en conditions dynamiques, comme lors de la mobilisation, la toux ou la rééducation. Il est important que tous les professionnels de santé participent à l'évaluation de la douleur, et celle-ci doit être effectuée au moins trois fois par jour.

En somme, le lieu de soin a un impact sur la méthode d'évaluation de la douleur choisie, afin d'assurer la meilleure prise en charge possible du patient (83).

3.2.4. Les différentes stratégies thérapeutiques existantes

Un traitement rapide et efficace de la douleur revêt une importance primordiale, non seulement pour soulager le patient et améliorer son confort, mais également pour réduire les complications péri-opératoires et péri-traumatiques. En effet, une prise en charge adéquate de la douleur a un impact immédiat en permettant au patient de mieux récupérer et de favoriser une guérison plus rapide. De plus, il a été démontré que la gestion efficace de la douleur a un rôle crucial dans la prévention du développement de la douleur chronique (84).

Les paliers de l'OMS, initialement établis en 1986 pour la prise en charge de la douleur cancéreuse, constituent un système de classification des analgésiques utilisé aujourd'hui pour tous les patients souffrant de douleur aiguë ou chronique nécessitant un traitement antalgique. Cette approche a été développée pour faciliter la prescription d'analgésiques en fonction de l'intensité de la douleur ressentie par le patient.

Dans un premier temps, l'OMS a proposé une classification en trois paliers en fonction de l'intensité de la douleur : I/ Faible, II/Modérée et III/ Sévère. Cette classification a permis de guider les professionnels de santé dans le choix des analgésiques appropriés en fonction du niveau de douleur du patient.

En 1997, une évolution de la classification a été introduite avec l'apparition de la notion de classe thérapeutique. Cette nouvelle approche a permis de prendre en compte les combinaisons d'analgésiques pour une prise en charge plus efficace de la douleur. Ces classes thérapeutiques comprennent :

- Les non-opioïdes utilisés seuls ou en association avec d'autres co-analgésiques pour la prise en charge des douleurs légères à modérées.
- Les opioïdes faibles, analgésiques opioïdes de faible puissance, utilisés pour les douleurs modérées à sévères. Ils peuvent être associés aux non-opioïdes et à d'autres co-analgésiques pour optimiser l'efficacité du traitement.

- Les opioïdes forts, analgésiques opioïdes de puissance élevée, utilisés pour les douleurs sévères. Ils peuvent également être associés aux non-opioïdes et à d'autres co-analgésiques pour une prise en charge plus complète de la douleur.

Il est important de noter que la classification proposée par l'OMS présente certaines limites. Tout d'abord, elle ne couvre pas tous les types de douleurs, en particulier les douleurs neuropathiques. Les traitements spécifiques pour ces douleurs ne sont pas inclus dans cette classification et sont généralement regroupés sous la catégorie des "co-analgésiques" selon les recommandations de l'OMS.

De plus, la classification de l'OMS ne tient pas compte des mécanismes physiopathologiques propres à chaque type de douleur. Par conséquent, elle n'est pas adaptée aux formes neuropathiques, aux céphalées et migraines, à la fibromyalgie, ainsi qu'à la plupart des douleurs chroniques rhumatologiques telles que l'arthrose chronique et la lombalgie chronique.

Ce classement peut induire en erreur en suggérant qu'à chaque palier correspond une intensité de douleur spécifique. Cela peut entraîner des erreurs de prescription, notamment dans le cas des opioïdes forts utilisés de manière systématique pour les douleurs chroniques, uniquement en se basant sur les paliers de l'OMS et les indications approuvées par les autorisations de mise sur le marché (AMM). En réalité, cette approche peut être inappropriée, car elle ne prend pas en compte la nature spécifique de la douleur et comporte un risque élevé de mésusage. Il est donc essentiel de tenir compte de ces limites et d'adopter une approche individualisée dans le choix des analgésiques. Il est important de considérer les mécanismes physiopathologiques sous-jacents, la nature de la douleur et les caractéristiques propres à chaque patient. Une approche multidisciplinaire impliquant des spécialistes de la douleur et une évaluation approfondie de chaque cas permettront d'optimiser la prise en charge et d'obtenir de meilleurs résultats thérapeutiques.

Palier 1, antalgiques non opioïdes

Le palier 1 des analgésiques selon la classification de l'OMS regroupe les antalgiques non opioïdes, qui sont recommandés pour les douleurs légères à modérées. Ces médicaments agissent principalement en inhibant les cyclo-oxygénases, soit de manière périphérique (anti-inflammatoires non stéroïdiens, AINS), soit de manière centrale (paracétamol). Il est à noter que les antalgiques non opioïdes ont un effet plafond, c'est-à-dire qu'au-delà d'une certaine posologie, ils n'apportent pas d'effet analgésique supplémentaire, mais les effets indésirables ou les risques augmentent.

Ces antalgiques non opioïdes peuvent être classés en trois groupes en fonction de leur profil d'action :

Les antalgiques antipyrétiques, tels que le paracétamol (Doliprane®, Efferalgan®, etc.), qui agissent en réduisant la fièvre et en fournissant un soulagement de la douleur. Le mécanisme précis de l'action analgésique du paracétamol n'est pas complètement élucidé, mais des études suggèrent une interférence avec le système sérotoninergique au niveau central. Le paracétamol est utilisable par un large éventail de patients et est disponible sous différentes formes d'administration (orales, rectales, injectables).

Les antalgiques antipyrétiques anti-inflammatoires, tels que l'ibuprofène (Advil®, Nurofen®, Spifen®, etc.), le kétoprofène (Profenid®) et le diclofénac (Voltarène®, etc.), ainsi que les salicylés (aspirine). Ces médicaments sont non seulement efficaces pour soulager la douleur, mais ils ont également des propriétés anti-inflammatoires. Ils sont souvent préférés dans les situations de douleur et d'inflammation, comme la douleur postopératoire ou la douleur cancéreuse.

Les antalgiques purs, tel le néfopam (Acupan®), qui agissent principalement par inhibition de la recapture de la dopamine, de la noradrénaline et de la sérotonine. Le mécanisme précis d'action du néfopam n'est pas entièrement compris, mais il est utilisé pour le traitement de la douleur aiguë modérée à sévère. Il est administré par voie injectable et son utilisation est limitée due à ses effets indésirables (exemple : désorientation chez la personne âgée, ...).

Il est essentiel de noter que même si la plupart des antalgiques non opioïdes sont disponibles sans ordonnance, ils n'en restent pas moins dangereux. Le paracétamol est par exemple hépatotoxique s'il est pris à des doses excessives ou en association avec une consommation excessive d'alcool. La posologie habituelle recommandée est de 3 g par jour en quatre prises espacées de 6 heures. Au-delà de ces doses, non seulement l'efficacité supplémentaire de ces médicaments n'est pas prouvée, mais les risques d'effets indésirables augmentent. En ce qui concerne les AINS, les effets indésirables les plus courants sont les troubles digestifs, tels que les brûlures d'estomac, ce qui explique pourquoi ils sont souvent associés à des protecteurs gastriques.

