

La géométrie secrète du médicament : qu'est-ce qu'un médicament de qualité ?

Jean-Philippe Naboulet

Pharmacien inspecteur de santé publique, EHESP, département Metis (Méthodes quantitatives en santé publique)

La qualité d'un médicament peut être définie selon différents critères – réglementaire, économique, d'utilisation et sociétal –, qui forment une véritable géométrie.

Jamais le médicament n'a été l'objet d'autant d'attentions qu'en cette période de crise sanitaire liée à l'épidémie de SARS-COV-2. Pour l'utilisateur, un tel produit doit avoir avant tout une action thérapeutique ou de diagnostic. Mais, au-delà de cet objectif, quelles sont les propriétés du médicament idéal ? Quelles qualités doivent être recherchées lors de l'achat ou de la prise d'un médicament ?

La notion de qualité d'un médicament

Plusieurs critères définissant la notion de « *qualité d'un médicament* » sont décrits dans la littérature, mais la plupart ne prennent en compte qu'une partie de celle-ci. Ainsi, la qualité des médicaments est associée au « *contrôle des médicaments*¹ », à « *l'assurance qualité*² », à la présence de « *défauts* » ayant un impact sur « *la sécurité*

1. Ministère de la Santé et des Solidarités : « *La qualité est garantie par une série de contrôles menés dans le cadre d'une coopération internationale. Toute la chaîne de production est surveillée : inspections des fabricants et contrôles d'échantillons de matières premières comme de produits finis.* » <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/professionnels-de-sante/medicaments-generiques-a-l-usage-des-professionnels/article/des-medicaments-controles>

2. « *L'assurance de qualité pharmaceutique* » est « *la somme totale des mesures d'organisation prises afin de garantir que les médicaments et/ou les médicaments expérimentaux sont de la qualité requise pour l'usage auquel ils sont destinés* » (directive 2003/94/CE de la commission du 8 octobre 2003 établissant les principes et lignes directrices de bonnes pratiques de fabrication concernant les médicaments à usage humain et les médicaments expérimentaux à usage humain).

du produit³ ». L'Ordre des pharmaciens fait appel à la notion de « *qualité pharmaceutique* », la définissant comme l'ensemble des actes pharmaceutiques, de la fabrication des médicaments à leur dispensation en passant par leur distribution en gros, ainsi que les actes et services liés à la prise en charge des patients [1].

Cet article vient développer ces approches en les étendant aux questions logistiques, économiques et sociales. Il propose une classification des critères de qualité et une priorisation de ceux-ci.

Un médicament se présente aux utilisateurs, professionnels de santé et patients, lors de la prise en main, comme un produit :

- ayant une forme galénique particulière ;
- disposant d'un conditionnement et d'une notice informative ;
- soumis à une procédure préalable d'autorisation de mise sur le marché ;
- issu d'une chaîne de fabrication-distribution-dispensation spécifique.

La qualité d'un tel produit doit répondre à la norme ISO⁴ 8402, qui propose en 1994 la définition suivante : « *l'ensemble des propriétés et caractéristiques d'un produit ou*

3. Cf. les législations relatives à la responsabilité du fait des produits de santé défectueux, en particulier la directive 85/374/CEE du Conseil du 25 juillet 1985 relative au rapprochement des dispositions législatives, réglementaires et administratives des États membres en matière de responsabilité du fait des produits défectueux.

4. ISO (International Organization for Standardization) est l'organisme international chargé de la standardisation du vocabulaire et des méthodes relatives à la qualité.

service qui lui confèrent l'aptitude à satisfaire des besoins exprimés ou implicites». Celle-ci place le « client » (ici le professionnel de santé ou le patient), et la prise en compte de ses besoins, au centre de tout objectif « qualité ». Or, un médicament n'est pas un produit de consommation courante. C'est un produit actif, nécessaire à la santé, et dont la prise peut de ce fait comporter des risques appelés « effets indésirables ». En conséquence, les besoins exprimés ou implicites requièrent un produit sûr, efficace et parfaitement fabriqué. En référence aux essais cliniques, nous pouvons définir une qualité toxicologique, une qualité thérapeutique ou clinique, et une qualité de production pharmaceutique.

