



Enfin, le dernier volet de ce système de régulation passe directement par le prescripteur. Ce peut être une amélioration de l'information et l'accès à des outils d'aide au diagnostic et à la prescription. Il existe des fiches de transparence émanant de l'Afssaps qui présentent une synthèse des conditions d'utilisation des principales classes médicamenteuses en situant l'intérêt et la place respective des différents médicaments disponibles dans les situations pathologiques les plus couramment rencontrées. Les fiches d'information thérapeutique concernant les médicaments d'exception particulièrement coûteux rappellent aux médecins leurs indications et leurs conditions d'utilisation spécifique.

Une autre forme de régulation a été entreprise depuis quelques années par l'assurance maladie : la publication des règles de bonne pratique clinique et de références médicales opposables (RMO). Si ces mesures sont les premiers pas de l'intervention de l'assurance maladie dans les règles de prescriptions, ces RMO n'en restent pas moins un outil de maîtrise élaboré par les médecins selon des notions simples et consensuelles et sont une aide au prescripteur pour écarter l'inutile, le superflu et le dangereux des ordonnances. Ces recommandations sont rendues opposa-

bles dans le cadre conventionnel. Ce système de RMO a évolué dans le temps. Il a démarré entre 1990 et 1993 et les premières références n'ont pas été structurées comme l'ont été les suivantes. Les RMO ont été par la suite rédigées à partir des informations validées par l'Agence du médicament et l'Andem vérifiait la conformité aux références de bonnes pratiques cliniques. Le système actuel tend à demander à l'Anaes d'écrire elle-même les RMO, le choix étant fait dans le cadre de la négociation conventionnelle. Ces RMO ont sensibilisé le corps médical et on peut noter un certain impact positif. Une approche économique permet d'estimer l'économie réalisée grâce à la RMO antibiotique à 225 millions de francs. Cependant, quand on suit l'évolution des prescriptions, on peut observer des phénomènes de transfert vers d'autres classes thérapeutiques ou de substitution qui rendent plus équivoque le bénéfice médical escompté. Aussi, si cet outil a été conçu comme une pièce essentielle d'un dispositif de maîtrise de dépense, s'appuyant sur une logique médicale et sur une rationalisation des comportements des prescripteurs et des patients, il n'est qu'un élément du problème si l'objectif est l'amélioration de la qualité des soins.

Ainsi la régulation technico-scientifico-administrativo-

Petite histoire du médicament

Joël Ankri
Julie Pelicand

La découverte de nouveaux médicaments s'est longtemps limitée à l'observation empirique des effets produits par certaines substances naturelles sur le cours des maladies. C'est Paracelse au XVI^e siècle qui prônera la nécessité d'un médicament spécifique pour chaque maladie. Avec la décou-

verte du nouveau monde, les explorateurs rapporteront des grands principes actifs comme le quinquina, l'ipéca, le coca, le café etc. Grâce aux progrès de la chimie et de la physiologie le XIX^e siècle marque une étape nouvelle avec l'isolement des principes actifs : de l'opium, on isole la morphine puis la codéine, de l'ipécacuana

on extrait l'émétine, du quinquina, la quinine. La colchicine supprime la colchique et l'acide acétylsalicylique, l'écorce de saule. On dispose alors de la papavérine extrait du pavot, de la digitaline de la digitale et de l'ergotonine de l'ergot de seigle. L'aspirine sera synthétisée en 1897 par Hoffman. Apparaîtront au début du

XX^e siècle la novocaïne en 1901, les antisyphilitiques en 1906 et les antipaludéens de synthèse en 1927. Mais l'ère moderne débute avec la découverte en 1937 de l'action antibactérienne des sulfamides. 1943 est l'année de la découverte par Fleming de la pénicilline et 1947 de la streptomycine qui vainc

1803 La Morphine est isolée à partir de végétaux par Friedrich Wilhelm Adam Sattürner

1853 Aspirine : l'acide acétylsalicylique synthétisé à Strasbourg par Charles Frederich Gerhardt

1893 Aspirine commercialisée (les études ont été reprises par Félix Hoffmann)

1920 Ergotamine isolée par Arthur Stoll

1923 Prix Nobel de médecine pour Banding et Mc Léod pour l'Insuline

1928 Naissance du premier antibiotique (à l'état de réactif de laboratoire)

1935 Naissance du premier anti-infectieux

1936 Utilisation de l'Héparine standard non fractionnée

1941 Le premier antibiotique devient médicament : découverte de la Pénicilline

1946 Découverte de la Streptomycine (anti-tuberculeux)

1948 Découverte des Tétracyclines : Chlorotétracycline (Auréomycine)

1949 Découverte du Lithium

1950 Découverte des Neuroleptiques

1951 Première utilisation d'un anti-tuberculeux par voie orale (Isoniazide)

En bleu, les découvertes
En vert, les mises sur le marché

économique du médicament passe obligatoirement par la pièce centrale de l'évaluation scientifique et de la fixation des prix. Mais des mesures incitatives peuvent être prises en amont et des contrôles en aval. Son objectif prioritaire reste la maîtrise des dépenses de santé liées aux médicaments même si de gros efforts ont été faits pour améliorer la sécurité sanitaire et des efforts restent encore à faire pour améliorer la qualité des soins.

