



*Laboratoire de recherche sur l'industrie et
l'innovation*
(Equipe d'accueil 3604)

DOCUMENT DE TRAVAIL

DT/52/2008

Le médicament au service de qui ?

Eliane Jahan

LE MEDICAMENT AU SERVICE DE QUI ?

Eliane Jahan (CEDES, Université de Poitiers)

Texte présenté le 16 octobre 2008 à Chatellerault au séminaire ASPES.

En prélude à cette intervention, je voudrais rappeler quelques chiffres afin de bien prendre la mesure du sujet qui nous réunit aujourd'hui.

Le marché mondial du médicament, c'est :

- Un marché de 712 milliards de dollars en 2007 (Source : IMS), contre moins de 200 en 1990 ;
- Un marché en forte expansion avec un TCAM de 10 % sur la période 1998-2006 même si on observe un ralentissement de la croissance depuis 2002, du fait notamment du ralentissement du marché américain ; un rythme de croissance supérieur à celui du PIB ;
- Un secteur fortement internationalisé : les firmes à capitaux étrangers présentes en France réalisent plus de la moitié du chiffre d'affaires du secteur pharmaceutique ; mais qui demeure relativement peu concentré, en dépit des restructurations qui se sont opérées au cours des 12 dernières années. On dénombre en France en 2007, 335 entreprises industrielles (contre plus de 1 000 dans les années 1950), auxquels s'ajoutent 177 entreprises de biotechnologies (source : leem).

Les principales raisons de ce dynamisme :

- Les investissements en R&D représentent en France 11,1 % du chiffre d'affaires du secteur (4,2 milliards d'euros en 2005), soit un chiffre comparable à celui observé dans les grands pays de l'Union Européenne) ; une R&D qui a vu ses effectifs tripler en 20 ans, de sorte qu'aujourd'hui, 20 % des effectifs sont employés à la recherche.
- Une capacité d'innovation très forte, résultat des investissements en RD : de sorte que la croissance du marché résulte essentiellement de la substitution de produits récents (donc coûteux) à des produits plus anciens ;
- Des budgets promotionnels importants qui traduisent une politique commerciale offensive.

La France dans le marché mondial :

- La France : 1^{er} producteur européen et un des premiers exportateurs mondiaux. L'industrie pharmaceutique opérant en France occupe le 1^{er} rang en Europe depuis 1995, alors que la France était derrière l'Allemagne auparavant. **La France est un des principaux bénéficiaires de la réorganisation du secteur qui s'est opérée en Europe**, (plus de 12 000 emplois créés par les investisseurs étrangers dans le seul secteur des médicaments) grâce à un environnement national attractif et une meilleure lisibilité de la politique française du médicament : si la réglementation s'est durcie, la couverture sociale est restée généreuse, faisant des laboratoires pharmaceutiques l'un des principaux bénéficiaires des caisses d'assurance-maladie ;

- Un secteur qui emploie directement 103 530 personnes (chiffre 2006), auxquelles il faut ajouter 207 500 emplois induits (pharmacies d'officine, grossistes-répartiteurs, centres de recherche distincts et sociétés extérieures de visite médicale, ...); un secteur qui crée des emplois (plus de 11 000 recrutements en 2006), alors que la plupart des secteurs industriels ont plutôt tendance à en perdre ;
- Un secteur générateur de devises (4^{ème} excédent commercial de la France en 2007) avec un excédent commercial de 5,8 milliards d'euros en 2007 (en baisse toutefois par rapport à 2006 : -5,6%) ;
- Une consommation de médicaments qui croît à un rythme soutenu, de 6 à 7 % par an : **en 2006, chaque français a consommé en moyenne pour 358 € de médicaments** (vendus sur ordonnance et sans ordonnance – source : rapport Economie-Santé OCDE publié le 26 juin 2008), ce qui fait de lui le quatrième consommateur au niveau mondial, derrière les Etats-Unis (535 €), le Canada (406 €) et la Belgique (371 €).

Ces quelques chiffres permettent de mettre en lumière la place de l'industrie pharmaceutique dans l'économie mondiale comme dans l'économie française, une industrie qui occupe une part de plus en plus importante dans le PIB : en ce qui concerne la France, la valeur ajoutée de l'industrie du médicament représentait 5,8 % de la valeur ajoutée de l'industrie en 2006, contre 2,1 % en 1990 et 0,8 % en 1980.

MAIS :

- Un marché concentré géographiquement : en 2007, les Etats-Unis et le Canada représentaient à eux deux 45,4 % du marché mondial, alors qu'ils ne rassemblent que 5,1 % de la population mondiale (selon la dernière estimation proposée par l'Ined – début 2008), devant l'Europe (30,5 % du marché et 10,8 % de la population), le Japon (respectivement 8,7 % et 1,9 %) ; **l'Asie, l'Afrique et l'Océanie (hors Japon) se partagent 10,7 % du marché alors qu'ils regroupent près des trois quarts de la population mondiale (73,6 %)**, tandis que l'Amérique latine ne représentait que 4,7 % de ce marché pour 8,6 % de la population. La France pour sa part, occupe désormais le premier rang européen avec 5,9 % du marché, derrière l'Allemagne (5,5 %). **Soit, un peu moins de 20 % de la population mondiale (17,7 % pour être précis) se partage plus 80 % du marché mondial des médicaments (84,6 %)**. Autrement dit, la maxime selon laquelle « *les maladies sont au Sud et les traitements sont au Nord* » est plus que jamais vérifiée.
- Un marché également concentré en termes de classes thérapeutiques puisque 3 classes thérapeutiques se partagent en 2007 près de 50 % du marché officinal (48,7 % très exactement) : appareil cardio-vasculaire (19,9 %), système nerveux central (15,7 %) et appareil digestif, stomatologie, métabolisme (13,1 %). On retrouve une forte concentration au niveau des produits également puisque sur les quelques 5 200 produits vendus sur le marché français, les 100 premiers représentaient 42,7 % du chiffre d'affaires (toujours en 2007). Il existe donc un grand nombre de médicaments dont les ventes sont faibles, voire marginales.

Ces deux dernières remarques nous plongent directement dans la problématique qui est à l'ordre du jour : le médicament au service de qui ?

