

Le médicament définition, histoire et régulation

I. Introduction

Législation (Art L5111-1 du CSP) (<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689867&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20070227>)

Définition juridique : Toute substance ou composition **présentée comme possédant** des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologie et métabolique.

Sont notamment considérés comme des médicaments les produits diététiques qui renferment dans leur composition des substances chimiques ou biologiques ne constituant pas elles-mêmes des aliments, mais dont la présence confère à ces produits, soit des propriétés spéciales recherchées en thérapeutique diététique, soit des propriétés de repas d'épreuve.

Les produits utilisés pour la désinfection des locaux et pour la prothèse dentaire ne sont pas considérés comme des médicaments.

Lorsque, eu égard à l'ensemble de ses caractéristiques, un produit est susceptible de répondre à la fois à la définition du médicament prévue au premier alinéa et à celle d'autres catégories de produits régies par le droit communautaire ou national, il est, en cas de doute, considéré comme un médicament.

II. Les médicaments

A. Principes actifs et excipients

Un médicament est constitué de 2 choses au minimum :

- Un ou plusieurs principes actifs : caractérisé par une DCI (dénomination commune internationale) donnée par l'OMS. Ces noms internationaux s'opposent aux noms de spécialisés qui sont des noms commerciaux inventés par les laboratoires. Par exemple RENITEC (nom de spécialité) = énalapril (DCI).

Les spécialités dont le brevet est tombé (15-20ans) sont « génériques » c'est à dire qu'une copie peut être faite par un fabricant de médicaments génériques.

Ainsi le principe actif est la substance contenant l'effet thérapeutique.



- **Excipients** permettent de conserver ou stabiliser la molécule. Ils n'ont pas d'effet thérapeutique mais peuvent parfois avoir des effets indésirables = « excipients à effet notoire ».

Sont des médicaments : les « médicaments » au sens classique, vaccins, les contraceptifs oraux, « produits de constat » d'imagerie médicale, produits pour perfusion, anesthésiques, médicaments dérivés du sang, produits de biothérapies et thérapies géniques, produits homéopathiques et vitamines > à une certaine dose etc.

Ne sont pas considérés comme des médicaments : les produits cosmétiques, d'herboristerie, de phytothérapie, les vitamines à faibles doses, les autres compléments alimentaires.

Ceux-ci sont enregistrés à l'ANSM, en vente libre et non soumis à l'AMM. Ils sont disponibles sans ordonnance, régulés par la DGCCRF et la publicité est autorisée pour ces produits.

B. Médicaments et autres facteurs de bonne santé

Ambiguïté :

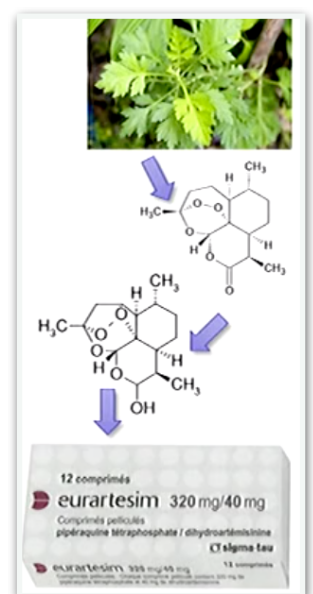
- Le statut dépend de la dose (les vitamines)
- Certaines substances et compositions possèdent des effets et n'ont pas le statut de médicament (placebo)
- Les phyto-oestrogènes (isoflavones, soja..) ne sont pas des médicaments tandis que les oestrogènes le sont
- Les préparations homéopathiques sont des médicaments, son efficacité n'est pas prouvée (le remboursement a été réduit cette année et sera nul l'an prochain).
- La marijuana peut conduire en prison et est utilisée en thérapeutique tout comme la morphine et a un statut de médicaments dans d'autres pays.

Les origines des substances médicamenteuses (6) :