Palier 2, antalgiques opioïdes faibles

Le palier 2 des analgésiques selon la classification de l'OMS est constitué principalement de la codéine et du tramadol, recommandés pour les douleurs modérées à sévères ou en cas d'échec des antalgiques du palier 1.

Ces médicaments agissent en modulant la perception de la douleur au niveau central en se liant à des récepteurs spécifiques appelés nocicepteurs. Ils se lient principalement aux récepteurs mus, mais le tramadol a également la particularité d'inhiber le recaptage de la noradrénaline et de la sérotonine, ce qui lui confère un mécanisme d'action plus complexe.

Le tramadol est un antalgique principalement central avec un mécanisme d'action unique. Son effet analgésique est attribué à son activité d'agoniste préférentiel des récepteurs opioïdes mu, associée à une inhibition centrale des monoamines. Il est principalement métabolisé par le foie, avec la formation d'un métabolite, l'O-déméthylé, qui possède une activité analgésique 2 à 4 fois supérieure à celle du tramadol lui-même. La formation de ce métabolite dépend de l'action de l'enzyme CYP2D6, qui présente un polymorphisme génétique, entraînant ainsi une réponse clinique variable chez les individus.

Les antalgiques du palier 2 peuvent être utilisés seuls, comme le tramadol, ou en association avec d'autres médicaments antalgiques du palier 1, tels que la codéine et le paracétamol, ou le tramadol et le paracétamol. Cette combinaison est souvent utilisée en raison de l'action

complémentaire et synergique des médicaments, ce qui permet d'obtenir un meilleur soulagement de la douleur. En revanche, il est inutile d'associer des médicaments qui ont le même mode d'action, tels que la codéine et le tramadol, car cela n'entraîne pas de potentialisation ou de synergie dans l'efficacité du traitement.

Les principaux effets indésirables des antalgiques du palier 2 sont la constipation, la somnolence, ainsi que les nausées ou les vomissements. Cependant, ces effets secondaires tendent à disparaître après quelques jours de traitement.

La codéine et la dihydrocodéine ont une action analgésique liée à leur conversion en morphine par oxydation enzymatique. Cependant, environ 10 % de la population présente une absence de l'enzyme nécessaire à cette conversion (en raison d'une anomalie génétique ou de facteurs ethniques), ce qui peut expliquer l'inefficacité de ces médicaments chez certaines personnes.

Palier 3, antalgiques opioïdes forts

Le palier 3 des analgésiques de l'OMS regroupe les antalgiques les plus puissants, principalement représentés par la morphine et ses dérivés. Ils sont indiqués pour le traitement des douleurs sévères ou en cas d'échec des antalgiques du palier 2.

Les agonistes purs du palier 3, tels que la morphine, le fentanyl, l'oxycodone et l'hydromorphone, agissent principalement sur les récepteurs mu, avec certains d'entre eux ayant également un léger effet sur les récepteurs kappa. L'augmentation des doses permet d'atteindre un effet maximal.

Il existe également des agonistes-antagonistes ou agonistes partiels, tels que la nalbuphine (agoniste kappa - antagoniste mu) et la buprénorphine (agoniste partiel mu - antagoniste kappa). Cependant, ces médicaments ne sont plus largement utilisés à des fins analgésiques en raison de leur effet plafond et de leur incompatibilité avec les agonistes purs. Ils peuvent diminuer l'action des agonistes purs pendant quelques heures, ce qui peut provoquer un syndrome de sevrage.

Chacun de ces médicaments du palier 3 a ses caractéristiques spécifiques.

La morphine a une biodisponibilité orale de 20 à 40 % en raison de son effet de premier passage hépatique. Elle est métabolisée par le foie, formant des métabolites tels que la morphine-3-glucuronide (M3G) et la morphine-6-glucuronide (M6G), ce dernier ayant une activité agoniste plus puissante que la morphine elle-même.

Le fentanyl est métabolisé par le foie sans formation de métabolites actifs.

L'hydromorphone, quant à lui, est un dérivé semi-synthétique de la morphine, et bien que ses métabolites n'aient pas montré d'activité pharmacologique, il est important de surveiller la fonction rénale en cas d'effets indésirables.

L'oxycodone a une biodisponibilité de 60 à 87 % après une administration orale, et elle est métabolisée en noroxycodone (inactif) et en oxymorphone (actif mais en quantité négligeable) au niveau hépatique.

Les antalgiques du palier 3 n'ont pas toutes les propriétés de la morphine et présentent une efficacité limitée. Malgré une augmentation des doses, ils atteignent un effet plafond. Ils peuvent entraîner des effets indésirables similaires à ceux des opioïdes faibles du palier 2 et peuvent également entraîner des problèmes de dépendance. Il est important d'ajuster progressivement la posologie de manière individuelle jusqu'à obtenir un soulagement optimal de la douleur. Un surdosage de ces médicaments peut se manifester par des troubles visuels ou de l'attention, une somnolence excessive, des cauchemars fréquents, des hallucinations, des réveils en sursaut, des contractions musculaires et des difficultés respiratoires (85–87).

En complément des options précédemment évoquées, deux autres traitements méritent d'être mentionnés pour la prise en charge de la douleur : le MEOPA et le Pentrox®.

Le MEOPA, également connu sous les noms commerciaux d'Actynox®, d'Antasol®, d'Entonox®, de Kalinox® et d'Oxynox®, est un mélange équimolaire d'oxygène et de protoxyde d'azote. Principalement utilisé en milieu hospitalier, ce gaz incolore et peu odorant est conditionné en

bouteilles de différentes capacités, de 2 à 20 litres. Prescrit pour soulager la douleur ou gérer l'anxiété lors d'actes de soins brefs, le MEOPA est administré aux patients via un masque d'inhalation nasal ou facial, voire un embout buccal. Ses indications thérapeutiques comprennent l'analgésie de courte durée pour des actes douloureux tels que les ponctions, les pansements ou les réductions de fractures. Principalement disponible en milieu hospitalier, le MEOPA est utilisé dans divers services tels que les urgences, l'odontologie, la maternité, les services de soins aux brûlés, la radiologie et l'oncologie pédiatrique.

Le Pentrox[®], nouvel antalgique non opioïde, est spécifiquement indiqué pour le soulagement d'urgence des douleurs modérées à sévères liées à un traumatisme chez des patients adultes conscients. Son principe actif, le méthoxyflurane, est un anesthésique halogéné avec des propriétés antalgiques à faible concentration. Contrairement au MEOPA, le Pentrox[®] est davantage axé sur un usage professionnel, notamment au sein des services d'urgences, du SAMU et du SMUR. Son format liquide et son inhalateur permettent une auto-administration par inhalation sous la supervision d'une personne formée, offrant une solution pratique pour les urgences. Cette alternative intéressante aux antalgiques classiques se distingue par sa facilité d'utilisation, son caractère auto-administrable, et son dispositif moins encombrant et plus léger, ne nécessitant pas de voie veineuse pour son administration.