Le médicament fait partie de l'arsenal thérapeutique qui contribue à l'amélioration de l'état de santé d'une population. En ce sens, le médicament occupe une place centrale dans notre système de santé. Il a en particulier contribué de façon spectaculaire à l'élévation de l'espérance de vie. Mais le médicament est également un bien industriel, produit par des établissements hautement spécialisés, pour lesquels les *enjeux industriels* du médicament viennent s'ajouter à ceux de *santé publique*. Enfin, les pays développés, qui occupent une place prépondérante dans le marché mondial du médicament, ont mis en place dans la seconde moitié du XX^{ème} siècle un système de protection sociale qui permet de socialiser une partie (plus ou moins importante selon les pays) des dépenses liées au risque maladie. Or ces pays se trouvent confrontés à de nouveaux défis :

- le *vieillesse démographique* qui conduit à une hausse structurelle des dépenses de santé en général, et de médicaments en particulier ;
- une *surconsommation de médicaments*, qui met en péril l'équilibre des comptes sociaux tout en posant le problème du bon usage et de l'irrationalité de l'usage du médicament.

Parallèlement, on assiste à un creusement des inégalités au niveau mondial dans le domaine de la santé, qui s'explique en partie par les difficultés d'accès aux médicaments des pays les moins avancés. De sorte que le système du médicament est confronté aujourd'hui à de nombreux paradoxes. Parmi ceux-ci nous retiendrons :

- une concentration de la recherche dans les secteurs les plus « *porteurs* » (entendons par-là les plus rentables) au détriment de pathologies pouvant toucher beaucoup de monde (mais une population insolvable) ou au contraire ayant une trop faible prévalence (maladies orphelines) ;
- une majorité de la population mondiale n'a pas accès à des médicaments existants parce qu'ils ne peuvent en assumer le coût : je fais référence en particulier aux traitements du SIDA, qui est en train de provoquer une véritable catastrophe sanitaire dans certains pays d'Afrique en particulier.

Ainsi, le médicament qui est avant tout un bien obéissant à un enjeu de santé publique est devenu un objet industriel au cœur d'enjeux de plus en plus éloignés de cet objectif originel. Aussi, pour tenter d'éclairer le débat qui nous réunit aujourd'hui, je montrerai dans quelle mesure la réglementation est en partie à l'origine des dérives que l'on peut observer actuellement. Puis, dans un second point, nous verrons que c'est dans l'organisation même du système du médicament qu'il faut rechercher l'origine des dysfonctionnements actuels.

I – Le médicament : un bien industriel particulier

On limitera ici notre champ d'analyse aux médicaments remboursés et à la réglementation française. En effet, chaque pays possède sa propre réglementation en matière de médicaments et il serait vain de tenter ici une synthèse des différents systèmes existants.

D'après la définition du Code de la santé publique, le **médicament** désigne « *toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines et animales, ainsi que tout produit pouvant être administré en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques* » (art. L 511).

Tout médicament comporte donc un ou plusieurs principes actifs de base qui permettent de soigner, de soulager ou de prévenir la maladie. Mais un médicament présente aussi des risques pour la santé. Aussi, le médicament n'est-il pas un bien comme les autres : sa fabrication est strictement réglementée, son efficacité doit être scientifiquement démontrée et sa sécurité assurée avant d'être commercialisé. Un autre facteur distingue le médicament d'un bien ordinaire : c'est le fait que dans le cas du médicament, le consommateur est distinct à la fois du décideur et du payeur, de sorte que la formation de son prix ne peut obéir aux mêmes règles que dans le cas d'un bien ordinaire.

Nous allons donc dans ce premier point rappeler quelles sont les principales phases de la procédure de mise sur le marché d'un médicament en France, avant d'en montrer les limites.

1) La procédure de mise sur le marché du médicament en France

Précisons tout d'abord qu'en France, la fabrication, l'importation, l'exportation, la distribution en gros des médicaments et l'exploitation des spécialités pharmaceutiques ne peuvent être faits que par des établissements spécialisés, c'est-à-dire les établissements pharmaceutiques homologués. De plus, pour qu'une nouvelle molécule devienne un médicament, elle doit passer toute une série de tests, afin d'évaluer le rapport **bénéfice/risque** du médicament pour un domaine thérapeutique donné.

Ainsi, la première phase d'élaboration d'un médicament est la phase de recherche proprement dite, au cours de laquelle on va isoler des molécules, qui feront ensuite l'objet d'études pré-cliniques (tests sur animaux). Cette phase dure environ 5 ans. Elle est ensuite suivie de la phase de développement, d'une durée d'environ 5 ans elle aussi. C'est au cours de cette seconde étape que sont réalisés les essais cliniques sur l'homme. Ceux-ci permettent de préciser les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du produit, de démontrer son efficacité et sa bonne tolérance. La méthode la plus utilisée à ce stade est l'essai thérapeutique randomisé en double aveugle, comparant la nouvelle molécule à un placebo. Dans ce domaine, la réglementation est devenue beaucoup plus contraignante au cours de ces dernières années, le nombre d'essais cliniques et le nombre de patients exigés dans chaque essai ayant plus que doublé depuis la fin des années 1970.

Une fois les études cliniques réalisées, on passe à la phase de procédures administratives, qui peut durer 2 à 3 ans. Avant d'arriver sur le marché, le médicament fait en effet l'objet d'une procédure d'agrément : il doit recevoir une **autorisation de mise sur le marché** (AMM). L'établissement pharmaceutique va donc constituer un dossier comprenant toutes les informations nécessaires pour que les experts chargés d'accorder l'AMM prennent

leur décision dans les meilleures conditions. Les informations portent plus particulièrement sur :

- la composition du produit (qualitative et quantitative) ;
- les indications, contre-indications et effets indésirables ;
- la description des méthodes de contrôle et les résultats des essais cliniques.

Il existe deux types de procédures de demande d'AMM : la procédure nationale, destinée aux médicaments qui ne sont pas commercialisés dans plus d'un Etat membre et les procédures communautaires utilisées lorsqu'un médicament est destiné à plusieurs Etats membres.

La procédure nationale

En France, cette mission d'expertise est confiée depuis le 1^{er} juillet 1998 à l'**AFSSAPS** (Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé), qui a remplacé l'Agence du Médicament. Un changement qui traduit un élargissement du domaine de compétence de l'institution à l'ensemble des produits de santé, alors qu'il était au départ limité aux seuls médicaments remboursables. Une évolution qui s'explique par la récurrence des crises sanitaires, qui ne se limitent pas aux seuls médicaments : exemple avec la crise du sang contaminé et appellent une plus grande vigilance. Aussi, l'AFSSAPS a-t-elle vu progressivement ses missions s'élargir et intervient de plus en plus en aval dans le système du médicament. C'est-à-dire que non seulement l'AFSSAPS est habilitée à accorder ou non l'AMM, mais elle peut aussi décider d'interdire ou de suspendre la commercialisation d'un produit, si celui-ci est soupçonné de présenter un danger pur la santé humaine dans des conditions normales d'utilisation.

