

Histoire du médicament

Objectifs pédagogiques du cours :

- Connaître les principales étapes de l'histoire du médicament, aboutissant jusqu'au médicament industriel actuel
- Connaître les noms des personnes ayant participé à l'évolution du médicament jusqu'au médicament moderne

L'art médical et l'art pharmaceutique ont longtemps été confondus. L'objectif de nos ancêtres était avant tout de trouver des remèdes permettant de guérir et de soulager, avec ce dont ils disposaient : plantes, animaux, minéraux.

Le document le plus vieux retrouvé est une pharmacopée, inscrite sur une tablette sumérienne en Mésopotamie (2200 av. JC), qui regroupe des préparations à base de 250 espèces d'animaux et végétaux.

Le papyrus dit d'Ebers, (1550 av. JC) contient un exemple de préparations à base de foie d'animal pour remédier aux difficultés de vision nocturne (vit. A), ainsi qu'une utilisation de préparation à base de saule pleureur pour les douleurs (acide acétylsalicylique).

Cependant, ces remèdes étaient le plus souvent dispensés dans un contexte « magico-mystique » par les prêtres, prophètes, magiciens...

L'Antiquité

Le premier apport réel est celui d'Hippocrate, né en 460 avant JC, et considéré comme le « père de la médecine ». Hippocrate base son art sur l'observation des symptômes, et regarde les remèdes auxquels les malades attribuent leur guérison. Il établit une pharmacopée basée sur l'expérience, qui est publiée après sa mort, et dénommée « *Corpus hippocratum* ». Cette pharmacopée contient les 250 plantes, dont il faisait usage (belladone, mandragore...).

Mithridate le Grand, roi du Pont (Asie Mineure), dont la hantise était de mourir empoisonné, va développer les « recherches » sur les toxines. Il va tester sur lui-même et ses esclaves des préparations à base de plantes vénéneuses et va réussir à s'immuniser contre les poisons si bien que lorsqu'il est capturé par Pompée, il ne réussira pas à s'empoisonner. Le nom du roi Mithridate est ainsi passé à la postérité sous le nom de mithridatisme ou règle de l'accoutumance.

Mithridate est en partie à l'origine la préparation de la thériaque, fameux contrepoison qui va traverser les temps. C'est un mélange qui contient une cinquantaine de plantes, mais aussi des animaux (vipères). Sa préparation est très longue (environ un an et demi), car le produit doit fermenter. La composition de la thériaque variait en fonction des lieux et des temps. Celles de Venise et Montpellier étaient très réputées.

A Rome, Pline l' Ancien (qui mourut victime de sa curiosité intoxiqué sur la plage par les vapeurs de soufre du Vésuve en 79 av. JC) rédigea 37 tomes d' une Histoire naturelle contenant des références sur de nombreux produits utilisés en médecine.

Dioscoride, le chirurgien des armées de Néron, écrivit un traité de matière médicale qui constituera le livre de référence des apothicaires français au XV^e siècle.

Le médecin de Marc-Aurèle, Galien, est considéré comme le père de la pharmacie (pharmacie galénique), et met au point les formes de médicament : pilules, emplâtres, pommade.

Il va mettre par écrit un système biologique, qui va subsister jusqu' au XVI^e siècle (mais que l' on retrouvait déjà dans des textes asiatiques très anciens), fondé sur les « humeurs », le sang, le flegme, la bile, l' atrabile, et distinguant quatre tempéraments possibles : le sanguin, le flegmatique, le cholérique, le mélancolique.

A la chute de l' Empire Romain, les traditions médicales sont sauvées par les monastères (jardins de plantes médicinales). Tandis que l' Europe sombre dans l' obscurantisme et dans le chaos pour plusieurs siècles suite aux invasions barbares, la médecine arabe prend alors tout son essor.

La médecine arabe

L' apport des arabes à la médecine et à l' art pharmaceutique est considérable.

- Les arabes traduisent de nombreuses œuvres (Hippocrate, Galien, ainsi que des textes hindous et persans)
- Créations de centres universitaires
- Introduction de nombreux remèdes nouveaux
- Formes pharmaceutiques nouvelles, par introduction du sucre de canne (sirops)
- Introduction de matériel jusqu' alors inconnu : alambic

Avicenne va inaugurer la médecine en tant que science et son « Canon de la Médecine » va rester l' ouvrage de référence pendant plusieurs siècles. Après l' invention de l' imprimerie, c' est le second livre le plus imprimé après la Bible.