3.3. Rôle des affaires médicales dans cette démarche

Le laboratoire Aguetant, reconnu pour son expertise historique dans les domaines de l'anesthésie-réanimation, de la neurologie et de l'hématologie, a récemment entrepris une démarche d'expansion thérapeutique. Pour ce faire, il a établi un partenariat stratégique avec la société américaine AcelRx, visant à introduire en Europe un nouvel analgésique de palier 3. Ce médicament repose sur une formulation novatrice de sufentanil administré par voie sublinguale, avec un dosage de 30 microgrammes.

Grâce à cette collaboration fructueuse, le laboratoire français a pu soumettre une demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour ce dispositif d'administration sublinguale de sufentanil. Après un processus rigoureux d'évaluation, le médicament a obtenu l'AMM en juin 2018 dans le cadre d'une procédure centralisée, lui permettant ainsi d'être commercialisé en Europe sous le nom de Dzuveo[®].

Dzuveo® a été spécifiquement approuvé pour le traitement des douleurs aiguës modérées à sévères chez l'adulte. La commission de transparence (CT) a décrété un service médical rendu (SMR) « important dans la prise en charge multimodale des douleurs aiguës insuffisamment soulagées par les antalgiques des paliers inférieurs, en soins post-opératoires ou en service d'urgence ». Cependant, la commission de la transparence considère que Dzuveo® 30 µg, comprimé sublingual n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) dans la prise en charge des douleurs aiguës modérées à sévères (88).

3.3.1. Revue de la littérature et gain de compétences

L'expansion des domaines thérapeutiques d'une entreprise pharmaceutique nécessite une solide compréhension des enjeux cliniques et scientifiques spécifiques à ces aires thérapeutiques. Dans ce contexte, les affaires médicales jouent un rôle crucial en facilitant l'acquisition d'une expertise approfondie et en contribuant à la revue de la littérature scientifique.

La revue de la littérature est une étape cruciale pour développer une expertise solide dans une nouvelle aire thérapeutique. Pour mener à bien cette revue de la littérature, les affaires médicales adoptent une approche méthodique. Ils effectuent des recherches exhaustives dans les bases de données médicales, les revues spécialisées et les publications académiques afin d'identifier les articles pertinents. Ces articles sont ensuite évalués de manière critique pour évaluer leur qualité méthodologique, leur pertinence clinique et leur contribution à la compréhension de la nouvelle aire thérapeutique.

Dans le cas d'Aguettant, l'équipe des affaires médicales a entrepris une revue approfondie de la littérature dans les domaines de l'anesthésie-réanimation, des urgences ainsi que la médecine de catastrophe. Ces recherches permettent ainsi d'obtenir une compréhension approfondie de l'état actuel des connaissances et des pratiques dans la prise en charge de la douleur.

Une autre dimension clé du rôle des affaires médicales dans l'acquisition d'expertise est la formation interne et le partage des connaissances au sein de l'entreprise. Les affaires médicales sont responsables de la formation des équipes commerciales, des représentants

médicaux et d'autres parties prenantes internes sur les aspects cliniques, scientifiques et réglementaires liés à la nouvelle aire thérapeutique. Cette formation permet une meilleure compréhension du produit, de son mode d'action, de son profil d'efficacité et de sécurité, ainsi que de son positionnement par rapport aux alternatives existantes.

Dans le cadre du lancement de Dzuveo[®], les équipes d'affaires médicales d'Aguettant ont joué un rôle central dans la revue de littérature. Leur travail approfondi a permis d'explorer les domaines de l'anesthésie-réanimation, des urgences et de la médecine de catastrophe. Ces recherches ont été cruciales pour acquérir une connaissance exhaustive des pratiques et connaissances actuelles liées à la gestion de la douleur, un aspect essentiel pour positionner Dzuveo[®] de manière optimale sur le marché.

En adoptant une approche méthodique, ces équipes ont mené des recherches exhaustives dans diverses sources médicales, évaluant rigoureusement la pertinence et la qualité des articles identifiés. Cette revue de littérature a fourni une base solide pour la compréhension du paysage clinique et a soutenu le positionnement de Dzuveo[®] en tant que solution innovante et nécessaire dans le traitement de la douleur aiguë chez les adultes.

Parallèlement, les affaires médicales ont assuré la transmission efficace de ces connaissances aux équipes commerciales, aux représentants médicaux et aux autres parties prenantes internes. Les supports de formation élaborés ont permis une communication précise et actualisée concernant Dzuveo[®], renforçant ainsi la crédibilité et la confiance lors des interactions avec les professionnels de santé.

3.3.2. Evaluation des besoins médicaux

L'évaluation des besoins médicaux est une étape cruciale dans le processus de développement et les étapes de pré lancement de médicaments. Pour obtenir une vision globale et approfondie des besoins des professionnels de la santé et des patients, les équipes des affaires médicales d'Aguettant ont organisé des rendez-vous avec différents experts du secteur, des associations de patients et des autorités de santé. Ces rencontres ont permis de compléter les informations obtenues à partir de la revue de littérature et d'obtenir des perspectives pratiques et cliniques essentielles.

Les experts du secteur, tels que les anesthésistes, les urgentistes, les pompiers et autres professionnels de santé impliqués dans la prise en charge des douleurs sévères, bénéficient de connaissances approfondies sur les défis et les besoins spécifiques liés à ces situations cliniques. Les équipes d'Aguettant ont donc sollicité ces experts pour obtenir leurs retours d'expérience, leurs recommandations et leurs perspectives sur les traitements existants et les lacunes éventuelles. Ces rendez-vous ont permis de recueillir des informations précieuses sur les attentes des professionnels de la santé en termes d'efficacité, de sécurité, de modalités d'administration, de gestion des effets indésirables et de préférences des patients.

De leur côté, les associations de patients jouent un rôle essentiel dans l'évaluation des besoins médicaux car elles représentent les personnes directement concernées par ces conditions. Les équipes des affaires médicales d'Aguettant ont établi des contacts avec des associations spécialisées dans la douleur (Association Française de Lutte Anti-Rhumatismale, Association Francophone pour Vaincre les Douleurs,...) pour comprendre leurs besoins, leurs expériences et leurs préoccupations. Ces rendez-vous ont permis de recueillir des témoignages et des récits de patients, d'identifier les manques dans les traitements existants, d'explorer les attentes en termes de soulagement de la douleur et de qualité de vie, et de tenir compte des préférences individuelles des patients dans le développement des solutions thérapeutiques.

Aussi, la collaboration avec les autorités de santé est essentielle pour garantir que les traitements développés répondent aux exigences réglementaires et aux besoins des patients et des professionnels de la santé. Le laboratoire a échangé avec les autorités de santé compétentes pour discuter des attentes réglementaires, des critères d'évaluation, des directives cliniques et des recommandations spécifiques pour la prise en charge des douleurs sévères. Ces rendez-vous ont permis au laboratoire d'adapter sa stratégie en fonction des exigences en matière d'efficacité, de sécurité, de données cliniques, de suivi post-commercialisation et d'autres aspects réglementaires importants.