Les procédures communautaires

Il existe depuis 2005 trois procédures d'enregistrement communautaire :

- la *procédure centralisée* : le laboratoire dépose son dossier auprès de l'**Agence européenne pour l'évaluation des médicaments** (EMA) Si l'agrément est octroyé, le médicament a accès d'emblée à l'ensemble du marché européen.
- la *procédure de reconnaissance mutuelle* : une autre façon de se voir garantir l'accès à d'autres Etats membres de la Communauté consiste à obtenir l'agrément dans un pays et à l'étendre à d'autres Etats par la procédure de **reconnaissance mutuelle**, principe selon lequel toute marchandise légalement fabriquée dans un Etat membre ne peut être interdite à la vente sur le territoire d'un autre Etat membre, même si leurs exigences techniques et de qualité sont différentes. Ce principe a été introduit dans la Communauté pour favoriser la libre circulation des marchandises au sein de la Communauté lorsque l'harmonisation technique n'est pas possible.
- Enfin, il existe depuis 2005 une troisième procédure : la procédure décentralisée qui consiste pour une entreprise à déposer une demande d'agrément simultanément dans tous les Etats Membres. L'évaluation est alors menée par un Etat choisi comme Etat membre de référence, et si l'AMM est accordée par cet Etat, elle l'est en même temps dans tous les autres.

Enfin, lorsqu'un laboratoire souhaite obtenir l'AMM à l'extérieur de l'UE, il doit déposer un dossier auprès des autorités compétentes du pays concerné. Exemple : la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis.

Lorsque le laboratoire a obtenu l'AMM pour son médicament, on passe à la phase de fixation du taux de remboursement et du prix du médicament. C'est à cette phase qu'intervient la **Commission de Transparence** dont le rôle est de donner un avis technique sur la demande d'inscription sur la liste des médicaments remboursables. Depuis 1999, l'attribution de cet agrément et la fixation du prix du médicament sont conditionnés par un nouveau critère : *l'amélioration du service médical rendu* (ASMR). En effet, pour bénéficier d'un taux de remboursement avantageux, le médicament doit apporter un véritable « plus » thérapeutique par rapport aux traitements existants et/ou diminuer le coût du traitement. La Commission de transparence est donc chargée de faire une évaluation comparative des différents produits ainsi que de promouvoir le bon usage du médicament afin d'éviter les dépenses injustifiées pour l'assurance maladie. Depuis 2005, un nouvel intervenant (la **Haute Autorité de Santé** – HAS) est ensuite chargée d'émettre un avis après l'évaluation de la Commission de Transparence. Et c'est sur la base de cette double lecture (évaluation + avis) que le **Comité Economique des produits de santé** fixe le taux de remboursement du médicament, pour une durée de 5 ans, période au terme de laquelle une nouvelle expertise sera réalisée. Il reste à fixer son prix de vente. Depuis 1996, celui-ci est fixé de manière conventionnelle entre le CEPS et le laboratoire pharmaceutique, sur la base notamment du critère d'ASMR. Le médicament remboursable est en effet un des rares biens industriels en France dont le prix n'est pas libre (avec le tabac et le livre). Si la négociation ne débouche sur aucun accord entre les deux parties, le prix du médicament est fixé de manière autoritaire par arrêté ministériel. Au prix retenu, s'ajoute la marge qui est définie par les ministres de la Santé, de la Sécurité Sociale et de l'Economie. Ces conventions signées entre le Comité Economique et les laboratoires vont au-delà de la simple procédure de négociation du prix du médicament ; elles concernent également la politique de promotion du laboratoire et le respect d'un certain nombre d'engagements tels que le développement de génériques, un objectif de croissance du chiffre d'affaires, ...

A l'issue de cette procédure, le médicament va pouvoir faire l'objet d'une publicité. Mais là encore, on a une opération qui est sous contrôle :

Pour ce qui concerne la publicité auprès du grand public, elle est interdite en France depuis 1941 pour les médicaments remboursables.

N.B. : elle est autorisée depuis les années 1990 pour les autres mais soumise à autorisation préalable de l'AFSSAPS qui accorde un visa de publicité sous certaines conditions (notamment avoir reçu l'AMM).

En ce qui concerne la publicité auprès du corps médical, elle est autorisée depuis 1963, mais soumise à une véritable éthique. Selon l'article L-551 du Code de la Santé Publique, la publicité pour le médicament ne doit pas être trompeuse, ni porter atteinte à la protection de la santé publique ; elle doit s'appuyer sur une présentation objective du médicament et favoriser son bon usage ; elle doit respecter les dispositions de mise sur le marché. Les principaux supports de la promotion des médicaments sont la presse médicale, ainsi que le démarchage et la prospection par les visiteurs médicaux. Précisons que la presse médicale est une presse spécialisée très dépendante des laboratoires pharmaceutiques. En-dehors de la revue Prescrire, qui est la seule revue indépendante, toutes les autres sont financées par les laboratoires. En ce qui concerne le second canal de diffusion des informations scientifiques concernant les médicaments, les réseaux de VM, la prospection s'inscrit dans le cadre d'une **Charte de la Visite Médicale** signée en décembre 2004 entre le Leem (organisation professionnelle regroupant les entreprises du médicament, anciennement SNIP) et le Comité Economique des produits de santé. Cette charte a remplacé le référentiel des bonnes pratiques de la visite

médicale signé par les entreprises du médicament. Cette charte reconnaît le rôle de la visite médicale comme moyen de favoriser le bon usage des médicaments grâce à la qualité de l'information délivrée. Le visiteur médical délivre une information thérapeutique qui doit concourir à la qualité des traitements tout en évitant le mésusage et les dépenses inutiles. Les incitations à prescrire ou à délivrer les médicaments (primes, avantages pécuniaires ou en nature) sont interdites (loi anti-cadeaux). Les avantages tels que les invitations à des congrès scientifiques ou à des manifestations de promotion et/ou formation, la participation à des activités de recherche ou d'évaluation scientifique doivent faire l'objet d'une convention transmise à l'Ordre des médecins. Enfin, la remise d'échantillons est interdite même si l'envoi d'échantillons à la demande d'un médecin reste possible.