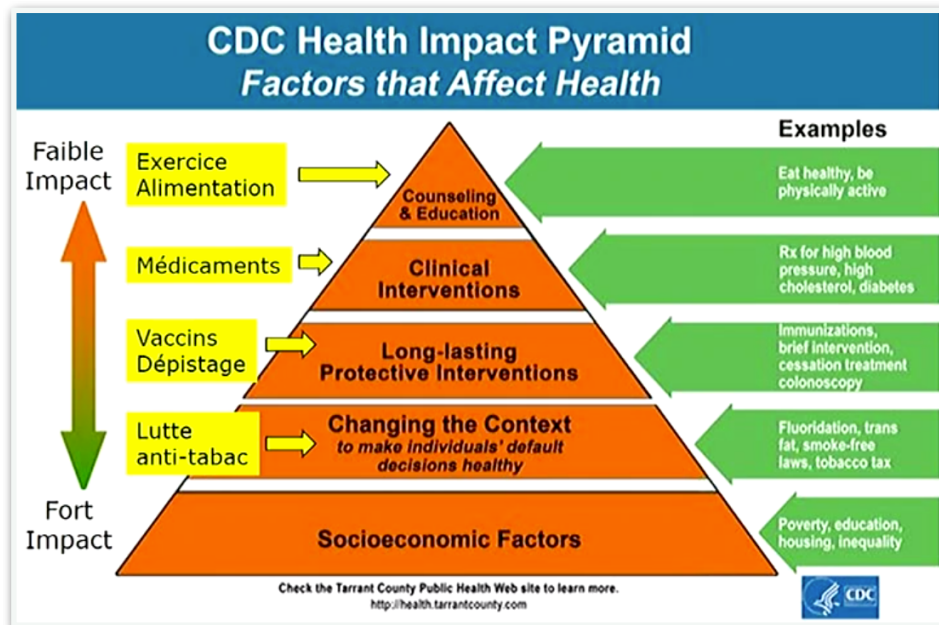
- végétale (digitale, curares..)
- animale (insuline, hormones..)
- humaine (hormones, immunoglobulines..)
- minérale (métaux-ions, or..)
- synthétique (hémisynthèse, synthèse chimique)
- biotechnologies (anticorps, cellules, gènes..)

Médecine traditionnelle chinoise :

Tu Youyou : chercheuse a été affectée par Mao Zedong pour des recherches pour traiter le paludisme au Vietnam. Elle identifie l'armoise annuelle parmi des milliers de recettes traditionnelles pour traiter les « fièvres ». Etant chimiste, elle en extrait l'artémisinine (cf UECS2), antipaludéen majeur qu'elle teste sur elle-même. Elle obtient le Prix Nobel de Médecine en 2015.



Il n'y a pas que le médicaments : hygiène, chirurgie, radiothérapie, médecine physique, psychothérapie, stimulations électriques, champs magnétiques, Tai-chi-chuan, l'ablathermie.



L'impact le plus puissant sur la santé est socio-économique.

Objectifs d'un traitement médicamenteux :

- Prévenir l'apparition de la maladie chez soi et chez les autres
- Traiter une maladie, la faire disparaître, atténuer ses symptômes, prévenir ou retarder l'arrivée de la maladie
- Traiter un symptôme
- Rétablir l'homéostasie
- Modifier la physiologie
- Etablir un diagnostic

Les médicaments peuvent agir :

- A l'extérieur de l'organisme : revêtement cutané, muqueuses digestives, muqueuses génitales
- A l'intérieur de l'organisme : pénétration, résorption, absorption et injection et action « ciblée » ou non

C. Différents types de médicaments - Classification

- > **Pharmacologique** (structure chimique) : Macrolides, dérivés imidazolés
- > **Pharmacodynamique** (effet principal) : Antibiotiques, les inhibiteurs de l'enzyme de conversion
- > **Thérapeutique** (utilisation principale) : Les antihypertenseurs, les anti-infectieux

La classification thérapeutique est celle utilisée dans la langue courante.

-> ATC = réglementaire. A 3 composantes : Anatomique, Thérapeutique, Chimique et 5 niveaux :

Niveaux de la classification ATC	Exemple	
Niveau 1. Groupe anatomique principal : une lettre pour chacun des 14 groupes principaux.	N	Système nerveux
Niveau 2. Groupe thérapeutique principal : deux chiffres.	N05	Psycholeptiques
Niveau 3. Sous-groupe thérapeutique/pharmacologique : une lettre.	N05B	Anxiolytiques
Niveau 4. Sous-groupe chimique/thérapeutique/pharmacologique : une lettre.	N05BA	Benzodiazépines
Niveau 5. Le principe actif individuel ou l'association de principes actifs: deux chiffres.	N05BA01	<u>Diazépam</u>

Différents types médicaments :

- Petites molécules (PM < 1000) : passent le plus souvent les membranes cellulaires, parfois pro-médicaments (besoin d'être activés), ou seuls/conjugués pour les protéger (de l'acidité gastrique par exemple), représentent la majorité des médicaments (~90%)
- Macromolécules : protéines recombinantes (exemple : anticorps monoclonaux) ou oligonucléotides (thérapie génétique)
- Cellules (thérapie cellulaire) : matures (transfusion) ou immatures (cellules souches)

Attention : les vecteurs ne sont pas des médicaments mais un support.