Grâce à ces rendez-vous avec les experts du secteur, les associations de patients et les autorités de santé, les équipes des affaires médicales d'Aguettant ont pu compléter les données issues de la revue de littérature et obtenir une vision globale des besoins médicaux pour la prise en charge des douleurs sévères. Ces échanges ont permis de recueillir des

informations de première main, de valider les résultats de la revue de littérature, de comprendre les attentes des différentes parties prenantes et de prendre en compte ces éléments dans la stratégie de développement et de communication autour des traitements. Les rendez-vous avec les experts du secteur, les associations de patients et les autorités de santé ont donc joué un rôle essentiel dans l'évaluation des besoins médicaux et la conception de solutions thérapeutiques adaptées.

3.3.3. Planification stratégique

La planification stratégique pour le lancement de Dzuveo® s'est appuyée sur une analyse approfondie des indications prioritaires dérivées de la revue de littérature et des consultations avec les experts ainsi que des associations de patients. Deux indications clés ont été identifiées : la prise en charge des douleurs sévères en situation d'urgence et la gestion des douleurs postopératoires par les anesthésistes réanimateurs.

La prise en charge de la douleur en situation d'urgence présente des défis majeurs, notamment en raison de la surcharge des services d'urgence, du temps limité et du roulement fréquent des équipes médicales. Un allongement des délais de mise en place des traitements peuvent ainsi émerger et conduire à des lacunes dans la gestion de la douleur. Ces problématiques laissent ainsi de la place à l'innovation afin de permettre une simplification des prises en charge tout en établissant des protocoles anticipés dans certains établissements. Les opportunités identifiées pour Dzuveo® dans ce contexte comprennent ainsi la possibilité de mettre en place des protocoles de prise en charge anticipée, profitant du profil pharmacocinétique unique du médicament pour une administration facilitée. La présence de boards spécifiques à la douleur au seins des sociétés savantes d'urgence est également un atout, offrant un support pour la mise en place de nouvelles recommandations de gestion des douleurs aux urgences et réduire l'oligoanalgésie.

Dans ce contexte, Dzuveo® pourrait s'inscrire comme alternative à la titration morphinique réalisée par voie intra veineuse, offrant une efficacité comparable tout en s'affranchissant des problématiques liées à la mise en place d'une voie d'administration invasive. Un défi majeur réside néanmoins dans l'assurance d'une sécurité optimale pour le patient vis-à-vis des effets indésirables inhérents aux opioïdes comme la dépression respiratoire. Ce produit sera

également soumis à la concurrence des dispositifs non invasifs tel le Mélange Equimolaire Oxygène – Protoxyde d'Azote (MEOPA), le Pentrox® ou encore l'émergence des protocoles d'instillation de sufentanil par voie intra nasale.

D'autre part, la prise en charge de la douleur postopératoire a présenté des défis tels que les délais d'action de la titration morphinique et la tendance à réduire la quantité d'opioïdes utilisés. Cependant, des opportunités ont été identifiées comme la volonté croissante de réhabilitation précoce visant à réduire l'utilisation prolongée de la voie intra veineuse et à privilégier des méthodes non invasives.

En alignant les objectifs avec ces opportunités, la stratégie pour Dzuveo® vise à réduire les délais d'analgésie, à devenir une alternative efficace à la morphine intra veineuse, et à assurer une accessibilité optimale du médicament dans ce contexte spécifique.

Aussi, la constitution du dossier de transparence et la définition de l'indication de Dzuveo® ont été des étapes essentielles pour définir le remboursement ainsi que les situations d'utilisation optimale de ce médicament. Les équipes des affaires médicales ont pris en compte les recommandations des experts et des autorités de santé pour définir précisément l'indication de Dzuveo®, c'est-à-dire les patients pour lesquels le médicament est le plus approprié en termes de bénéfices cliniques.

Ces équipes ont également joué un rôle clé dans la diffusion des connaissances scientifiques autour de Dzuveo®. Les congrès médicaux et les réunions d'experts ont été des moments essentiels pour les équipes des affaires médicales d'Aguezzano dans la stratégie de communication et de diffusion des connaissances autour de Dzuveo®. Ces événements ont permis de partager des informations éducatives de premier plan sur la prise en charge de la douleur ainsi que sur les problématiques spécifiques liées à la douleur à l'hôpital. Cette communication revêt un rôle stratégique majeur, car elle a permis aux acteurs de mieux comprendre la nécessité d'innover et la valeur ajoutée de notre médicament Dzuveo®.

De plus, ces événements ont été l'occasion d'échanger directement avec les experts du secteur, tels que les anesthésistes, les urgentistes, les médecins de catastrophe, ainsi que les représentants des associations de patients. Ces discussions ont été riches d'enseignements,

car elles ont permis de mieux appréhender les besoins spécifiques en matière de prise en charge de la douleur dans leurs domaines d'expertise respectifs. Les retours d'expérience et les remarques des experts ont été pris en compte pour adapter la stratégie médicale de Dzuveo® en fonction des réalités cliniques et des besoins réels des patients.

La collaboration étroite avec les équipes de marketing et de vente a été essentielle pour définir les stratégies de communication et de promotion de Dzuveo®. En fournissant des données scientifiques solides et des arguments médicaux pertinents, les équipes des affaires médicales ont contribué à élaborer des messages clés pour les professionnels de santé, ainsi qu'à identifier les canaux de diffusion les plus appropriés pour atteindre la cible visée. Cette collaboration a permis d'assurer une cohérence entre la stratégie médicale et la stratégie commerciale, garantissant ainsi une approche globale et efficace pour la commercialisation de Dzuveo®.

Outre ces aspects, les affaires médicales ont également joué un rôle dans la supervision des Medical Science Liaison. Ces derniers ont pour mission d'établir des relations privilégiées avec les professionnels de santé et de diffuser les informations médicales liées à Dzuveo®. Les équipes des affaires médicales ont supervisé les MSL pour s'assurer que la stratégie médicale était correctement déployée auprès des professionnels de santé. Cela impliquait de veiller à ce que les MSL aient une connaissance approfondie des données cliniques de Dzuveo®, soient formés pour répondre aux questions des professionnels de santé et fournir un support médical de haute qualité.

Enfin, les affaires médicales ont également été responsables de la surveillance de l'environnement concurrentiel et réglementaire. Elles ont suivi les développements dans le domaine des analgésiques et les avancées scientifiques qui pourraient impacter la position de Dzuveo® sur le marché. De plus, elles ont surveillé les réglementations en vigueur pour s'assurer que Dzuveo® était en conformité avec les normes éthiques et les exigences réglementaires.

3.3.4. Génération de données

La génération de données scientifiques robustes est un pilier essentiel dans le développement d'un nouveau médicament, et les équipes médicales d'Aguettant ont joué un rôle déterminant dans cette étape cruciale pour Dzuveo®.

Les équipes d'Aguettant ont ainsi collaboré avec des experts renommés dans le domaine de la douleur pour constituer des "boards" d'experts autour de ce nouveau produit. Ces réunions ont été des occasions précieuses pour échanger des idées, recueillir des avis d'experts et obtenir des retours d'expérience sur l'utilisation de Dzuveo® dans des situations cliniques variées. Les discussions lors de ces réunions ont permis d'approfondir les connaissances scientifiques sur ce médicament et d'identifier des opportunités d'amélioration dans la prise en charge de la douleur, renforçant ainsi la stratégie médicale de Dzuveo®.