Comme on peut le constater, la mise sur le marché d'un médicament fait donc l'objet d'une procédure très réglementée, un long processus d'évaluation et de contrôle destiné à apporter la preuve scientifique de son efficacité et de sa sécurité. Dans quelle mesure cette procédure atteint-elle ces objectifs ?

2) Les problèmes posés par la procédure d'AMM

Malgré toutes les mesures de contrôle, les efforts pour promouvoir le bon usage du médicament, la réglementation est loin de résoudre tous les problèmes : tandis que le retrait précipité du marché de certains médicaments remet à l'ordre du jour les problèmes liés à l'évaluation du médicament, la hausse continue des dépenses de médicaments soulève la question de l'indépendance des expertises.

C'est pour répondre à un certain nombre de critiques adressées à l'encontre de ce système du médicament, qu'a été adoptée une nouvelle législation européenne le 30 mars 2004. Nous allons dans ce second point analyser les changements apportés par cette nouvelle législation en reprenant les principales critiques formulées à l'encontre du système.

- *Le manque de transparence des agences*

On a vu que la procédure de mise sur le marché du médicament reposait sur un certain nombre de commissions d'agences du médicament (AFSSAPS, Commission de transparence, Comité Economique, ... pour ne citer que les institutions françaises). Or, l'un des reproches souvent adressés à l'encontre de ces agences, est leur manque de transparence. En effet, ces Commissions se réunissent à huit clos, dans le plus grand secret ; seules sont rendues publiques les décisions finales des experts. C'est donc pour aller vers une plus grande transparence des agences nationales qu'ont été adoptées des mesures telles que : l'accès du public aux ordres du jour, aux comptes-rendus des réunions et aux rapports d'évaluation ; idem au niveau européen avec l'accès du public à tous les documents qui ont permis la prise de décision.

- *Des agences sous influence*

Il s'agit là du second problème soulevé dans le fonctionnement du système : celui de l'indépendance des agences nationales. En effet, les experts travaillant dans les commissions d'évaluation du médicament sont des spécialistes, qui le plus souvent, travaillent aussi pour des firmes pharmaceutiques. Par ailleurs, les agences nationales sont financées par des redevances payées par les firmes pharmaceutiques. Aussi, **les agences sont-elles considérablement influencées par les laboratoires pharmaceutiques**. Ces derniers vont alors pouvoir faire pression au niveau de la procédure d'AMM, de la fixation du prix et du

taux de remboursement. C'est-à-dire qu'ils vont pouvoir bénéficier de prix « trop » (?) élevés au regard des critères retenus. Dans ce domaine, la nouvelle réglementation a apporté peu de changements.

En ce qui concerne le problème de l'indépendance des agences nationales, celui-ci est loin d'être résolu : la Directive de 2004 stipule que « *les agents chargés d'accorder les autorisations, les rapporteurs et les experts (...) n'aient dans l'industrie pharmaceutique aucun intérêt financier ou autre qui pourrait nuire à leur impartialité* ». En matière d'évaluation du médicament, là encore peu de changement : les critères retenus pour la commercialisation restent les mêmes (qualités pharmacocinétiques et –dynamiques, efficacité et sécurité d'emploi) ; les évaluations cliniques comparatives ne sont toujours pas obligatoires. Or, seules de telles évaluation comparatives permettraient de véritablement évaluer la **valeur ajoutée thérapeutique** par rapport à l'existant, c'est-à-dire de dire si le médicament apporte un véritable progrès thérapeutique. Or, on aborde là un point crucial de la procédure de commercialisation du médicament, puisque son taux de remboursement et son prix sont fixés en partie en fonction du caractère plus ou moins innovant du produit. Autant un traitement radicalement nouveau peut justifier d'un prix élevé, autant un médicament qui n'apporte pas grand-chose de nouveau ne doit pas faire l'objet d'une survalorisation. Or, avec l'arrivée à expiration de brevets de nombreuses molécules, les laboratoires peuvent être incités à mettre sur le marché des produits nouveaux pour ne pas subir la concurrence des génériques, même si ceux-ci ne sont pas fondamentalement innovants. La seule manière d'obtenir satisfaction pour un laboratoire est alors de disposer d'une influence suffisante au sein des agences pour obtenir un prix et un taux de remboursement suffisamment attractif. Le seul point positif de la Directive dans ce domaine est l'apparition de cette notion de valeur ajoutée thérapeutique.

C'est peut-être au niveau de la procédure d'AMM que les changements sont les plus significatifs. Jusqu'à présent, l'obligation de recours à la procédure centralisée était limitée aux seuls médicaments issus des biotechnologies. La procédure la plus couramment observée était la procédure nationale avec reconnaissance mutuelle pour accéder aux autres marchés européens. Une procédure à la réglementation peu précise et opaque en pratique. Aussi, va-t-on vers plus de transparence avec ***l'extension du champ d'application de la procédure centralisée aux nouvelles substances dont l'indication revendiquée concerne*** : le Sida, un cancer, une maladie neuro-dégénérative, le diabète, les médicaments ayant le statut de médicament orphelin (à compter du 20 novembre 2005) ; et aux médicaments soignant les maladies auto-immunes et autres « *dysfonctionnements immunitaires* », ainsi que les maladies vitales à compter du 20 mai 2008. Par ailleurs, les laboratoires réclamaient un raccourcissement du délai pour l'examen de la demande d'AMM de 210 à 150 jours. Le délai de 210 jours est maintenu. Un délai de 150 jours est néanmoins autorisé, mais uniquement dans la procédure centralisée, et si le médicament présente « *un intérêt majeur du point de vue de la santé publique et notamment du point de vue de l'innovation thérapeutique* » et si la demande est « *dûment motivée* ». En ce qui concerne le renouvellement de l'AMM au bout de 5 ans, il s'agit de veiller à ce que celui-ci ne soit pas une simple formalité administrative. Enfin, la Directive introduit un nouveau concept : celui d'« *usage compassionnel* » : il autorise la mise à disposition d'un médicament avant l'obtention de l'AMM pour les patients « *souffrant d'une maladie invalidante, chronique ou grave, ou d'une maladie considérée comme mettant la vie en danger* » et « *ne pouvant être traitée de manière satisfaisante par un médicament existant* ».

