



Pharmacologie : Production du médicament

I : LES ÉTAPES DE LA PRODUCTION

La production du médicament comporte plusieurs étapes :

- La recherche de principe actifs
- Les excipients
- Les opérations pharmaceutiques
- La mise en forme galénique
- Le conditionnement
- Le contrôle des étapes

A) La recherche du principe actif

- La recherche de principe actif démarre avec environ **100 000 molécules** pour terminer avec un **seul médicament final**
- La genèse d'un médicament est composée de plusieurs étapes :
 - La recherche et le **développement pré-clinique** qui est suivi très rapidement du **dépôt de brevet** (qui empêche la production de générique pendant 20ans)
 - Le **développement clinique** (dure entre 3-5 ans)
 - L'industriel peut demander **l'AMM** (autorisation de mise sur marché), le **remboursement** et déterminé le **prix du médicament**
 - La **commercialisation**
 - La **pharmacovigilance**
- Le développement du médicament dure entre **8 et 10 ans** et coûte entre **800 000 et 1millions** de \$. Le but de l'industriel sera alors de rentabiliser son investissement dans le médicament en **20 - X années de développement**.

- Le brevet arrive à expiration après **20 ans**, mais peut être complété par un **CCP** (certificat complémentaire de protection qui peut durer jusqu'à 5 ans). Après son expiration, il est possible pour les autres industriels de **fabriquer des génériques**

B) Les excipients

- Les excipients, qui sont **en principe inerte**, servent à améliorer l'aspect, le gout, la conservation, etc, du médicament. Ils sont **en principe sans effets** mais peuvent être à **l'origine d'effets indésirables** (comme des intolérances)

• Exemples d'excipients :

- L'eau
- Le sucre (lactose, mannitol, fructose, etc.)
- Suspension (cire, vaseline, lanoline, etc.)
- Stabilisant
- Arômes et colorant (permet de diminuer l'amertume de certains PA
-> Doliprane à la fraise)
- Cellulose et silice
- Conservateur comme les antioxydants

C) Les opérations pharmaceutiques

Il existe diverses **opérations pharmaceutiques** comme :

- La **filtration**
- La **lyophilisation**
- La **pulvérisation**
- La **dissolution** (pour les sirops)
- La **compression** (pour les tablettes)
- Le **tamassage**

- La **granulation**
- L'**enrobage** (pour les médicaments qui doivent être vernis)
- La **stérilisation**

D) La mise en forme galénique

- La mise en forme galénique va dépendre de la **voie d'administration** du médicament.
- Pour les médicaments **d'administration oral**, il est possible d'avoir :
 - des **solutions** sous formes de **gouttes**, de **sirops**, **d'ampoules buvables** ou de **pastilles**
 - des **poudres** dans des **sachets** ou dans des **granulés**
 - des formes **solides** comme les **comprimés**, les **gélules** ou les **capsules**
- Il existe différents appareils dépendants des mises en forme galéniques, comme les géluliers pour la fabrication des gélules.



- Pour les médicaments à **voie locale**, la mise en forme galénique est très importante. Ils sont constitués d'un **ratio de graisse et d'eau** variable selon leur forme :
 - **Pommade** : plus de lipides que d'eau
 - **Crème** : plus d'eau que les pommades
 - **Lotion** : plus d'eau que de lipides
- Les médicaments à **administration parentérale** peuvent être sous forme **d'ampoules** ou **flacons injectables** ou sous forme de **solutés** pour :
 - la voie sous cutané
 - la voie intramusculaire
 - la voie intraveineuse

- la voie intradermique
- les voies intrathécales
- Il existe également des formes galéniques pour d'autres voies d'administrations comme la voie **rectale**, **vaginal** ou **oculaire/ophtalmique** (collyre et insert). Il existe également les **anesthésiques volatils**, les **sprays**, les **collutoires** (en cas de maux de gorge), les **gargarismes**, les **gommes**, les **patchs jugaux** ou les médicaments passant par la **voie sublinguale** (Trinitrine)
- Il est possible qu'un même PA puisse être sous **différentes formes galéniques**. C'est le cas du **salbutamol**, qui est un β - 2 **mimétique**, connu sous le nom de **Ventoline**. Il en existe sous forme de :

- Ventoline **Diskus**
- Ventoline en **spray**
- Ventoline **injectable**
- Ventoline en **sirop**



E) Le conditionnement

- Le **conditionnement primaire** est en **contact direct avec le principe actif**, c'est par exemple les flacons, les tubes, les ampoules ou les blisters



- Le **conditionnement secondaire** contient le **conditionnement primaire et la notice d'utilisation**. Ce sont donc les boîtes, les cartons des médicaments



- Les conditionnements :
 - Permettent la **protection du médicament** (par exemple une ampoule opaque qui protège le médicament de la lumière)
 - Sont **fonctionnel** (seringue, aérosols, sprays, collyre)
 - Permettent **l'identification** du médicament grâce à **l'étiquette**
 - Apporte de **l'information** avec la **notice** qui contient le **résumé caractéristique du produit**

F) Le contrôle des étapes

- Les étapes de la production du médicament sont fortement **contrôlées**. Il y a un contrôle du **matériel de fabrication**, des **techniques de dosage**, de la **traçabilité** et du **médicament fini**.
- **L'ANSM** contrôle les **bonnes pratiques de fabrication** (GMP) en visitant les locaux, le personnel et en vérifiant la documentation
- Exemple : Le problème de fabrication des **prothèses PIP**