Par ailleurs, les équipes d'Aguettant ont activement participé aux congrès médicaux en présentant les données cliniques et scientifiques de Dzuveo®. Les discussions avec les professionnels de santé lors de ces congrès ont permis de recueillir des informations utiles pour adapter la stratégie médicale de Dzuveo® en fonction des besoins réels des cliniciens.

De plus, les affaires médicales ont travaillé sur la mise à disposition de Dzuveo® dans certains centres hospitaliers pour la réalisation d'études de vie réelle. Ces études permettraient ainsi de recueillir des données sur l'utilisation de Dzuveo® dans des conditions cliniques quotidiennes, renforçant ainsi les preuves cliniques en faveur de son efficacité et de sa sécurité.

3.3.5. Communication et formation médicale

Les équipes d'Aguettant, conscientes de l'importance de diffuser efficacement les informations clés sur Dzuveo®, ont mis en œuvre des stratégies de communication ciblées et des initiatives de formation médicale visant à sensibiliser et éduquer les professionnels de santé, les associations de patients et les institutions sur l'utilisation appropriée du médicament.

L'un des moments phares de la communication autour de Dzuveo® fut la mise en place d'un symposium lors du Congrès de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation (SFAR) en novembre 2021. Ce congrès constitue une occasion stratégique pour les affaires médicales d'Aguettant de présenter les données scientifiques et cliniques de Dzuveo® à un public qualifié d'anesthésistes-réanimateurs. Le symposium a permis de discuter des avancées en matière de prise en charge de la douleur sévère et de présenter Dzuveo® comme une solution innovante et efficace. Cette initiative a permis d'attirer l'attention des professionnels de santé sur les bénéfices potentiels de Dzuveo® et d'encourager son adoption dans leur pratique clinique.

Les Medical Science Liaisons jouent également un rôle crucial dans la communication et la formation médicale. Ils sont les ambassadeurs scientifiques du produit et interagissent régulièrement avec les professionnels de santé, les associations de patients et les institutions. Les MSL fournissent des informations scientifiques précises et actualisées sur le médicament, répondent aux questions des professionnels de santé et établissent des liens de confiance. Ces interactions favorisent la compréhension approfondie de Dzuveo® et permettent aux professionnels de santé de prendre des décisions éclairées concernant son utilisation dans la prise en charge de la douleur sévère.

En outre, les équipes d'affaires médicales collaborent étroitement avec les sociétés savantes concernées par la prise en charge de la douleur pour mettre à jour les recommandations en fonction des nouvelles données scientifiques et des résultats des études cliniques. Ces collaborations sont essentielles pour garantir que Dzuveo® soit intégré de manière cohérente dans les lignes directrices de pratique clinique, renforçant ainsi sa reconnaissance par la communauté médicale.

La communication et la formation médicale constituent donc des piliers stratégiques pour la diffusion et l'adoption réussie de Dzuveo®. En sensibilisant les professionnels de santé aux bénéfices de ce médicament, en fournissant des informations scientifiques précises et à jour, et en collaborant avec les acteurs clés du domaine de la douleur, les équipes d'Aguettant assurent une prise en charge optimale et éclairée des patients souffrant de douleurs sévères. Ces efforts de communication et de formation soutiennent également la réputation

d'Aguettant en tant qu'entreprise engagée envers l'innovation médicale et le bien-être des patients.

4. Conclusion

Les affaires médicales représentent l'épine dorsale reliant les innovations scientifiques aux besoins concrets des patients au sein de l'industrie pharmaceutique. À travers cette thèse, nous avons examiné cette industrie en perpétuelle évolution, explorant son histoire, ses défis, ses stratégies de commercialisation et les implications concrètes au travers du cas du Laboratoire Aguettant. Au cœur de ce travail, le rôle essentiel des affaires médicales a été mis en lumière, démontrant son influence indéniable sur chaque aspect de cette industrie.

L'évolution au fil du temps des affaires médicales a non seulement façonné la manière dont les médicaments sont développés, mais également comment ils sont perçus, évalués et finalement adoptés dans les systèmes de soins de santé. De la recherche approfondie à l'évaluation des besoins médicaux, des stratégies de communication aux partenariats stratégiques, chaque étape du processus de développement et de commercialisation d'un médicament est imprégnée de la vision et de l'expertise des affaires médicales.

Dans un monde de plus en plus complexe et connecté, où la technologie et les attentes des patients évoluent rapidement, les affaires médicales sont la voie vers une compréhension plus profonde des besoins des patients. Elles ouvrent la voie à une communication transparente et éthique entre l'industrie pharmaceutique, les professionnels de la santé et les patients, favorisant ainsi un écosystème où l'innovation répond véritablement aux besoins médicaux non satisfaits.

L'exemple du Laboratoire Aguettant illustre parfaitement comment les affaires médicales sont intimement liées à l'avènement de solutions thérapeutiques novatrices. En analysant les mécanismes de la douleur, en comprenant les différentes stratégies thérapeutiques existantes et en évaluant constamment les besoins médicaux, les affaires médicales ont permis à ce

laboratoire de se positionner en tant qu'acteur engagé et responsable dans ce domaine pharmaceutique.

Cependant, ce rôle crucial des affaires médicales nécessite une évolution continue et une adaptation constante. Les défis émergents, tels que la révolution technologique et les attentes croissantes des patients, recherchant une participation active dans leur prise en charge, appellent à une refonte permanente des approches des affaires médicales. Il devient impératif de rester à la pointe de la recherche, de la communication et de l'interaction avec les parties prenantes pour garantir que les médicaments répondent aux besoins réels de la population tout en respectant les normes éthiques les plus élevées.

En conclusion, les affaires médicales demeurent un maillon essentiel dans la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique. Leur rôle d'interface entre la science et les besoins médicaux concrets demeure crucial pour façonner un avenir où l'innovation répondra de manière précise, éthique et efficiente aux défis de la santé mondiale.