- ***Le système de protection***

Compte tenu de la durée qui sépare l'isolement d'une molécule de la commercialisation du médicament (une phase de RD d'une durée de 10 ans en moyenne à laquelle il faut ajouter deux à trois années de procédures administratives), les médicaments sont protégés par un système de brevet particulier. La protection des données est de 6 ans dans la moitié des Etats membres et 10 ans dans les autres Etats, dont la France : soit un brevet de 20 ans auquel s'ajoute un Certificat Complémentaire de Protection qui peut allonger la période de protection du produit pour une durée maximale de 5 ans. Au-delà de cette période, le médicament tombe dans le domaine public et devient ***générizable***. L'objectif de ce système est de récompenser les efforts de recherche, de plus en plus coûteux, en accordant un monopole temporaire d'exploitation aux laboratoires pharmaceutiques. La Directive de 2004 a procédé à une harmonisation à la hausse, portant à 8 ans la « *protection des données* » des essais cliniques, sans possibilité de commercialiser un médicament générique avant 10 ans. Une protection supplémentaire de 1 an est accordée pour les médicaments qui reçoivent une nouvelle indication autorisée pendant les 8 premières années. On a là encore une mesure qui va dans le sens des intérêts des laboratoires.

On a donc une réglementation qui évolue, pour tenter de s'adapter aux nouvelles contraintes de l'environnement. Mais au-delà des imperfections de la procédure d'AMM et de ses effets pervers qui viennent d'être soulignés, c'est tout un système qui porte en lui, à tous les niveaux, des incitations à la surconsommation de médicaments dans un pays comme la France. C'est ce que nous allons tenter de montrer par une analyse du système du médicament à partir des acteurs qui le composent.

II - Le système du médicament en France

J'ai volontairement délimité mon champ d'analyse aux médicaments qui font l'objet d'un remboursement de la part des caisses d'assurance maladie dans la mesure où les autres médicaments (non remboursés) s'apparentent davantage à un bien de consommation ordinaire à certains égards. Le médicament remboursé au contraire ne constitue pas un bien ordinaire dans la mesure où il s'inscrit dans un système particulier qui met en interaction des acteurs dont les intérêts peuvent parfois être contradictoires.

1) Les producteurs

Le premier maillon du système du médicament est bien sûr le producteur (défini au sens large), c'est-à-dire celui qui conçoit, fabrique et commercialise les médicaments. Si, au départ, les médicaments étaient des produits naturels, ils sont progressivement devenus des produits industriels, grâce notamment aux progrès de la chimie. De sorte qu'aujourd'hui, la grande majorité des médicaments est produite par des entreprises hautement spécialisées qui appartiennent au secteur de l'industrie pharmaceutique. **Ces entreprises appartiennent à la sphère privée et sont par conséquent guidées dans leur stratégie de développement par la recherche du profit maximal.**

Le secteur de l'industrie pharmaceutique a connu d'importantes restructurations au cours des 15 dernières années du fait principalement de l'évolution des marchés et des mutations technologiques. Avec un rythme d'évolution annuel de 6 à 7 % de la consommation pharmaceutique, le marché du médicament se caractérise par un potentiel d'évolution important, potentiel qui n'est pas près de se tarir compte tenu notamment du vieillissement de la population. Parallèlement, la recherche-développement dans ce secteur a un coût de plus en plus élevé, ce qui incite les entreprises à se regrouper afin d'atteindre la taille critique qui permette de réaliser des **économies d'échelle**. Car un des problèmes du médicament, outre le fait qu'il s'agit d'un produit strictement réglementé (comme nous l'avons vu dans le point précédent), réside dans la longueur de son processus de production. On estime en moyenne à 10 à 13 ans le délai qui sépare la recherche sur de nouvelles molécules et la mise sur le marché d'un médicament. C'est pourquoi il est nécessaire pour une firme d'entretenir un vivier important de molécules aux différentes phases de la recherche, afin d'être en mesure de lancer régulièrement de nouveaux médicaments sur le marché. Si l'on ajoute les effets de la réglementation, on a **une innovation dans ce secteur qui nécessite des investissements de plus en plus lourds** (le coût de développement d'une nouvelle molécule est actuellement estimé à 1 milliard d'euros), et qui explique, au moins en partie, les **fusions-acquisitions** qui se sont opérées au cours des 10 dernières années dans un secteur qui reste malgré tout encore très fragmenté. Ce mouvement de concentration a débuté en 1995 avec la fusion des britanniques Glaxo et Wellcome ; le mouvement s'est ensuite poursuivi et amplifié avec notamment la fusion du suédois Astra et du britannique Zeneca (1999), puis la fusion des américains Pfizer et Warner Lambert (2000) qui se trouvent propulsés au 1^{er} rang mondial, ainsi que des britanniques Glaxo et Smithkline (2000). La France n'est pas restée à l'écart de ce mouvement de concentration avec un premier rapprochement entre Sanofi et Synthelabo (1998), puis la création du groupe Aventis, né de la fusion entre le français Rhône-Poulenc et l'Allemand Hoechst (2000) ; puis la fusion des deux groupes français Sanofi Synthelabo et Aventis (2004), 1^{er} laboratoire opérant sur le territoire français. La dernière opération en passe de se réaliser est le rachat de Zentiva (fabricant tchèque de produits génériques) par Sanofi-

Aventis. A noter que sur les 34 opérations de fusion qui ont été réalisées depuis 1995, 24 concernent la période 2000-2007. On a donc un mouvement qui tend à s'accélérer.

Ces dernières années ont donc vu l'avènement d'un nouveau modèle d'organisation de l'industrie pharmaceutique, baptisé la « **Big Pharma** », qui repose sur de gros budgets de RD, un nombre important de nouvelles molécules et l'élargissement des marchés. On a donc un système de production et de consommation de masse, qui se caractérise pour les firmes participant au système par une forte rentabilité et une capitalisation boursière importante. L'objectif de ces firmes géantes est le lancement des fameux **blockbusters**, ces médicaments qui génèrent un chiffre d'affaires de plus d'un milliard de dollars. Néanmoins, on a un système qui manifeste certains signes d'essoufflement au cours des dernières années, pour plusieurs raisons. Tout d'abord, parce que après des années fastes en termes d'innovation (les années 1980 et 1990 ont connu un renouvellement des médicaments dans tous les grands marchés), **la capacité d'innovation de ces grandes firmes s'essouffle** avec l'érosion de la productivité de la recherche. Alors que l'industrie pharmaceutique dépense deux fois plus en recherche-développement qu'il y a 10 ans, le nombre de nouvelles molécules lancées a fortement chuté : il est passé de 41 en 1995 à 25 en 2007. Ensuite, parce que dans le même temps, les grands blockbusters de la période précédente sont tombés dans le domaine public (et sont devenus de fait génériques) ou sont en passe de l'être. D'où une incapacité de ces grandes firmes à remplacer les génériques par des produits innovants. Le symbole de ce changement est le *Mopral* (IPP), un des premiers médicaments remboursés en France, dont le brevet est arrivé à échéance en avril 2004. Selon une étude de PriceCoopers, les plus grands laboratoires devraient perdre entre 14 et 41 % de leur chiffre d'affaires d'ici 2012 du fait de l'arrivée à expiration de leurs brevets. Cette étude évalue à 157 milliards d'euros le montant des ventes exposées à court et à moyen terme à une générification. Ce qui devrait se répercuter sur l'emploi.