Pour un produit de santé, la qualité correspond donc avant tout à :

1. une absence d'effets indésirables ou à tout le moins uniquement ceux annoncés, soit la qualité toxicologique ou innocuité ;
2. une efficacité, c'est la qualité thérapeutique ou clinique ;
3. l'absence de défauts de production, c'est la qualité de production.

Ces trois aspects sont étudiés lors des essais cliniques⁵ menés sur un nouveau médicament. Ceux-ci sont décrits dans le dossier d'autorisation de mise sur le marché (AMM) étudié par les agences sanitaires⁶. Ces mêmes critères feront l'objet d'un suivi post-marketing ou post-autorisation par les autorités sanitaires et les systèmes de pharmacovigilance.

Durant les phases de recherche et développement, un défaut de qualité toxicologique ou un défaut de qualité clinique justifieront l'interruption du développement du candidat médicament⁷. Si ces défauts sont constatés après la mise sur le marché, grâce aux actions de vigilance (pharmacovigilance, surveillance du marché), les

5. Phase préclinique d'études toxicologiques et de sécurité sur des animaux, phase clinique d'études sur l'homme (phase 1 : tests de sécurité et de pharmacologie, phase 2 : tests de base d'efficacité et d'étude du dosage, phase 3 : tests de vérification et de comparaison de l'efficacité), phase post-clinique de surveillance après commercialisation.

6. Qu'elles soient nationales, comme en France l'ANSM, au Royaume-Uni la MSH, ou aux États-Unis la FDA, ou transnationales comme l'EMA pour l'UE.

7. Exemple de suspension d'un essai clinique : à la suite de résultats intermédiaires d'essai clinique de phase 1 lancée en France et en Belgique en août 2020, l'Institut Pasteur arrête en janvier 2021 le développement d'un candidat vaccin contre le SARS-CoV-2 (source : site Internet Institut Pasteur).

conditions de commercialisation seront révisées⁸, suspendues⁹ ou interrompues¹⁰.

La qualité de la production doit garantir le bon dosage des principes actifs et des excipients, les conditions de fabrication, de conditionnement et de contrôle. C'est l'application des bonnes pratiques de fabrication vérifiées par les inspections des autorités de régulation pharmaceutique nationales, comme l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) en France. Cependant, malgré les précautions prises, des médicaments autorisés peuvent être mis sur le marché sans remplir les spécifications, standards ou normes de qualité prévues par le dossier d'AMM, suite à des conditions de fabrication et/ou de modalités de stockage défectueuses (défauts de qualité). Il s'agit de produits qui n'auraient pas dû être mis en circulation par le fabricant. Il y a eu une faille dans la fabrication ou le contrôle. Un tel médicament, dit selon la terminologie adoptée par l'OMS [2] de « *qualité inférieure* », aurait dû être éliminé avant sa mise sur le marché par le fabricant. En cas de mise sur le marché involon-

8. Exemple de modification du résumé des caractéristiques du produit (RCP) : cas de la Dépakine Chrono 500 mg, comprimé pelliculé sécable à libération prolongée. En 2017, face à l'utilisation encore trop importante du valproate chez les femmes enceintes ou susceptibles de le devenir, l'ANSM a décidé de le contre-indiquer chez ces femmes dans le traitement des épisodes maniaques des troubles bipolaires. La Commission européenne entérine cette contre-indication. Le RCP est révisé, et à la liste des contre-indications déjà notifiées sont ajoutées : « Femmes enceintes, sauf en cas d'absence d'alternative thérapeutique appropriée » et « Femmes en âge de procréer, sauf si toutes les conditions du programme de prévention de la grossesse sont remplies ». Sources : ANSM et Base de données publique des médicaments.