1. Larousse . Définitions : pharmacie - Dictionnaire de français Larousse [En ligne]. [cité 24 mai 2023]. Disponible sur:
<https://www.larousse.fr/dictionnaires/francais/pharmacie/60127>
2. Anderson S. Making Medicines: A Brief History of Pharmacy and Pharmaceuticals. Pharmaceutical Press; 2005. 354 p.
3. Terracol . Découverte de la pénicilline : 80 ans au service de la santé. [En ligne]. 2022 [cité 3 janv 2024]. Disponible sur: <https://www.geo.fr/histoire/decouverte-de-la-penicilline-80-ans-au-service-de-la-sante-207730>
4. Bonnemain B. Histoire de l'industrie pharmaceutique en France : De la liberté à la liberté surveillée (1800 à nos jours). Debater Eur. 1 févr 2016;15-47.
5. Statista. Principaux fabricants de médicaments génériques par chiffre d'affaires dans le monde en 2014. [En ligne]. [cité 3 janv 2024]. Disponible sur:
<https://fr.statista.com/statistiques/571307/chiffre-d-affaire-des-principaux-fabricants-de-medicaments-generiques-dans-le-monde-en/>
6. Nioré J. L'histoire de la pharmacie. [Thèse d'exercice]. Marseille, France : Université Aix Marseille ; 2019
7. Deroy X. Le secteur pharmaceutique et l'histoire du contrôle de l'innovation. Rev Fr Gest. 2008;188-189(8-9):175-83.
8. Loi n°90-510 du 25 juin 1990 tendant à rendre identique, pour les médicaments et les autres produits, la durée effective de la protection assurée par les brevets. 90-510 juin 25, 1990.
9. Loi n° 98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la sécurité sociale pour 1999.
10. Soulas C. Les stratégies alternatives des labos pharmaceutiques. Expans Manag Rev. 2014;152(1):30-5.
11. Deroy X. Le secteur pharmaceutique et l'histoire du contrôle de l'innovation. Rev Fr Gest. 2008;188-189(8-9):175-83.
12. Le Monde. Affaire du Mediator : ce qu'il faut savoir avant le jugement attendu lundi. [En ligne]. 29 mars 2021 [cité 25 mai 2023]; Disponible sur:
https://www.lemonde.fr/societe/article/2021/03/29/affaire-du-mediator-ce-qu-il-faut-savoir-avant-le-jugement_6074806_3224.html
13. LOI n° 2011-2012 du 29 décembre 2011 relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé (1). 2011-2012 déc 29, 2011.
14. Troude-Chastenet P. Santé publique et démocratie : l'affaire du Médiateur. Études. 2011;415(9):185-96.

15. Wikipedia. Industrie pharmaceutique. [En ligne]. 2023 [cité 26 mai 2023]. Disponible sur:
https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Industrie_pharmaceutique&oldid=203055432
16. Le Monde. Derrière l'expression « Big Pharma », des milliards de dollars mais une réalité plus complexe. [En ligne]. 26 nov 2020 [cité 26 mai 2023]; Disponible sur:
https://www.lemonde.fr/les-decodeurs/article/2020/11/26/big-pharma-que-pesent-les-grands-acteurs-de-l-industrie-du-medicament-et-des-vaccins_6061237_4355770.html
17. Coutinet N, Abécassis P. Le développement des médicaments d'automédication : enjeux pour les firmes, les institutions de régulation et les consommateurs.
18. Abecassis P, Coutinet N. Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques. *Horiz Strat.* 2008;7(1):111-39.
19. Greene W. The Emergence of India's Pharmaceutical Industry and Implications for the U.S. Generic Drug Market. US International Trade Commission. 2017
20. Alliancy. Schiliro A. [Tribune] L'intelligence artificielle, maillon fort de la R&D pharmaceutique [En ligne]. 2023 [cité 19 juin 2023]. Disponible sur:
<https://www.alliancy.fr/intelligence-artificielle-maillon-fort-rd-pharmaceutique>
21. LEEM. La production pharmaceutique c'est quoi ? [En ligne]. [cité 28 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/la-production-pharmaceutique-cest-quoi>
22. LEEM. Production et entreprises [En ligne]. [cité 3 déc 2023]. Disponible sur:
<https://www.leem.org/production-et-entreprises>
23. LEEM. Chargé/e des affaires réglementaires [En ligne]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/referentiels-metiers/chargee-des-affaires-reglementaires>
24. Weltgesundheitsorganisation, Collaborating Centre for International Drug Monitoring, éditeurs. The importance of pharmacovigilance: safety monitoring of medicinal products. Geneva: WHO [u.a.]; 2002. 48 p.
25. CHU de Rouen. Qu'est-ce que la pharmacovigilance ? [En ligne]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.chu-rouen.fr/la-pharmacovigilance/>
26. LEEM. Recherche et développement [En ligne]. [cité 27 mai 2023]. Disponible sur:
<https://www.leem.org/recherche-et-developpement>
27. Taylor D. The Pharmaceutical Industry and the Future of Drug Development. 27 août 2015 [cité 19 juill 2023]; Disponible sur: <https://books.rsc.org/books/edited-volume/553/chapter/204949/The-Pharmaceutical-Industry-and-the-Future-of-Drug>
28. Les Echos. Les nouveaux défis de l'industrie pharmaceutique. [En ligne]. 2018 [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.lesechos.fr/2018/02/les-nouveaux-defis-de-l-industrie-pharmaceutique-985360>

29. Statista. Nombre d'employés de Sanofi 2009-2021. [En ligne]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://fr.statista.com/statistiques/574937/nombre-demployes-de-sanofi-2009/>
30. LEEM. L'industrie pharmaceutique en France : emploi et localisation | [En ligne]. [cité 29 mai 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/l-industrie-pharmaceutique-en-france-emploi-et-localisation>
31. LEEM. Manifesto : pour une Europe innovante en santé [En ligne]. [cité 2 nov 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/manifesto-pour-une-europe-innovante-en-sante>
32. LEEM. La France revient dans le top 3 européen sur la recherche clinique [En ligne]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/presse/la-france-revient-dans-le-top-3-europeen-sur-la-recherche-clinique>
33. Bedenkov A, Rajadhyaksha V, Beekman M, Moreno C, Fong PC, Agustin L, et al. Developing Medical Affairs Leaders Who Create the Future. *Pharm Med.* 2020;34(5):301-7.
34. Furtner D, Shinde SP, Singh M, Wong CH, Setia S. Digital Transformation in Medical Affairs Sparked by the Pandemic: Insights and Learnings from COVID-19 Era and Beyond. *Pharm Med.* 1 févr 2022;36(1):1-10.
35. LEEM. Responsable médical en région (RMR-MSL) [En ligne]. [cité 3 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/referentiels-metiers/responsable-medical-en-region-rmr-msl>
36. AFCROS. Fiche métier – Medical advisor | Les entreprises de la recherche clinique. [En ligne]. 2020 [cité 3 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.afcros.com/fiche-metier-medical-advisor/>
37. LEEM. Directeur/trice des affaires médicales /pharmaceutiques [En ligne]. [cité 3 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.leem.org/referentiels-metiers/directeurtrice-des-affaires-medicales-pharmaceutiques>
38. McKinsey. A vision for medical affairs in 2025 | [En ligne]. [cité 1 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.mckinsey.com/industries/life-sciences/our-insights/a-vision-for-medical-affairs-in-2025>
39. Davenport T, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthc J.* juin 2019;6(2):94-8.
40. Magrabi F, Ammenwerth E, McNair JB, De Keizer NF, Hyppönen H, Nykänen P, et al. Artificial Intelligence in Clinical Decision Support: Challenges for Evaluating AI and Practical Implications. *Yearb Med Inform.* août 2019;28(1):128-34.
41. Kemougne M. Gestion de la stratégie commerciale dans l'industrie pharmaceutique: état des lieux et perspectives [Thèse d'exercice]. Rouen, France : Université de Rouen ; 2015