III. Sources d'informations sur les médicaments

A. Dictionnaire, livres et journaux

-> Pour le « grand public » :

- Tout... et souvent n'importe quoi
- La presse papier : « sérieuse » : Libé, Le Monde, Le Figaro .., « exotique » : Santé Magazine, Marie-Claire, Elle, « scandaleuse » : rubriques « Santé » de la presse crash
- Internet et TV

-> Pour les médecins :

- Idem
- Les dictionnaires de référence (VIDAL..), livres
- Les laboratoires pharmaceutiques (attention ++)
- La presse « noble » des articles scientifiques



-> La presse écrite

- journal d'information (généraliste ou spécialisé)
- revues médicales (généralistes ou spécialisées) ++
- plus ou moins indépendante des industriels du médicament

-> Le web

- augmentation exponentielle de l'information
- permet l'accès + ou - rapide aux revues et aux sites
- permet de chercher l'information et de trouver la bonne si on sait lire et chercher puis juger de la fiabilité d'une information.

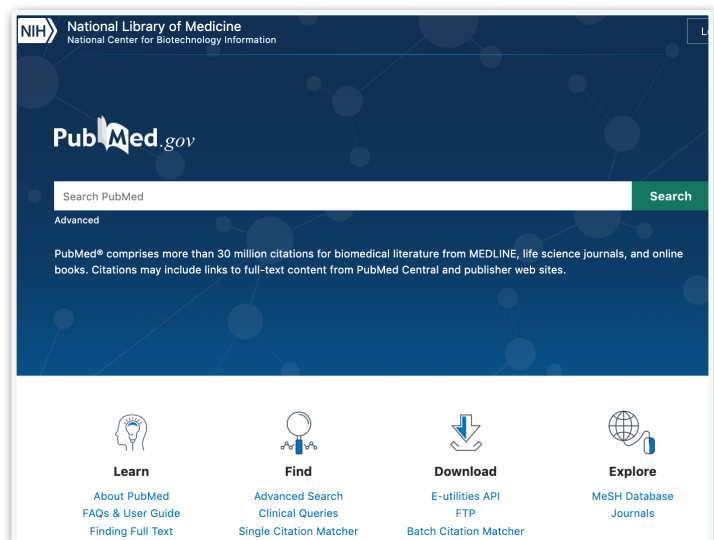
Les différents types d'articles :

- Essai thérapeutique randomisés : les + fiables : test la différence entre 2 traitements
- Etudes observationnelle (cas témoin, cohortes)
- Méta-analyses
- Lettres à l'éditeur : autonomes et commentant un article antérieurement publié
- Editoriaux : lié à un article publié
- Articles courts (et cas cliniques) : courts mais parfois majeurs
- Revues générales : synthèses d'articles originaux : préparés par des personnes faisant « autorité » ou commandées par des laboratoires

B. PubMed et internet

Référence des articles en accès full-text libre.

Faite par Al Gore (donc en anglais)



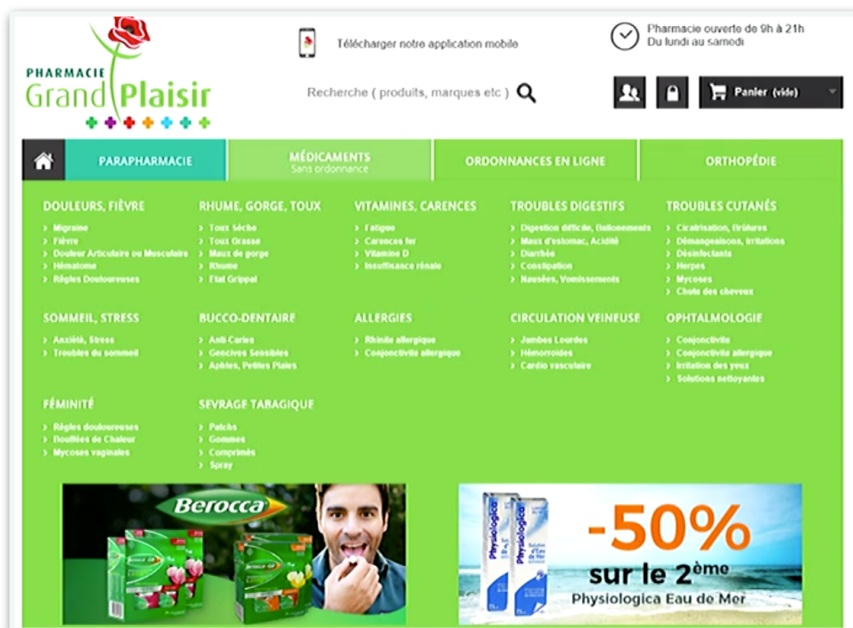
Internet : source majeure d'information

Attention : nécessite sens critique ++

On trouve les dictionnaires dont VIDAL

Les sites gouvernementaux comme celui de l'ANSM (<https://ansm.sante.fr/>), de l'EMA (<https://www.ema.europa.eu/en>), de la HAS (<https://www.has-sante.fr/>), de la FDA (<https://www.fda.gov/>) etc..