Le Moyen Age et la Renaissance

C' est la mode des antidotaires : ce sont des formulaires, des livres de prescriptions.

Le plus connu est « l' antidotaire de Nicolas » : c' est la pharmacopée française du Moyen Age : une ordonnance de la faculté de médecine de Paris impose aux apothicaires de posséder un exemplaire dans leur officine.

Paracelse, médecin suisse, est le premier à rechercher un médicament spécifique pour chaque maladie, et commence à élaborer la notion de principe actif. « Tout remède est un poison, aucun n' en est exempt. Tout est question de dosage ». L' aura de Paracelse dominera les XVI et XVII^e siècles.

La séparation de la médecine et de la pharmacie

L'art de guérir était pratiqué le plus souvent par une seule personne. Cette personne devait donc trouver elle-même les remèdes et les administrer.

Au VI^e siècle, le pape Pelage II interdit aux moines le métier d'apothicaire (du latin apotec, boutique, lieu de dépôt).

Les apothicaires ont été tout d'abord une catégorie de marchands de drogues végétales, spécialisés dans la vente des matières premières pour la confection des médicaments. Un Edit de Charles VII en 1484 leur applique le régime des corporations. Les apothicaires auront pour rôle de veiller à la bonne qualité des drogues, et de protéger les patients en luttant contre les charlatans. La Déclaration royale du 25 avril 1777 sépare les métiers d'apothicaires d'épiciers ; la préparation et la vente des drogues deviennent ainsi la spécialité des apothicaires, auxiliaires des médecins.

L'industrialisation du médicament

Les pharmaciens vont se lancer dans la fabrication industrielle des médicaments, en collaboration avec des chimistes. D'où la proximité entre industrie pharmaceutique et industrie chimique, qui a perduré très longtemps. En Allemagne, l'industrie pharmaceutique naît de la division de l'industrie chimique (Bayer).

En France, la première grande loi relative à l'exercice de la pharmacie et applicable sur l'ensemble du territoire date du Consulat – Loi du 21 Germinal an XI (11 avril 1803).

Cette loi, qui restera en vigueur pendant 138 ans encadre les médicaments préparés à l'officine, sur prescription médicale, par le pharmacien. Or cette loi n'encadrerait que l'officine.

En l'absence de réglementation sur la pharmacie industrielle, c'est la jurisprudence qui va étendre aux premiers laboratoires pharmaceutiques les dispositions légales en matière d'officine, notamment en disposant que les établissements de fabrication ou répartition doivent appartenir à un pharmacien diplômé, ou à une société constituée exclusivement de pharmaciens diplômés

Or, cette règle de la propriété exclusive du pharmacien pour un laboratoire pharmaceutique était un frein à l'expansion de grandes sociétés

Le décret loi du 11 septembre 1941 vient enfin séparer l'industrie pharmaceutique de l'industrie de détail, en dotant les établissements de préparation ou de vente en gros des produits pharmaceutiques d'un véritable statut, permettant une ouverture totale aux capitaux extrapharmaceutiques, mais en imposant néanmoins à la direction des laboratoires des pharmaciens diplômés

Enfin, le décret du 13 septembre 1961 crée la fonction de Pharmacien Responsable, seul responsable de l'application des règles édictées dans l'intérêt de la santé publique au sein du laboratoire pharmaceutique.

La sécurisation du médicament

Le décret loi du 11 septembre 1941 marque un tournant important car il conditionne la commercialisation du médicament à un visa. Ces demandes de visas sont étudiés par un comité technique composés de pharmaciens, médecins, de représentants de l'industrie et de l'administration, et pouvant s'appuyer sur des expertises externes.

Ce visa est accordé si les critères suivants sont remplis : conformité du produit avec la formule annoncée, innocuité de la formule, conditions de fabrication permettant une qualité irréprochable au produit. Le fabricant devra également apporter la preuve de la nouveauté de son produit.

Enfin, les affaires du Stalino[®] et de la thalidomide font prendre conscience aux autorités de l'importance du suivi des médicaments, et de la question des effets indésirables des médicaments. Le Stalino[®] était en effet préparé dans des conditions non conformes au visa obtenu. Il sera désormais exigé de l'industriel un protocole d'analyse et de contrôle des matières premières, ainsi qu'un compte rendu des essais cliniques ainsi que leur expertise. C'est l'apparition de la pharmacovigilance, mais également des essais cliniques dans les années 1950.