9. Exemple de suspension d'une AMM : le 8 février 2019, pour les médicaments Pneumorel (comprimés et sirop), utilisés dans le traitement de la toux et de l'expectoration au cours des bronchopneumopathies, après échanges avec les autorités européennes et le laboratoire Servier, qui commercialise le médicament en France. Cette décision fait suite à l'identification d'un potentiel effet du principe actif, le fenspiride, sur la survenue de troubles du rythme cardiaque. Source : ANSM.

10. Exemple de retrait d'une AMM : à la suite d'une analyse des résultats intermédiaires d'un essai clinique ayant mis en évidence un doublement du risque relatif d'événements cardiovasculaires (infarctus du myocarde et accidents vasculaires cérébraux) par rapport au placebo, les laboratoires Merck Sharp & Dohme-Chibret annoncent en juillet 2004 l'arrêt mondial de la commercialisation de leur spécialité Vioxx® (rofécoxib). Source : ANSM.

taire, il fera l'objet d'un rappel de lot¹¹, et d'une analyse de l'origine pour éviter que ce type de mésaventure ne se reproduise. Cette qualité pharmaceutique fait l'objet d'une vigilance particulière. En France, l'article R. 5124-49 du Code de la santé publique impose aux fabricants de veiller « à ce que les opérations de fabrication soient conduites dans le respect des données du dossier de cette autorisation ou de cet enregistrement acceptées par l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Ils sont tenus de réévaluer et, si nécessaire, de modifier leurs méthodes de fabrication et de contrôle en fonction des progrès scientifiques et techniques. Le cas échéant, le fabricant avise le titulaire de l'autorisation ou de l'enregistrement et, s'il est distinct, l'exploitant du médicament ou du produit de ces modifications ».

La géométrie de la qualité : triangle de base, carré d'or, hexagone de rêve, octagone idéal et dodécagone optimal

Ce premier bloc de qualité d'un médicament peut être illustré par un triangle basé sur ces trois critères : l'innocuité ou la qualité toxicologique (*safety*), l'efficacité ou la qualité clinique (*clinic*) et la qualité de production (*production*) (figure 1) [3]. Il peut être défini comme la qualité réglementaire, sans laquelle un médicament ne peut obtenir son autorisation de mise sur le marché.

La norme ISO 9000 propose un élargissement de la définition donnée par l'ISO 8402. Dans sa version de 1982, la qualité est « l'aptitude d'un produit ou d'un service à satisfaire, au moindre coût et dans les moindres délais, les besoins des utilisateurs ». Dans celle de 2005, c'est « l'aptitude d'un ensemble de caractéristiques intrinsèques à satisfaire des exigences ». Ces notions s'appliquent au médicament, car même s'il n'est pas soumis aux mêmes lois de l'offre et de la demande qu'un produit de consommation courante (règles spécifiques sur les brevets, accords ADPIC¹², prix négociés avec l'État, remboursement, autorisations,

11. Trente-sept retraits ou rappels de lots en France en 2020, selon l'ANSM (site Internet, rubrique Retraits ou suspensions de lots).

12. Accords de l'OMC sur les aspects des droits de propriété intellectuelle qui touchent au commerce et qui régissent la protection par brevet devant être accordée pour les inventions de produits pharmaceutiques, accords entrés en vigueur le 1^{er} janvier 1995.

contrôles, participation active des patients), il reste un bien industriel soumis aux enjeux économiques [4], allant jusqu'à la possibilité de contrefaçons et de falsifications.

C'est ainsi que deux autres blocs de qualité se dégagent : la qualité économique et la qualité d'utilisation. Le bloc de qualité économique ou, selon l'appellation de l'OMS, l'accessibilité économique [3], recouvre trois points : la disponibilité, la logistique et le coût du médicament. La disponibilité signifie l'approvisionnement du médicament au bon moment, au bon endroit. Ce point capital doit être pris en considération : un médicament en quantité insuffisante, sujet à des tensions ou des retards d'approvisionnement, voire des ruptures¹³ ou des pénuries, ne permet pas d'assurer une bonne prise en charge des patients, et présente un impact négatif potentiel sur le système de santé publique [3].