Le second facteur qui pourrait nuire à la Big Pharma réside dans **les politiques de régulation** mises en œuvre par les pouvoirs publics en vue de rééquilibrer les comptes sociaux. Les mesures qui s'inscrivent dans une stratégie globale de maîtrise médicalisée des dépenses de santé concernent au premier chef les médicaments avec en particulier la volonté affichée de promouvoir les génériques et les bonnes pratiques, les déremboursements ou encore le contrôle des prix. Toutes ces mesures ont pour objectif de faire baisser la consommation de médicaments qui, rapportée à la population, se situe en France aux tous premiers rangs mondiaux.

Un troisième élément qui pourrait altérer ce modèle est directement lié à la « *massification* » du marché du médicament : il s'agit de **la multiplication des « affaires »**. Tout le monde se souvient de l'affaire Vioxx, qui a d'ailleurs connu des précédents (la même mésaventure était arrivée à la firme Bayer quelques années plus tôt). Rappel : en 2004, la firme Pfizer a pris la décision de retirer son médicament du marché, celui-ci étant soupçonné de toxicité cardiaque. Cette décision est le résultat d'un calcul économique très simple : le coût engendré par le retrait du médicament (qui représentait tout de même 20 % du chiffre d'affaires de l'entreprise) a été estimé inférieur à celui qui aurait pu résulter de la multiplication des procès intentés au laboratoire. Quel que soit le bien-fondé de ces accusations, ce type d'affaire a eu pour conséquence de relancer le doute de l'opinion publique quant à la qualité des études, la nature des relations entre les laboratoires et les agences d'expertise ainsi que la critique à l'encontre des laboratoires pharmaceutiques, accusés de privilégier la logique de la rentabilité financière à celles de la santé publique. Au-delà, cette affaire illustre le changement du contexte et des mentalités ainsi que les effets pervers du système. En effet, tant que les marchés restent restreints, la probabilité d'établir une corrélation entre un décès et la prise d'un médicament reste infime. En d'autres termes,

un décès sur 10 000 personnes traitées passe inaperçu. En revanche, dès lors que l'on a affaire à une consommation de masse, le risque devient plus important. Si nous appliquons le rapport de proportionnalité précédent à une population de 10 millions de personnes, cela ne fait plus 1 mais 1 000 décès. Et à ce moment là, le scandale explose alors que l'efficacité du médicament n'est pas nécessairement en cause.

Enfin, le dernier élément qui pourrait profondément bouleverser l'organisation de l'industrie pharmaceutique, est le **changement de paradigme technologique** qui est en train de s'opérer avec le développement des biotechnologies, qui obéissent à une toute autre logique que celle de la Big Pharma. Les entreprises de biotechnologie sont généralement des firmes de petite dimension, indépendantes, dont les recherches sont orientées vers des marchés étroits (pathologies rares) et qui n'ont pas à subir la concurrence des génériques. Si leur poids économique actuel reste limité (on recense 107 biomédicaments commercialisés en France en 2008), elles se développent rapidement (ils n'étaient que 90 en 2004) et 15 % des nouveaux médicaments lancés en 2004 sont issus des biotechnologies, chiffre qui pourrait atteindre 40 % en 2010. On voit donc se développer de nouvelles formes de coopération entre les entreprises de biotechnologies, qui se spécialisent dans la recherche-développement de nouvelles molécules, et les géants de l'industrie pharmaceutique qui possèdent les structures pour développer industriellement et commercialiser les nouveaux médicaments. On pourrait donc assister à une dualisation du secteur, avec d'un côté les firmes géantes opérant sur les gros marchés, de l'autre, les entreprises de biotechnologies, nouveau vecteur de l'innovation dans le secteur.

2) Les consommateurs

Le second acteur du système du médicament, ce sont ceux qui les utilisent, c'est-à-dire les consommateurs. Or, de ce point de vue, ce qui différencie le médicament d'un bien de consommation ordinaire, c'est que le consommateur lambda ne dispose pas de l'information ou de la connaissance nécessaire qui lui permette de faire un choix éclairé. Il est donc contraint de s'en remettre à un troisième acteur qui lui, possède la connaissance : le praticien (médecin ou hospitalier).

Dans ce domaine, le comportement du consommateur a profondément évolué au cours des dernières décennies. Tout d'abord, le consommateur est de moins en moins regardant à la dépense, en raison de la généralisation de l'assurance-maladie dans les pays industrialisés. La distinction entre le consommateur et le payeur fait que personne n'a intérêt individuellement à limiter sa consommation, puisque quelle que soit sa demande, celle-ci est prise en charge par la collectivité, sans qu'il y ait de sanction financière en cas de consommation excessive (c'est ce que l'on appelle en économie le phénomène du passager clandestin) ; en oubliant au passage que la collectivité, c'est aussi l'ensemble des consommateurs, via le système des prélèvements obligatoires. En second lieu, on a un consommateur de plus en plus exigeant et de mieux en mieux informé : avec la multiplication des supports de communication (radio, TV et bien sûr internet) ainsi que celle des émissions consacrées à la santé, les consommateurs estiment d'une part, avoir accès à LA CONNAISSANCE et, d'autre part, revendiquent le droit au meilleur traitement qui, le plus souvent, est assimilé aux médicaments les plus récents (au moins en théorie), donc les plus chers car les plus innovants. Ce type de comportement alimente par ailleurs la course à l'innovation, quitte à lancer sur le marché des médicaments à faible « *valeur thérapeutique ajoutée* ». En troisième lieu, on a un consommateur qui a une approche de plus en plus « *consument* » de la santé. Le médicament est non seulement censé guérir des pathologies, mais aussi soulager des problèmes sociaux de plus en plus médicalisés. C'est ainsi que de plus en plus de « *problèmes* » qui jusqu'alors n'étaient pas pris en charge par le corps médical, deviennent de

plus en plus médicalisés. Il en est ainsi par exemple du stress, ou encore des comportements à risque tels que le tabagisme, l'alcoolisme, la drogue, ...