Aux Etats Unis, en 1962, la loi introduit le contrôle de l'innocuité des médicaments, et les essais cliniques approuvés par la Food and Drug Administration (FDA). La FDA doit être informée de tout incident et effet indésirable constaté à l'emploi d'un médicament.

En Europe, la directive 65/65/CEE jette les bases de la réglementation pharmaceutique actuelle en instaurant l'obligation d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) afin de pouvoir commercialiser le produit. Cette directive ne sera révisée qu'en 2001, lors de l'adoption du Code Communautaire des médicaments à usage humain.

Le rôle croissant des associations de patients

L'épidémie de sida, les différents scandales sanitaires : sang contaminé, hépatite C, hormone de croissance... ont vu la montée en puissance des associations de patients. De plus, avec le développement de la société de l'information, la connaissance médicale, autrefois réservée à une élite, est largement diffusée. Les associations de patients prennent une part de plus en plus active dans la gouvernance de santé, et siègent auprès des commissions spécialisées.

Quelques grandes dates dans la découverte des médicaments

Antiquité : opium dans le traitement de la douleur. Décoctions de saule pour ses vertus antipyrétiques

Moyen Age : Paracelse met au point le laudanum (dérivé de l'opium)

XVII^e siècle : Découvertes des vertus de l'écorce de quinine, pour lutter contre malaria, utilisée traditionnellement par les incas

1796 : Invention de l'homéopathie par Samuel Hahnemann, médecine non conventionnelle, qui repose sur trois principes : la similitude, l'individualisation des cas et l'infinitésimal, par le système des dilutions.

1803 : Synthèse de la morphine, antalgique majeur issu de l'opium

1884 : Pasteur et première vaccination contre la rage

1899 : Mise sur le marché de l'aspirine ou acide acétylsalicylique (dérivé du saule) par Bayer

1921 : Découverte de l'insuline

1928 : A. Fleming découvre par hasard la pénicilline, ayant oublié une boîte de Pétri, et constatant à son retour de vacances qu'elle est remplie de colonies de penicillium, et qu'au contact des champignons, toute bactérie a disparu

1953 : Mise sur le marché du paracétamol

1958 : Découvertes de la vinblastine (anticancéreux) et du premier bêta bloquant (antihypertenseur)

1970 : Découverte de la ciclosporine, immunosuppresseur réduisant les rejets de greffe d'organes

1976 : Découverte de la première statine (anticholestérol)

1986 : AZT, premier antirétroviral dans le traitement du sida

1990 : Mise sur le marché du taxol, anticancéreux

En résumé

L'histoire du médicament s'étale sur plus de 4 000 ans. Après les travaux empiriques de l'Antiquité, on voit apparaître l'industrialisation au XIX^e siècle. Le processus de sécurisation du médicament a commencé en 1941 et s'est intensifié jusqu'à aujourd'hui. Les instances sanitaires se sont développées au cours des 50 dernières années. Récemment les associations de patients ont pris une place importante dans le processus de vie du médicament.

Statut juridique du médicament et des autres produits de santé

Objectifs pédagogiques du cours :

- Comprendre les définitions du médicament, des dispositifs médicaux, des produits cosmétiques
- Comprendre la différence entre médicament et les autres produits de santé

Le droit ne définit pas le « produit de santé ». Tout au plus le code de la santé publique nous propose-t-il une liste non exhaustive de produits de santé entrant dans les compétences de l'Agence nationale de sécurité du médicament et des autres produits de santé (ANSM) :

- les médicaments ;
- les contraceptifs et contragestifs ;
- les biomatériaux et dispositifs médicaux ;
- les dispositifs médicaux de diagnostic *in vitro* ;
- les produits sanguins labiles ;
- les organes, tissus, cellules et produits d'origine humaine ou animale ;
- les produits de thérapie génique et cellulaire ;
- les produits destinés à l'entretien ou à l'application des lentilles de contact ;
- les insecticides, acaricides et antiparasitaires à usage humain ;
- certains procédés, produits et appareils destinés à la désinfection des locaux ;
- les produits thérapeutiques annexes ;
- les aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales qui, du fait de leur composition, sont susceptibles de présenter un risque pour les personnes auxquelles ils ne sont pas destinés ;
- les lentilles oculaires non correctrices ;
- les produits cosmétiques.

Cette liste, volontairement non exhaustive, ne correspond pas aux produits entrant dans le monopole pharmaceutique ni aux produits dont le pharmacien peut faire le commerce dans son officine. Le pharmacien peut vendre dans son officine d'autres produits de santé, par exemple des plantes médicinales ne répondant pas à la définition du médicament ou des huiles essentielles.