En France, selon l'obligation légale qui leur en est faite¹⁴, les exploitants doivent déclarer à l'ANSM leurs difficultés d'approvisionnement ou la rupture de médicaments d'intérêt thérapeutique majeur (MTIM), pour lesquels il n'y a pas d'alternative thérapeutique disponible sur le marché français. Le rapport Biot indique, pour 2018, 917 présentations de MTIM ou autres médicaments d'usage quotidien vendus en officine en pénurie ou rupture [5]. Selon le rapport Cohen, l'ANSM prévoyait en 2020, notamment en conséquence de la crise sanitaire actuelle, près de 3 200 ruptures¹⁵. Ces ruptures et tensions obligent les autorités et le corps médical à changer de stratégie médicale, de posologie, voire à changer de médicament, ce qui peut conduire à une perte de chance pour les patients.

Innocuité, efficacité, qualité et disponibilité constituent le carré d'or de la qualité d'un médicament (figure 2), auquel

13. Art. R. 5124-49-1 du Code de la santé publique (CSP). La rupture d'approvisionnement se définit comme l'incapacité pour une pharmacie d'officine ou une pharmacie à usage intérieur définie à l'art. L. 5126-1 de dispenser un médicament à un patient dans un délai de 72 heures, après avoir effectué une demande d'approvisionnement auprès de deux entreprises exerçant une activité de distribution de médicaments.

14. Art. L. 5121-32 et R. 5124-49-1 du CSP

15. Rapport n° 172 (2020-2021) de Laurence Cohen, fait au nom de la commission des affaires sociales, déposé le 2 décembre 2020. Proposition de loi portant création d'un pôle public du médicament et des produits médicaux.

doivent répondre impérativement tous les médicaments.

Le prix ou la tarification de mise à disposition, et le remboursement du médicament ou sa prise en charge par la collectivité sont des facteurs importants ; les accords commerciaux avec les entreprises exploitantes et l'accès des patients au médicament en dépendent. Dans les pays ayant des systèmes de couverture santé robustes, l'État prend en charge tout ou partie du coût des médicaments ayant un rapport bénéfice/risque vérifié et un intérêt thérapeutique

légendes

Légende des figures

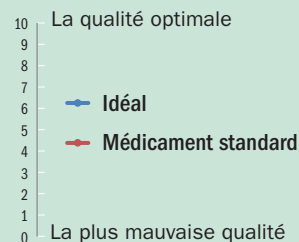


figure 1

Le triangle de base de la qualité d'un médicament

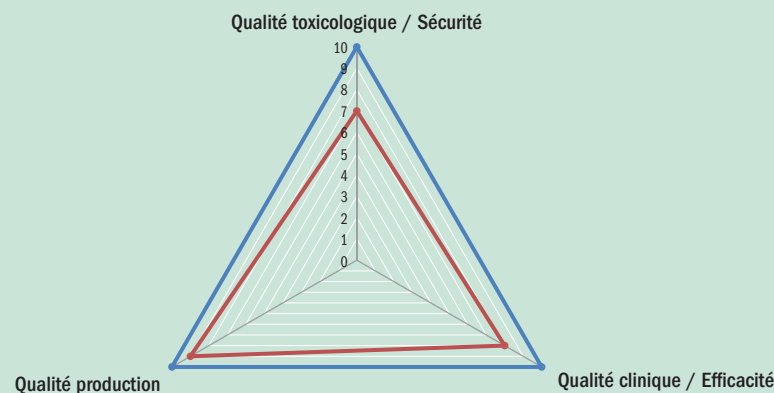
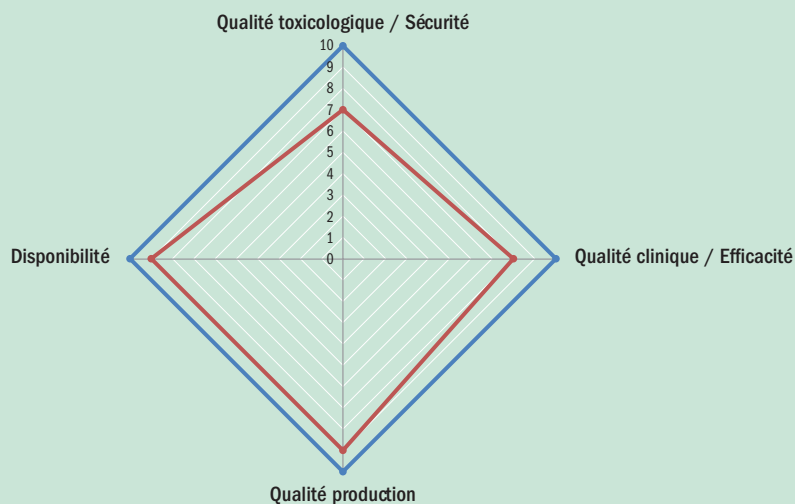