C. Les médecines « à adjectifs »



Des sites qui donnent des solutions à tout :



Des influences par les célébrités.
C'est de la suggestion

Publicité : L'Express n°3455 (09/17)

Troubles urinaires masculins

NOUVEAU

Prostamol

Complément alimentaire à base de *Serenoa repens* qui contribue au maintien de la fonction urinaire normale chez les hommes de plus de 45 ans.

Vous n'avez plus d'excuses !

- Une réponse 100% naturelle à base de *Serenoa repens*
- Hautement dosé*
- Efficacité largement étudiée⁽¹⁾

* en cherchant l'étude d'efficacité on trouve qu'une étude ouverte, observationnelle et non comparative a été faite sur 38 patients pendant 10 ans qui ont pris le médicament 1 fois par jour.

Après analyse, quelques soit la dose, double ou triple, produit



n'as aucune efficacité

On peut se faire avoir par la forme et la packaging.

IV. Régulation du médicament

-> L'autorisation de la mise sur le marché (AMM) qui dépend d'ANSM (Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé - ancienne AFSSAPS)

-> La HAS (Haute autorité de Santé) et la Commission de la Transparence

-> Le comité économique des produits de santé (CEPS)

Sauf statuts particulier, un médicament doit avoir une AMM délivrée par une autorité compétente nationale ou européenne.

AMM Article L 5121-8 du CSP : (<https://www.legifrance.gouv.fr/affichCodeArticle.do?idArticle=LEGIARTI000006689890&cidTexte=LEGITEXT000006072665&dateTexte=20070227>)

AMM délivrée par la commission européenne sur avis de l'EMA (CHMP)

L'AMM nationale délivrées par l'ANSM.

Les AMM sont délivrées à un demandeur établi dans un Etat Membre de la CE.

Autorisation délivrée pour une durée de 5 ans, renouvelée sans limitation de durée sauf nécessité réévaluation du rapport bénéfice/risque.

Contenu du dossier pour demande d'AMM :

Module 1 : renseignements d'ordre administratif

Module 2 : résumé global de la qualité, résumé non clinique, résumé clinique

Module 3 : qualité

Module 4 : rapports non cliniques + sécurité (rapport bénéfice/risque)

Module 5 : études cliniques efficacité

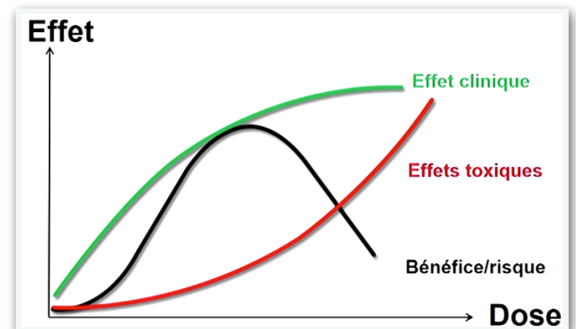
Différentes possibilités suite à une demande :

- > Refus si bénéfice/risque défavorable ou accord si favorable
- > AMM sous circonstances exceptionnelles : dossier partiellement complété, AMM sous réserve du respect d'obligations spécifiques et ré-évaluation annuelle
- > Suspension ou retrait d'AMM si faits nouveaux sur la qualité, sécurité ++, efficacité

MAIS

Les données sur lesquelles se fonde la demande sont celles des essais cliniques donc des patients très sélectionnés, pas tjr représentatifs de la population cible générale, manque de puissance statistique pour détecter effets indésirables graves mais rares et durée de suivie limitée.

La notion de rapport bénéfice/risque est une notion populationnelle et pas individuelle.