Fort de cela, le consommateur exerce de plus en plus de pression sur le troisième acteur du système du médicament :

3) Le prescripteur

Le prescripteur, qu'il soit médecin généraliste, spécialiste ou hospitalier possède LA CONNAISSANCE. C'est donc lui qui a le pouvoir et le monopole du choix des médicaments à distribuer. Pour analyser le rôle du prescripteur dans le système du médicament, il faut bien sûr distinguer en fonction des systèmes de santé. Dans les pays où le prescripteur a un statut de profession libérale, comme c'est le cas en France, il a à la fois des préoccupations de santé publique et de rémunération. Il est donc confronté en permanence au problème qui consiste à effectuer le choix le plus judicieux en matière de santé du patient et, tout en n'affectant pas trop sa susceptibilité en lui refusant des prescriptions que le patient lui réclame. A noter que la liberté totale de prescription constitue un des piliers de la médecine libérale en France et que 90 % des consultations chez le généraliste débouchent sur une prescription (contre 72 % en Allemagne et 45 % aux Pays-Bas).

Un autre problème se pose au niveau de la **connaissance médicale**. La question ici est : est-ce que le prescripteur possède la connaissance qui lui permet de faire le choix le plus judicieux ? Ce qui renvoie à une seconde question : qui fournit la formation sur les médicaments aux médecins ? Ce dernier reçoit en effet une formation initiale particulièrement longue mais dans laquelle la part consacrée aux médicaments est relativement faible. Par ailleurs, compte tenu du rythme particulièrement élevé du progrès technique dans ce domaine (cf. le rythme de renouvellement des médicaments), la formation initiale ne saurait suffire, et la formation continue joue un rôle fondamental dans la mise à jour de ses connaissances.

Or, une brève analyse de l'organisation de la formation médicale continue montre que celle-ci est fortement sous influence. En matière de formation continue, le médecin dispose de trois principales sources d'information : la **presse médicale**, les **congrès scientifiques** et les **journées de formation médicale continue**, ainsi que les réseaux de **visite médicale**. Or, quel que soit le support, il apparaît que l'information dispensée est très dépendante des laboratoires pharmaceutiques. En ce qui concerne la presse spécialisée tout d'abord, hormis la revue *Prescrire* qui est la seule revue indépendante, toutes les autres sont financées par les laboratoires pharmaceutiques et de fait, très dépendantes de l'industrie pharmaceutiques. Ce qui pose le double problème de la **neutralité et de la transparence de l'information**. Par ailleurs, compte tenu de leur activité, quand bien même la presse serait totalement indépendante, rares sont les médecins qui ont suffisamment de temps à consacrer à la lecture de l'ensemble de la presse médicale. Les congrès et autres journées de formation continue sont pour leur part eux aussi financés par les laboratoires. Comment leur en vouloir de présenter sous leur meilleur angle les produits qu'ils commercialisent ? Enfin, les visiteurs médicaux sont employés par les laboratoires, soit directement soit indirectement (via les réseaux de prestataires), et leur objectif est de faire prescrire le médicament qu'ils distribuent au détriment des autres. Bien sûr, il existe une Charte de la visite médicale (cf. point précédent). Cette Charte vise à délivrer l'information la plus objective possible. Néanmoins, compte tenu du mode de rémunération des visiteurs médicaux (fixe + prime sur objectifs), il est clair qu'il est dans l'intérêt du visiteur médical de susciter un maximum de prescriptions.

On a donc un trio d'acteurs (producteur, consommateur et prescripteur) qui jouit d'une grande liberté et ne reçoit finalement que peu d'incitations à limiter la production, consommation, prescription de médicaments. Il nous reste à analyser le quatrième acteur de ce

système qui, de par son double rôle de payeur/régulateur occupe une place centrale dans le système du médicament.

4) L'Etat

Il s'agit là du dernier acteur du système du médicament, le seul peut-être à avoir un intérêt à modérer les dépenses de médicaments, encore que, comme nous allons le voir, les choses ne sont pas si simples.

L'Etat intervient tout d'abord par sa **politique de santé publique**, dont les principaux objectifs sont :

- Réduire les décès évitables et ainsi accroître l'espérance de vie ;
- Réduire les incapacités évitables et ainsi améliorer la qualité de la vie notamment sans maladie ou incapacité ;
- Réduire les inégalités face à la santé.

Le médicament n'est bien sûr pas le seul moyen d'action mais, dans la mesure où il apporte une forte contribution à l'amélioration de l'état sanitaire d'un pays, il est au cœur de la politique de la santé. Par ailleurs, le médicament n'est pas sans risque ; il appartient donc à l'Etat d'instaurer un système de contrôle et de sécurité. (cf. point précédent)

L'Etat intervient en second lieu au travers de sa **politique de protection sociale**. Lorsqu'il est le principal financeur de l'assurance-maladie, comme c'est le cas en France, l'Etat se heurte à la contrainte d'assurer l'équilibre des comptes sociaux. Or, compte tenu du poids croissant des dépenses de santé dans le système de protection sociale, les pouvoirs publics ont été amené à mettre en place une politique de maîtrise médicalisée des dépenses de santé, la maîtrise comptable ayant échoué. Cette régulation a pris la forme de mesures visant directement le médicament : il en est ainsi des RMO (qui constituent des règles de bonne pratique), ... et plus récemment de l'incitation à délivrer des génériques. Rappelons ici que les dépenses de remboursement des médicaments ont atteint en France plus de 21 milliards d'euros en 2007, ce qui représente un tiers des dépenses de soins de ville.