figure 2

Le carré d'or de la qualité d'un médicament



prouvé¹⁶. Par exemple, en France, un médicament présentant un service médical rendu (SMR) majeur est pris en charge à 65 %, voire à 100 % pour certaines affections de longue durée ou pour certains médicaments négociés à des prix extrêmement élevés¹⁷. Par contre, le prix peut être un obstacle dans d'autres pays n'offrant pas une telle couverture maladie, ou pour d'autres types de médicaments, dès lors que le produit serait considéré comme ayant un SMR insuffisant.

La logistique organise le transport, l'acheminement et le stockage tout au long du circuit du médicament, de sa sortie d'usine à son stockage final avant administration (au sein d'un cabinet médical, d'une pharmacie, d'un service hospitalier, d'une salle d'infirmierie). L'accessibilité, la diffusion, l'utilisation effective et le prix du médicament sont liés aux conditions logistiques à mettre en œuvre. En raison de la forme galénique ou de la sensibilité aux conditions extérieures du médicament, celles-ci seront plus ou moins aisées. Tout produit nécessitant la mise en place d'une chaîne du froid présente une complexité supplémentaire, ainsi que, par exemple, les produits fragiles (flacons, ampoules) ou les gaz médicaux nécessitant l'installation de cuves dédiées et d'un réseau spécifique au sein d'un établissement sanitaire. Lorsqu'une politique d'achat est élaborée, que ce soit au niveau local, d'une structure de santé par exemple, ou au niveau national, lors de l'organisation d'une campagne sanitaire, type campagne vaccinale, les aspects logistiques doivent être pris en compte. Apparaît alors l'hexagramme de rêve de la qualité (figure 3).

Les modes d'utilisation, ou modes d'administration, sont très diverses, du plus simple au plus complexe : par exemple, de la prise d'un comprimé orodispersible, juste à placer sous la langue, à l'administration d'injections intrathécales sous anesthésie. Ces modalités ont un impact direct sur l'acceptabilité du médicament et la conciliation médicamenteuse.

La nature de l'information associée, destinée tant au corps médical qu'aux patients, participe également à la qualité du médicament. Elle se doit d'être stric-

16. Évaluation des effets bénéfiques thérapeutiques en comparaison aux risques liés à la sécurité d'emploi d'un médicament. <https://solidarites-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/rapport-benefice-risque>

17. Exemple du Sovaldi 400 mg, comprimé pelliculé, prix officine : 8300 € la boîte, remboursement à 100 %.

tement conforme aux résultats scientifiques et aux données validées par l'AMM et les autorités sanitaires. Cela concerne autant l'information donnée directement sur le conditionnement et la notice du médicament que les publicités ou les informations professionnelles diverses et variées réalisées par les services marketing des exploitants.

Les modalités d'administration doivent être les plus faciles, et la qualité de l'information la plus exacte possible. Cela joue un rôle essentiel pour des prescriptions appropriées et une utilisation rationnelle [3].

Il s'agit de critères qui peuvent être regroupés sous le terme de qualité d'utilisation.

Un octogone idéal de la qualité (figure 4) devient la figure idéale du médicament : innocuité, efficacité thérapeutique, qualité pharmaceutique, disponibilité immédiate, prix faible, logistique aisée, administration facile, information claire et transparente.