I - La définition juridique du médicament

1-1 Le champ d'application de la définition du médicament et l'objectif de protection de la santé recherché par le législateur

La définition juridique du médicament ne se limite pas au champ de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Elle va plus loin, et va venir englober l'ensemble des produits qui revendiquent une action thérapeutique, dans un but de protection du consommateur, et afin de contrer tout charlatanisme.

1-2 Une double définition

L'article L. 5111-1 alinéa 1^{er} du Code de la Santé Publique dispose :

« On entend par médicament toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales ». C'est la première définition du médicament, appelée définition du médicament par présentation.

« Ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ». C'est la seconde définition du médicament, appelée définition du médicament par fonction

1-2-1 La définition du médicament par présentation

La définition par présentation vient protéger le consommateur du charlatanisme. Un produit présenté comme possédant des vertus thérapeutiques, mais ne les possédant pas, sera ainsi qualifié de médicament par le juge. S'il ne remplit pas les conditions juridiques du statut de médicament, le fabricant ou le revendeur sera sanctionné pénalement.

1-2-2 La définition du médicament par fonction

A l'origine, cette définition par fonction avait pour objet de faire entrer dans la définition du médicament des produits sans vertus thérapeutiques, mais qui produisaient des effets sur le corps humain (ex. produits de contraste), donc des produits potentiellement dangereux. Ces produits seront qualifiés néanmoins de médicament, même si les propriétés annoncées ne sont pas existantes.

1-3 Le médicament transformé à l'officine ou à l'hôpital

1-3-1 La préparation magistrale

La préparation magistrale est définie par la loi comme tout médicament préparé selon une prescription médicale destinée à un malade déterminé. Soit extemporanément en pharmacie : un emplacement adapté est réservé à l'exécution et au contrôle des préparations, et ces préparations sont réalisées en conformité avec les bonnes pratiques de préparations publiées par l'AFSSAPS. Le pharmacien peut également faire sous-traiter l'exécution de ces préparations, soit auprès d'un établissement pharmaceutique, soit auprès d'une autre officine autorisée par une Agence Régionale de Santé (ARS).

1-3-2 La préparation officinale

La préparation officinale est dispensée sans ordonnance. Il s'agit de médicaments préparés par une pharmacie. C'est un médicament préparé en pharmacie, inscrit à la pharmacopée ou au formulaire national et destiné à être dispensé directement aux patients approvisionnés par cette pharmacie

1-3-3 Les préparations hospitalières

Ce sont des préparations réalisées en série, d'avance, par des pharmacie hospitalières, appelées pharmacie à usage intérieure (PUI). Elles sont dispensées aux patients hospitalisés dans l'hôpital ou elles sont fabriquées. La sous-traitance entre deux PUI pour la production ou le contrôle de ces préparations est prévue par la loi.

1-4 Les conséquences d'une définition large du médicament

Cette définition large du médicament entraîne des problèmes de frontières avec les autres produits de santé et des problèmes de sécurité juridique.

1-4-1 Les problèmes de frontière avec les autres produits de santé

Suite à cette définition juridique large du médicament, se posent ainsi des problèmes au niveau de la qualification du produit. D'autant plus que les fabricants n'hésiteront pas, lorsque cela est possible, de qualifier leur produit sous un statut juridique différent de celui de médicament, car le statut de médicament est très contraignant. D'où une insécurité juridique pour les personnes vendant ces produits.

1-4-2 Une insécurité juridique

L'interprétation large de la notion de médicament pourrait même être de nature à générer une certaine insécurité juridique. La définition du médicament est en effet une des notions de base pour caractériser le délit d'exercice illégal de la pharmacie.

II - Le dispositif médical (DM)

2-1 Définition

« On entend par dispositif médical tout instrument, appareil, équipement, matière, produit, à l'exception des produits d'origine humaine, ou autre article utilisé seul ou en association, y compris les accessoires et logiciels intervenant dans son fonctionnement, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins médicales et dont l'action principale voulue n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

Les dispositifs médicaux qui sont conçus pour être implantés en totalité ou en partie dans le corps humain ou placés dans un orifice naturel, et qui dépendent pour leur bon fonctionnement d'une source d'énergie électrique ou de toute source d'énergie autre que celle qui est générée directement par le corps humain ou la pesanteur, sont dénommés dispositifs médicaux implantables actifs ».