4 procédures d'AMM :

- 1 procédure nationale :

Evaluation purement nationale pour mise sur la marché seulement en France actuellement limité mais existantes surtout pour génériques

- 3 procédures d'AMM européennes

L'agence européenne est à Amsterdam (avant à Londres)

28 pays européens (+ Norvège et Islande observateurs).. bientôt 27

Evaluation par CHMP

- 28pays + 5 cooptés
 - 2 pays : rapporteur/co-rapporteur
 - 17 voix pour décision
 - Recours à un « Standing committee » si désaccord
- Décision par la commission de Bruxelles

-> Centralisée

Obligatoire pour les produits issus des biotechnologies, les nouvelles substances dans certains domaines (cancers, maladie auto-immunes, SIDA, Diabète) et pour les médicaments orphelins

Optionnelle pour les nouvelles substances actives, les innovations thérapeutiques ou dans l'intérêt des patients de la communauté européenne.

-> Décentralisée

S'applique lorsque le médicament n'as pas reçu d'AMM au moment de la demande. La procédure démarre en même temps dans tous les Etats membres choisis par la firme. Les médicaments enregistrés via cette procédure sont ensuite gérés selon les règles établis pour la reconnaissance mutuelle.

Procédure moins contraignante que procédure mutuelle.

-> Par reconnaissance mutuelle

Reconnaissance par les Etats membres concernés de l'AMM octroyée par l'Etat membre de référence choisi par la firme

Champs d'extensions : extension d'une AMM nationale déjà octroyée par un Etat membre à un ou plusieurs autres Etats membres

Depuis 1 janvier 1998, procédure obligatoire pour tout médicament ayant au moins une AMM dans un Etat membre et qui est destiné à être mis sur le marché dans plus d'un Etat membre. Procédure qui tend à disparaître car concerne vieux médicament.

Critères d'efficacité thérapeutique : amélioration du pronostic d'une maladie, réduction de la morbidité, taux de rechutes, de récurrences, qualité de vie..

Critères de risques : incidence des effets indésirables classés par grave/non grave, rares/fréquents

Exemple des pilules contraceptives : fréquence des grossesses sous pilule versus symptômes fonctionnels (saignements) ou complications thromboemboliques par rapport aux pilules sur le marché.

Exemple anticancéreux : prolongement de la survie versus effets indésirables graves des chimiothérapies

Autres aspects réglementaires

-> Plans de surveillance post AMM : pharmacovigilance

-> Médicaments à statuts particuliers

- Médicaments des Essais cliniques

- ATU : sans AMM mais autorisation ANSM

- Préparations hospitalières : déclaration ANSM

- Préparations magistrales : pas de contrôle de l'ANSM

- Produit thérapeutique annexe (PTA) : pas d'AMM mais autorisation ANSM

- Produits sanguins labiles : pas d'AMM mais encadrement par l'Etablissement de transfusion sanguine

- Tissus et cellules : Autorisation de procédés de fabrication par ANSM - prescription nominative

Evaluation du service médical rendu (SMR)

Evaluation par la commission de transparence au sein de la HAS

Il détermine le taux de remboursement selon la gravité pathologie traitée et l'amplitude de l'effet fondant l'AMM :

1. Important : remboursement à 65%
2. Modéré : remboursement à 30%
3. Minime : remboursement à 15%
4. Insuffisant : pas de remboursement

Niveau d'amélioration du service médical rendu (ASMR) - Transparence/HAS

1. Progrès thérapeutique majeur, pathologie grave, aucun traitement disponible
 2. Progrès thérapeutique important mais alternatives thérapeutiques disponibles
 3. Progrès thérapeutique modéré sans alternatives thérapeutiques
 4. Progrès thérapeutique modéré, alternatives disponibles
 5. Aucun progrès thérapeutique par rapport aux traitements de référence
- = Détermine un critère qui permet au CEPS de fixer le prix du médicament

V. Brève histoire des médicaments (cf HDM)

Quelques grands noms..

Le manuscrit papyrus d'Ebers est le plus ancien « codex » connu rédigé sous Amenhotep (-166 BC)

1^{er} texte sur les maladies, chirurgie, cancers..

Hippocrate : médecin grec, père de la médecine et de la pharmacovigilance « primum non nocere »

Galien : père de la pharmacie

Avicenne : philosophe, médecin, travaux visionnaire sur la circulation sanguine, la cataracte, le diabète, la transmission des maladies infectieuses. Oeuvre majeure : « Livres des lois médicales ».

Nicolas Rolin fonde les hospices de Beaune (les + ancien établissement publiques de santé) en 1443 en France

De ce temps là, la médecine relevait du religieux.



Paracelse : père de la médecine expérimentale, de la toxicologie : « Tout est poison, rien n'est sans poison, seule la dose fait qu'une chose est sans poison ». Précurseur de la médecine du travail, de la médecine psychosomatique.