L'environnement dans lequel est produit, proposé et utilisé le médicament doit également être pris en considération et étudié. La formation des personnels de santé et l'éducation thérapeutique des patients, les

figure 3

L'hexagone de rêve de la qualité d'un médicament

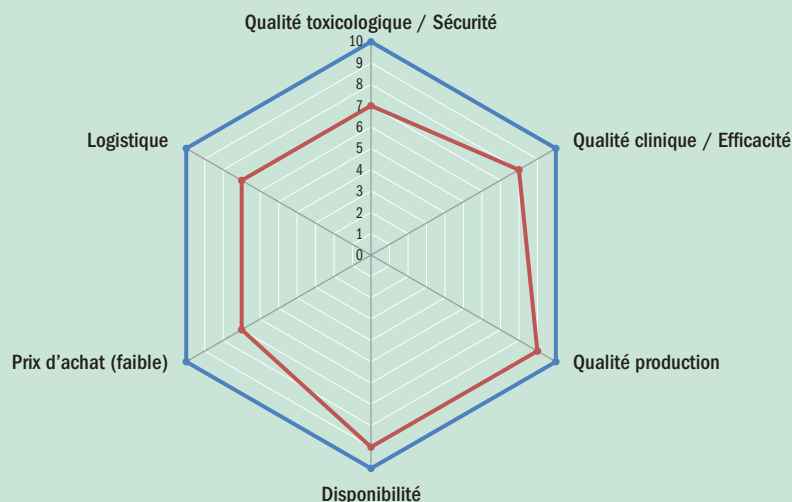
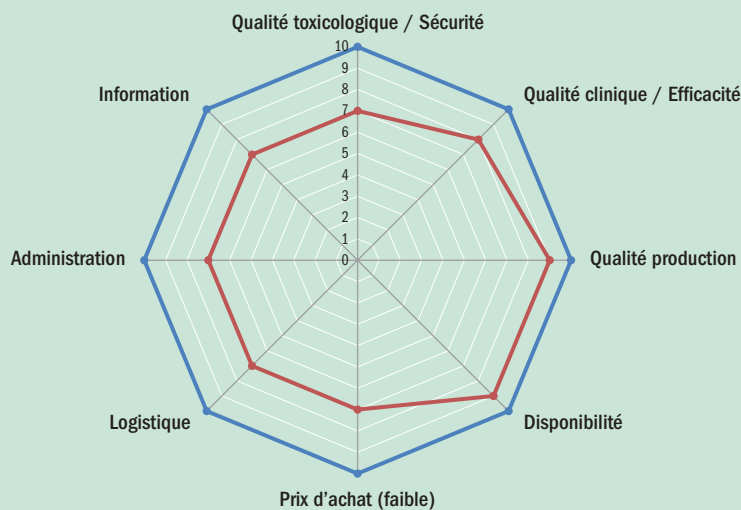


figure 4

L'octogone idéal de la qualité d'un médicament



conditions de travail, les considérations environnementales et politiques constituent un dernier bloc de qualité à appréhender : la qualité sociétale. En fonction de la sensibilité des décideurs, des professionnels de la santé et des patients, ces éléments peuvent interférer sur les politiques d'achat et sur l'acceptabilité d'un traitement par les patients. Ainsi en est-il de la prise en compte de l'origine du médicament. Car, ne nous voilons pas la face, le *made in Germany*, *France* ou *USA*, par exemple, est gage de qualité. Et soulignons que ces considérations

sociétales sont souvent prises en compte, non dans une recherche d'amélioration, mais bien souvent pour des raisons triviales de politique intérieure ou extérieure.

En conclusion, le médicament, comme l'indique Régis Bordet, est un « *objet pluridisciplinaire* » [6]. Il procède de douze critères qualité illustrés par un dodécagone optimal (figure 5). Ceux-ci peuvent être regroupés en quatre blocs de qualité, trois concernant directement le produit, un relatif à son environnement, et illustrés par cinq formes géométriques et trois niveaux de criticité (tableau 1).