Mise sur le marché des médicaments

La qualité du produit fini est fonction des bonnes pratiques de fabrication, de l'efficacité et la sécurité de son effet dans l'organisme humain.

Une nécessité d'évaluation du médicament

La fabrication du médicament est strictement réglementée. Le Code de la santé publique réserve la fabrica-

tion, l'importation, l'exportation, la distribution en gros des médicaments et l'exploitation des spécialités pharmaceutiques à des établissements pharmaceutiques. Ceux-ci sont autorisés par l'autorité administrative en fonction de critères relatifs à la qualification de leurs dirigeants (notamment participation d'un pharmacien) et au respect des bonnes pratiques à chaque stade de la fabrication du produit.

La mise sur le marché est de plus, conditionnée par la démonstration rigoureuse et scientifiquement reconnue du rapport bénéfice/risque dans une indication thérapeutique donnée pour une population donnée.

Ainsi, après les nombreuses années qu'a nécessité la découverte de la molécule qui va devenir un médicament, après les tests pratiqués sur les animaux qui ont pu, entre autres, assurer avec le maximum de chance que le produit n'a pas de potentialité carcinogène ou tératogène, le médicament est administré à l'homme.

C'est à partir de là que vont se dérouler les différentes phases de l'évaluation clinique du médicament pour répondre chacune à des objectifs différents permettant de préciser les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques du produit et surtout de démontrer son efficacité et sa bonne tolérance. La méthodologie

(momentanément) la tuberculose. On assiste alors à un emballement des découvertes :

- les antihistaminiques de synthèse en 1942,
- les anticoagulants coumariniques en 1947
- la cortisone en 1949
- l'isoniazide et les neuroleptiques en 1952
- les IMAO, la chlorothiazide et les

antidépresseurs imipraminiques en 1957. Ces découvertes sont souvent le fruit du hasard. À partir des années soixante, après la découverte de l'effet tératogène de la thalidomide (1957), les pharmacologues mettent au point des méthodes d'évaluation préclinique moléculaire à partir de méthode de

sélection qu'on appelle « screening ». Cette méthode va permettre d'élaborer de nouveaux médicaments à partir de modèles de médicaments existants. Durant les deux décennies qui suivent seules quelques classes ont enrichi les possibilités thérapeutiques comme les bêta-bloquants, les antihistaminiques H2.

Nous vivons aujourd'hui dans les années quatre-vingt-dix, celles des années du génie génétique, du génie cellulaire et de la thérapie génique. C'est ainsi qu'une bactérie fabriquant une insuline pure entraînant peu d'effets indésirables ou que le génie génétique permet de produire des anticorps monoclonaux ou que la

thérapie génique transfère directement l'ADN producteur du médicament protéique dans l'organisme malade. Les cellules deviennent des microfabriquants puis des microsystèmes de délivrance du médicament. Mais l'histoire ne s'arrêtera pas là...

1952 Découverte de la *Cortisone Purinethol* (anticancéreux anti-leucémique puissant)

1955 Découverte des *sulfamides hypoglycémifiants* dans le traitement du diabète

1956 Pincus met en place *la première pilule à base de progestérone*

1957 Vaccination contre le virus grippal

1961 Découverte de *l'Ampicilline*

1964 Découverte de *l'Amoxicilline* et de la *Cabecicilline*

1966 Apparition en France de *la pilule œstroprogestative*

1967 Autorisation de mise sur le marché en France de *l'Avlocardyl*, 1^{er} bêta-bloquant apparu

1972 *L'Amoxicilline* est mise sur le marché

1974 Découverte du *Cefadroxil* (Oracefal®)

1980 Production du *premier interféron recombinant* (Interféron alpha-2a)

1985 *La Zidovudine* est identifiée comme médicament anti-viral (contre le virus HIV)

Clonage du gène de l'Erythropoïétine humaine

1988 *Mise sur le marché en France de l'Erythropoïétine* pour le traitement de l'anémie de l'insuffisance rénale

François Chast. *Histoire contemporaine des médicaments*. Paris : Éd de la découverte, coll. *Histoire des sciences*, 1995.
Jean-Claude Dousset. *Histoire des médicaments : des origines à nos jours*. Paris : Payot, coll. *Bibliothèque scientifique*, 1985