42. Bhat VN. Patent term extension strategies in the pharmaceutical industry. *Pharm Policy Law*. 1 janv 2005;6(0):109-22.
43. Song CH, Han JW. Patent cliff and strategic switch: exploring strategic design possibilities in the pharmaceutical industry. *SpringerPlus*. 23 mai 2016;5(1):692.
44. Dubey R, Dubey J. Pharmaceutical Product Differentiation: A Strategy for Strengthening Product Pipeline and Life Cycle Management. *J Med Mark*. 1 avr 2009;9(2):104-18.
45. Hong SH, Shepherd MD, Scoones D, Wan TTH. Product-Line Extensions and Pricing Strategies of Brand-Name Drugs Facing Patent Expiration. *J Manag Care Pharm*. nov 2005;11(9):746-54.
46. Teece DJ. Business Models, Business Strategy and Innovation. *Long Range Plann*. 1 avr 2010;43(2):172-94.
47. Zott C. The Business Model: Recent Developments and Future Research - [En ligne]. 2011 [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/abs/10.1177/0149206311406265?journalCode=joma>
48. Mitra J, Tait J. Analysing stratified medicine business models and value systems: innovation-regulation interactions. *New Biotechnol*. 15 sept 2012;29(6):709-19.
49. Bigliardi B, Nosella A, Verbano C. Business models in Italian biotechnology industry: a quantitative analysis. *Technovation*. 1 nov 2005;25(11):1299-306.
50. Coutinet N, Abecassis P. Une approche descriptive des stratégies de F&A et d'alliances des firmes pharmaceutiques. *J Déconomie Médicale*. 2008;26(6-7):317-30.
51. Science Direct. Motivations for strategic alliances in the pharmaceutical/biotech industry: Some new findings - [En ligne]. [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1047831004000045>
52. Cohen WM, Levinthal DA. Innovation and Learning: The Two Faces of R & D. *Econ J*. 1989;99(397):569-96.
53. Chesbrough H, Vanhaverbeke W, West J. *Open Innovation: Researching A New Paradigm*. 2008.
54. Librairie Lavoisier. La nouvelle économie industrielle de la pharmacie. [En ligne]. [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.lavoisier.fr/livre/economie/la-nouvelle-economie-industrielle-de-la-pharmacie-structures-industrielles-dynamique-d-innovation-et-strategies-commerciales/hamdouch/descriptif-9782842992842>
55. LEFIGARO. GSK et Pfizer s'allient dans les traitements contre le sida. [En ligne]. 2010 [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.lefigaro.fr/societes/2010/03/13/04015-20100313ARTFIG00125-gsk-et-pfizer-s-allient-dans-les-traitements-contre-le-sida-.php>

56. Gautam A, Pan X. The changing model of big pharma: impact of key trends. *Drug Discov Today*. 1 mars 2016;21(3):379-84.
57. Barteit S, Lanfermann L, Bärnighausen T, Neuhann F, Beiersmann C. Augmented, Mixed, and Virtual Reality-Based Head-Mounted Devices for Medical Education: Systematic Review. *JMIR Serious Games*. 8 juill 2021;9(3):e29080.
58. Egger J, Masood T. Augmented reality in support of intelligent manufacturing – A systematic literature review. *Comput Ind Eng*. 1 févr 2020;140:106195.
59. ScienceDirect. Current Perspectives on the Development of Industry 4.0 in the Pharmaceutical Sector - [En ligne]. [cité 6 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2452414X20300066>
60. J Med Mark. Kvesic DZ. Product Lifecycle Management: Marketing Strategies for the Pharmaceutical Industry. [En ligne]. 1 sept 2008 [cité 19 juin 2023]; Disponible sur: <https://journals.sagepub.com/doi/epdf/10.1057/jmm.2008.23>
61. Ching AT. Consumer learning and heterogeneity: Dynamics of demand for prescription drugs after patent expiration. *Int J Ind Organ*. 1 nov 2010;28(6):619-38.
62. Donohue J. A History of Drug Advertising: The Evolving Roles of Consumers and Consumer Protection. *Milbank Q*. déc 2006;84(4):659-99.
63. Wikipedia. Aguettant. [En ligne]. 2021 [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Aguettant&oldid=179133931>
64. Aguettant. Qui sommes-nous [En ligne]. [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.aguettant-corporate.com/fr/groupe-pharmaceutique/qui-sommes-nous/>
65. Aguettant. Nos implantations [En ligne]. [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.aguettant.fr/aguettant-en-france/nos-implantations/>
66. Aguettant. Notre démarche R&D [En ligne]. [cité 20 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.aguettant.fr/aguettant-en-france/notre-demarche-rd/>
67. Le Bars D, Willer JC. Physiologie de la douleur. *EMC - Anesth-Réanimation*. 1 oct 2004;1(4):227-66.
68. Acapo S, Seyrès P, Savignat E. Définition et évaluation de la douleur. *Kinésithérapie Rev*. 1 juin 2017;17(186):44-55.
69. Haute Autorité de Santé. Douleur chronique : reconnaître le syndrome douloureux chronique, l'évaluer et orienter le patient [En ligne]. [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_732257/fr/douleur-chronique-reconnaitre-le-syndrome-douloureux-chronique-l-evaluer-et-orienter-le-patient
70. Haute Autorité de Santé. Parcours de santé d'une personne présentant une douleur chronique. [En ligne]. [cité 27 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.has->

sante.fr/jcms/p_3218057/fr/parcours-de-sante-d-une-personne-presentant-une-douleur-chronique

71. Indian J Appl Res. A comparative study of epidural butorphanol and epidural fentanyl as adjuvants to bupivacaine in lower abdominal surgeries. [En ligne]. 2017 [cité 3 déc 2023]; Disponible sur: <https://www.semanticscholar.org/paper/A-COMPARATIVE-STUDY-OF-EPIDURAL-BUTORPHANOL-AND-AS-Niranjan-Sameer/d516e4ffc581fc1007fb7aeca0cdd427bc2740e1>
72. Calvino B. Physiologie de la douleur aiguë. Médecine Catastr - Urgences Collect. 1 mars 2021;5(1):17-20.
73. Calvino B. Les bases neurales de la douleur. Psychol Neuropsychiatr Vieil. 1 mars 2006;4(1):7-20.
74. Science. Pain Mechanisms: A New Theory. [En ligne]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.150.3699.971>
75. Bingham B, Ajit SK, Blake DR, Samad TA. The molecular basis of pain and its clinical implications in rheumatology. Nat Clin Pract Rheumatol. janv 2009;5(1):28-37.
76. Benhamou D. Évaluation de la douleur postopératoire. Ann Fr Anesth Réanimation. 1 janv 1998;17(6):555-72.
77. SFETD. Echelle Verbale Simple. [En ligne]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/notice_evs_-_echelle_verbale_simple.pdf
78. SFAR. Echelle de douleur. [En ligne]. [cité 3 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.google.com/imgres?imgurl=http://bouarroudj.net/wp-content/uploads/2019/07/echelle-douleur-verbale-simple.png&tbnid=KNGbLYxfkhqsuM&vet=12ahUKEwigsIPW5euCAxVtV6QEHWSsDbQQMygDegQIARBa..i&imgrefurl=http://bouarroudj.net/echelle-de-douleur-verbale-simple/&docid=BzLumQGVP8fW-M&w=259&h=194&q=echelle+verbale+simple&ved=2ahUKEwigsIPW5euCAxVtV6QEHWSsDbQQMygDegQIARBa&sfr=vfe&source=sh/x/im/can/1>
79. SFETD. Echelle Numerique. [En ligne]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/08/notice_-_echelle_numerique.pdf
80. SFAPS. Les echelles de douleur. [En ligne]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: <https://www.sfap.org/document/les-echelles-de-la-douleur-adulte-echelles-d-hetero-evaluation>
81. SFAPS. Les echelles de douleur. [En ligne]. [cité 3 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.sfap.org/document/les-echelles-de-la-douleur-adulte-echelles-d-hetero-evaluation>.