C'est ainsi que se dessine une géométrie de la qualité du médicament, tout à la fois secrète, singulière et réelle. Elle se révèle être fondatrice d'une gestion de la chaîne du médicament rigoureuse, responsable et engagée. Un index de la qualité des médicaments pourrait être développé sur la base de ces critères, déterminant l'attribution d'une notation et permettant une analyse et une comparaison des médicaments mises à la disposition des patients et des professionnels de santé. ■

figure 5

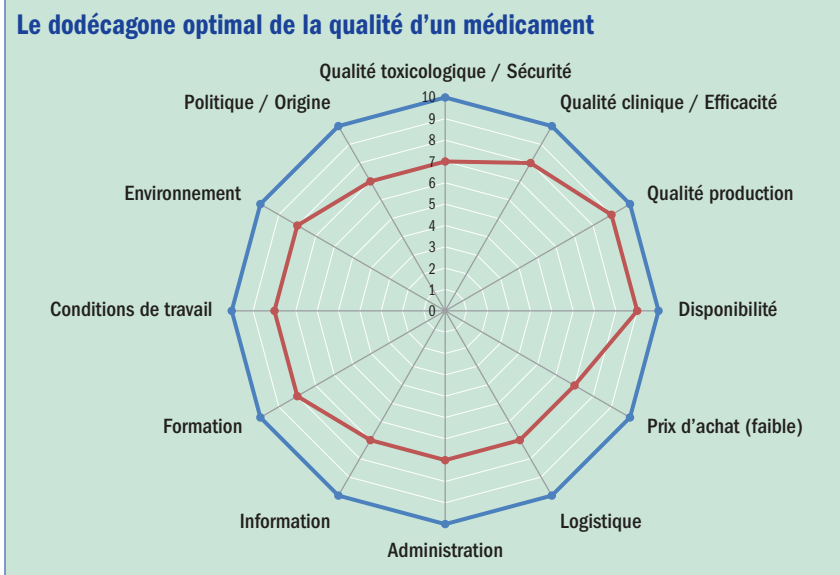
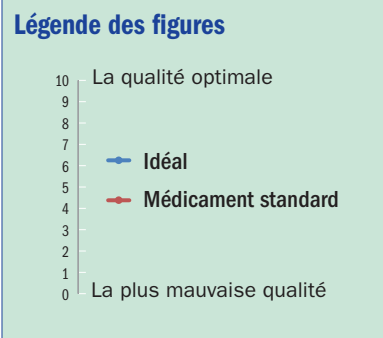


tableau 1

Bloc de qualité	Nature des critères qualité	Géométrie de la qualité	Criticité
Qualité réglementaire	Innocuité, efficacité et production	Le triangle de base	Critique (obligatoire)
Qualité économique	Disponibilité	Le carré d'or	Majeure (indispensable)
	Prix et logistique	L'hexagone de rêve	
Qualité d'utilisation	Administration, information	L'octogone idéal	
Qualité sociétale	Formation, conditions de travail, considérations environnementales et politiques	Le dodécagone optimal	Mineure (nécessaire)

légendes



Références

1. Les Cahiers thématiques de l'Ordre national des pharmaciens, septembre 2019, n° 15, p. 3.
2. OMS. Assemblée mondiale de la santé, 2017, document A70/23, appendice 3 de l'annexe.
3. OMS. Lutter contre la pénurie mondiale de médicaments et de vaccins et en favoriser l'accès. A70/20, 24 avril 2017.
4. Abecassis P, Coutinet N. « Caractéristiques du marché des médicaments et stratégies des firmes pharmaceutiques ». *Horizons stratégiques*, 2008, 1 (7), 111-139.
5. Biot J. *Mission stratégique visant à réduire les pénuries de médicaments essentiels. Rapport au Premier ministre*. 18 juin 2020.
6. Bordet R. « Débat. Le médicament, objet scientifique, social ou politique ? » *The Conversation*, 28 février 2021. <https://theconversation.com>