Mais **L'Etat est aussi confronté aux enjeux industriels du médicament**. Car, si la hausse de la consommation de médicaments peut poser des problèmes de déséquilibre des comptes sociaux, l'industrie pharmaceutique est aussi un des secteurs industriels les plus dynamiques en terme de chiffre d'affaires, créateur d'emplois et générateur de devises. En-dehors des emplois directement liés à l'industrie pharmaceutique, il faut également mentionner tous les secteurs qui profitent, par le biais des budgets de promotion des laboratoires, des ressources de l'industrie pharmaceutique. Il n'existe aucune étude à ma connaissance réalisée sur les effets induits de cette industrie sur l'hôtellerie et le tourisme. Or, en dépit d'une réglementation très forte en matière de promotion des médicaments, le corps médical en général bénéficie des largesses de l'industrie pharmaceutique en étant convié régulièrement à des manifestations scientifiques donnant lieu au moins, à un bon dîner, au mieux à un séjour dans un lieu plutôt agréable voire dépaysant. Ce qui signifie en clair qu'une part non négligeable (mais difficilement quantifiable) des services de restauration et d'hôtellerie tire une part significative de son chiffre d'affaires ... des laboratoires pharmaceutiques ; il n'y a qu'à se rendre dans une charmante bourgade telle que Saint-Emillion pour prendre conscience de l'importance de ce phénomène. C'est donc toute une économie parallèle qui se développe en partie grâce à l'industrie pharmaceutique. Et, dans une période où nous sommes à la recherche du plein-emploi, ce type d'argument à lui-seul peut suffire à influencer les pouvoirs publics. Toute la question est alors de savoir si l'ensemble des bénéfices générés par l'industrie pharmaceutique est en mesure de couvrir et au-delà le surcoût imposé à l'assurance maladie.

Aussi, d'un point de vue économique, développer une industrie pharmaceutique performante et compétitive permet de favoriser à la fois la croissance et l'emploi, en particulier l'emploi qualifié.

CONCLUSION

Si la consommation de médicaments augmente, c'est non seulement pour des raisons techniques (hausse du coût des médicaments), démographiques (vieillesse), mais c'est surtout en raison du mode de fonctionnement même de notre système de santé qui pousse à la consommation. Si on prend l'exemple de la France :

- Les laboratoires font pression pour accroître leurs ventes ;
- Les consommateurs sont d'autant plus enclins à consommer qu'ils jouissent d'une totale liberté et qu'ils bénéficient d'une couverture sociale généreuse ;
- Les prescripteurs sont d'autant plus incités à délivrer des médicaments qu'ils bénéficient des largesses des laboratoires ;
- Et enfin, l'Etat quant à lui dispose d'une marge de manœuvre extrêmement réduite dans la mesure où il est tiraillé entre la nécessité d'assurer les meilleurs soins à sa population, celle d'équilibrer ses comptes sociaux et celle de préserver un des secteurs industriels les plus qualifiés et les plus dynamiques.

On retrouve cette situation dans la plupart des pays riches même si des différences existent, qui peuvent atténuer certaines dérives du système. Toujours est-il que ces dérives existent. Pour les pointer du doigt, il est plus facile de désigner un bouc-émissaire, alors qu'une analyse un peu plus approfondie montre une réalité très complexe, avec des enjeux difficiles à concilier. Certes, on a un système qui nécessite un important besoin de régulation, mais qui impose une approche globale et de long terme. C'est à ce prix que l'on pourra préserver un environnement attractif pour une industrie essentielle tout en conservant une approche éthique de la santé.

Le Centre d'Etudes sur le Développement Economique et Social (CEDES) a été créé par des enseignants-chercheurs de l'Université de Poitiers. Préoccupés par les inégalités économiques et sociales et par la montée des difficultés dans de nombreuses régions du monde, ces chercheurs estiment nécessaire et urgent de promouvoir un développement économique humain, harmonieux et durable. Composé en majorité d'économistes, le CEDES propose une approche transdisciplinaire autour d'une préoccupation fondamentale qui est l'avenir des nations. Il organise un séminaire de recherche, des conférences et publie des études.

Intitulé au départ Groupe d'Etudes sur le Développement Economique et Social (GEDES), le CEDES s'est réorganisé en Centre en intégrant en juillet 2006 le Laboratoire de Recherche sur l'Industrie et l'Innovation (Equipe d'accueil 3604 de l'Université du Littoral).

Le CEDES s'est fixé les deux axes de recherche suivants :

- Innovation sociale et Développement*
- Services et Développement durable*

Dans la série Document de travail ont été publiées notamment les études suivantes :

- DT/29/2004 Pierre Le Masne, Internationalisation et nouvelles formes de l'exploitation et de la dépendance*
- DT/30/2004 Gilles Caire, Solidarités familiales et « vacances gratuites » : un élément méconnu des inégalités sociales*
- DT/31/2004 Samuel Ferey, Théorème de Coase et normativité*
- DT/32/2004 Pierre Le Masne, Le rôle des services publics pour Galbraith*
- DT/33/2004 Pierre Le Masne, Services publics et Développement*
- DT/34/2005 Gilles Caire, Le Tiers secteur, une troisième voie vers le développement durable ? L'exemple des ambitions et des difficultés d'un « autre tourisme »*
- DT/35/2005 Éliane Jahan, Mondialisation et régulation : la problématique des biens publics mondiaux appliquée au changement climatique*
- DT/36/2005 Alain Batsale, Structuralisme et économie : formalisation et essai d'épistémologie.*
- DT/37/2005 Gilles Caire, Tourisme solidaire, capacités et développement socialement durable.*
- DT/38/2005 Anne-Marie Crétiéneau, Les stratégies industrielles de survie : quelle apport à l'approche des capacités ?*
- DT/39/2005 Gilles Caire (sous la direction de), Critères opérationnels d'évaluation de l'utilité économique et sociale : l'exemple du tourisme associatif, Rapport pour la DIES.*
- DT/40/2005 Gilles Caire, Les associations françaises de tourisme social face aux politiques européennes.*
- DT/41/2005 Gilles Caire, A quoi sert l'évaluation de l'utilité sociale ? L'exemple du tourisme associatif.*
- DT/42/2006 Romuald Dupuy, Baudeau et l'explication du Tableau économique.*
- DT/43/2006 Pierre Frois, La marchandisation du carbone ou l'émergence d'un nouveau marché.*
- DT/44/2006 Gilles Caire et Pierre Le Masne, La mesure des effets économiques du tourisme international sur les pays de destination.*
- DT/45/2006 Pierre Le Masne, La restructuration des services publics en France.*
- DT/46/2007 Gilles Caire, Pierre le Masne et Sophie Nivoix, Les vacances non marchandes : désirs de convivialité et économie de moyens*
- DT/47/2007 Gilles Caire, Les mutuelles face à leur responsabilité d'utilité sociale : la construction du « parcours de santé mutualiste »*
- DT/48/2007 Alain Batsale, Google et les moteurs de recherche : vers un nouveau paradigme de l'industrie informatique*
- DT/49/2007 Gilles Caire et Christian Lemaignan, Les nouveaux créateurs sociaux vus à travers les porteurs de projets FSE 10b*
- DT/50/2007 Pierre Le Masne, Réseaux internationaux de production, division du travail dans la création de connaissance et internationalisation de la recherche*