82. SFAP. Les échelles de la douleur -Adulte - Echelles d'hétéro évaluation. [En ligne]. [cité 3 déc 2023]. Disponible sur: https://www.google.com/imgres?imgurl=https://sfap.org/system/files/document/algoplus.jpg&tbnid=pMfuoQcYoQ3tcM&vet=12ahUKEwjTnL6i5uuCAxUISqQEHa_YB0oQMygBegQIARBS..i&imgrefurl=https://sfap.org/document/les-echelles-de-la-douleur-adulte-echelles-d-hetero-evaluation&docid=eC9UfZeyd-HNAM&w=810&h=559&q=algoplus&ved=2ahUKEwjTnL6i5uuCAxUISqQEHa_YB0oQMygBegQIARBS&sfr=vfe&source=sh/x/im/can/1
83. SFETD. Fiche-A4-37 Evaluation de la douleur postop adulte. [En ligne]. [cité 29 juin 2023]. Disponible sur: https://www.sfetd-douleur.org/wp-content/uploads/2019/10/Fiche-A4-37_evaluation-douleur-postop-adulte_7_09.pdf
84. SFETD. Les livres blancs. [En ligne]. [cité 3 déc 2023]. Disponible sur: <https://www.sfetd-douleur.org/les-livres-blancs/>
85. Delorme T. Thérapeutiques antalgiques, médicamenteuses et non médicamenteuses. Rev Prat. 30 sept 2007;57(14):1599-611.
86. Les médicaments de la douleur. Actual Pharm. 1 févr 2021;60(603):31-5.
87. Infirmiers.com. Cours - Pharmacologie - Les antalgiques. [En ligne]. [cité 19 juill 2023]. Disponible sur: <https://www.infirmiers.com/etudiants/cours-et-tests/cours-pharmacologie-les-antalgiques>
88. Haute Autorité de Santé. DZUVEO (citrates de sufentanil). [En ligne]. [cité 28 nov 2023]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3367546/fr/dzuveo-citrates-de-sufentanil

Figure 1 : Chiffre d'affaires des principaux fabricants de médicaments génériques dans le monde (2014) (5).....	18
Figure 2 : Baisse des prix de vente des médicaments au sein de l'Union Européenne entre 1998 et 2008.....	20
Figure 3 : Chiffre d'affaires des big pharma par rapport au reste de l'industrie (2020) (16) ..	24
Figure 4 : Les grandes étapes de fabrication d'un médicament (22).....	33
Figure 5 : Les principales étapes de la pharmacovigilance (25).....	39
Figure 6 : Illustration du cycle de vie du médicament (26).....	40
Figure 7: Les étapes de la recherche clinique	42
Figure 8 : Schéma de la transmission de l'influx nerveux sensoriel (67).	95
Figure 9 : Transmission et régulation du signal douloureux (71).....	96

Figure 10 : Echelle Verbale Simple (78).....	99
Figure 11 : Echelle Numérique (80).....	99
Figure 12 : Echelle Visuelle Analogique (81).	100
Figure 13 : Echelle Algoplus (82)	101

BROIZAT Thomas

Rôle des affaires médicales dans les étapes de pré-lancement : illustration par la mise sur le marché d'un nouvel antalgique.

Th. D. Pharm., Lyon 1, 2024, 119 p.

RESUME

Les affaires médicales représentent l'épine dorsale reliant les innovations scientifiques aux besoins concrets des patients au sein de l'industrie pharmaceutique. À travers cette thèse, nous avons examiné cette industrie en perpétuelle évolution, explorant son histoire, ses défis, ses stratégies de commercialisation et les implications concrètes au travers du cas du Laboratoire Aguetant. Au cœur de ce travail, le rôle essentiel des affaires médicales a été mis en lumière, démontrant son influence indéniable sur chaque aspect de cette industrie.

L'évolution au fil du temps des affaires médicales a non seulement façonné la manière dont les médicaments sont développés, mais également comment ils sont perçus, évalués et finalement adoptés dans les systèmes de soins de santé. De la recherche approfondie à l'évaluation des besoins médicaux, des stratégies de communication aux partenariats stratégiques, chaque étape du processus de développement et de commercialisation d'un médicament est imprégnée de la vision et de l'expertise des affaires médicales.

Dans un monde de plus en plus complexe et connecté, où la technologie et les attentes des patients évoluent rapidement, les affaires médicales sont la voie vers une compréhension plus profonde des besoins des patients. Elles ouvrent la voie à une communication transparente et éthique entre l'industrie pharmaceutique, les professionnels de la santé et les patients, favorisant ainsi un écosystème où l'innovation répond véritablement aux besoins médicaux non satisfaits.

L'exemple du Laboratoire Aguetant illustre parfaitement comment les affaires médicales sont intimement liées à l'avènement de solutions thérapeutiques novatrices. En analysant les mécanismes de la douleur, en comprenant les différentes stratégies thérapeutiques existantes et en évaluant constamment les besoins médicaux, les affaires médicales ont permis à ce laboratoire de se positionner en tant qu'acteur engagé et responsable dans le domaine pharmaceutique.

Cependant, ce rôle crucial des affaires médicales nécessite une évolution continue et une adaptation constante. Les défis émergents, tels que la révolution technologique et les attentes croissantes des patients, recherchant une participation active dans leur prise en charge, appellent à une refonte permanente des approches des affaires médicales. Il devient impératif de rester à la pointe de la recherche, de la communication et de l'interaction avec les parties prenantes pour garantir que les médicaments répondent aux besoins réels de la population tout en respectant les normes éthiques les plus élevées.

En conclusion, les affaires médicales demeurent un maillon essentiel dans la chaîne de valeur de l'industrie pharmaceutique. Leur rôle d'interface entre la science et les besoins médicaux concrets demeure crucial pour façonner un avenir où l'innovation répondra de manière précise, éthique et efficiente aux défis de la santé mondiale.

MOTS CLES : Affaires médicales, Industrie pharmaceutique, Innovation, Mise sur le marché

JURY

M. BOURGUIGNON Laurent, Professeur des Universités, président

MM. MILLION Marie-Emmanuelle Maître de Conférences des universités

M. DRUELLE Johan, Ancien responsable médical France, Laboratoire Aguetant

M. CROISILLE Andrea, Pharmacien Industriel

DATE DE SOUTENANCE : Vendredi 26 Janvier 2024

CONTACT : marie-emmanuelle.million@univ-lyon1.fr