- Suite à la signalisation importante de rupture des prothèses mammaires PIP, l'ANSM contrôle la fabrication de ces prothèses et découvre que le silicone



médical du laboratoire a été remplacé par du silicone à usage industrielle (moins cher). En conséquence, des centaines de patientes ont été rappelées pour enlever leurs prothèses et le directeur du laboratoire a été incarcéré pour non respect des bonnes pratiques de fabrication

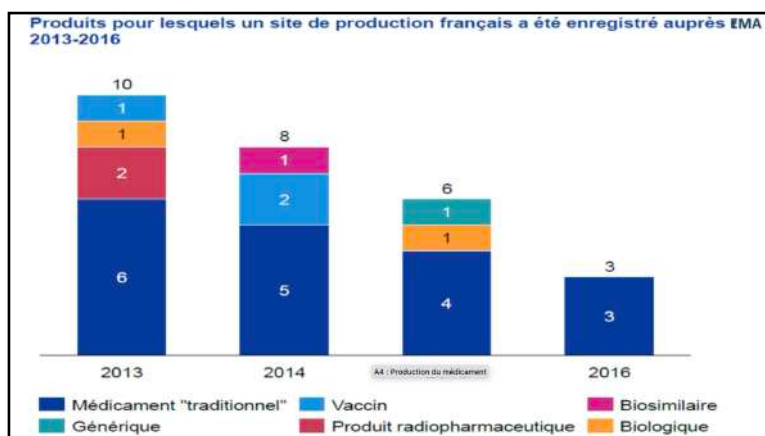
II : LE NOM DU MÉDICAMENT

- Le nom d'un médicament est soumis à l'article R. 5121-2 du Code de la Santé Publique
- Le médicament possède **deux nom** :
 - Le **nom de fantaisie** (Ex: Lodoz)
 - La **dénomination commune internationale** (DCI) ou scientifique assortie d'une marque, du nom du titulaire de l'AMM ou de l'entreprise de l'exploitant (Ex : Lercanidipine Mylan)
- Le nom de fantaisie ne peut se confondre avec le DCI (Lercan != Lercanidipine)
- Pour déterminer le nom de son médicament l'industriel doit vérifier **qu'il n'y est aucune ressemblance avec un autre nom de médicament** à la fois à l'écrit qu'à l'oral:
 - **À l'écrit** : il faut faire attention au positionnement des lettres, aux premières lettres, au risque de confusion lié à l'écriture manuscrite des prescriptions et au nombre de lettres en commun par rapport à l'ensemble des lettres composant le nom
 - **À l'oral** : il faut éviter toute ressemblance phonétique avec un autre nom de médicament. Il est également interdit d'utiliser des termes promotionnels évoquant:
 - Une **performance** (fort, faible, plus, moins, ultra, vite, flash, etc.)
 - Un nom ou une syllabe évoquant un **superlatif** même orthographié différemment (X, For, etc.)

- Les **anglicismes** ayant une connotation **promotionnelle** (strong, new, etc.)
- Les termes « control », « stop », « anti », « bio », etc.

III : LA PRODUCTION DES MÉDICAMENT EN FRANCE

- La France est l'un des pays **producteurs le plus importants de l'UE**, il crée des **milliers d'emplois** directs et possède **170 sites** de production. Il y a notamment les industries SANOFI, SERVIER, Pierre FABRE ou IPSEN. Cependant la production est **en baisse aujourd'hui**.
- La production du médicament est **contrôlée par l'ANSM**. Elle **surveille le marché**, donne **l'autorisation d'ouverture des laboratoires**, permet leurs **modifications administratives**, surveille la **fabrication**, **l'importation** et la **distribution** des matières premières à usage pharmaceutique
- L'Europe fabrique la plus grande partie de ses médicaments mais **importe les ingrédients** des pays comme la **Chine** :
 - **50%** de **l'ibuprofène**
 - **60%** du **Paracétamol**
 - **90%** de la **Pénicilline**
- Cette importation est la cause de **15% des ruptures de stocks** (dû à un défaut d'approvisionnement de matières premières)
- Il y a aujourd'hui une **diminution de la production des médicaments traditionnels** en France, qui passe de **6 en 2013 à 3 en 2016**. La production des **médicaments biologiques** et des **vaccins** ont eux disparu.



- Cependant avec l'apparition du Covid, de nombreux laboratoires français se sont mis à la recherche d'un nouveau vaccin.

A) L'ANSM

- C'est l'Agence Nationale de la Sécurité du Médicament et des produits de santé



- C'est un laboratoire de contrôle qui :
 - Confirme la **qualité** des produits
 - Engage des **actions préventives ou correctives** (par exemple le retrait des lots et les inspections)
 - Detecte les **contrefaçons** (Viagra, Cialis)
 - Elabore les **nouvelles normes de qualité** (par exemple le problème des prothèses PIP)
- De plus, elle **effectue une surveillance continue du marché des vaccins et autres produits de santé**. En effet, elle :
 - **Contrôle les lots de vaccins** avant leur libération
 - **Délivre les certificats** permettant la circulation des lots et **gère leur rupture de stocks**
- En réalité **l'ANSM** n'a pas beaucoup de pouvoir lorsqu'il s'agit de **gérer les ruptures de stocks** car ce sont les **industriels** qui décident **où établir le marché**. Si un industriel trouve un marché plus rentable au niveau économique (moins remboursé, prix plus attractif) qu'en France, l'ANSM ne peut rien faire.

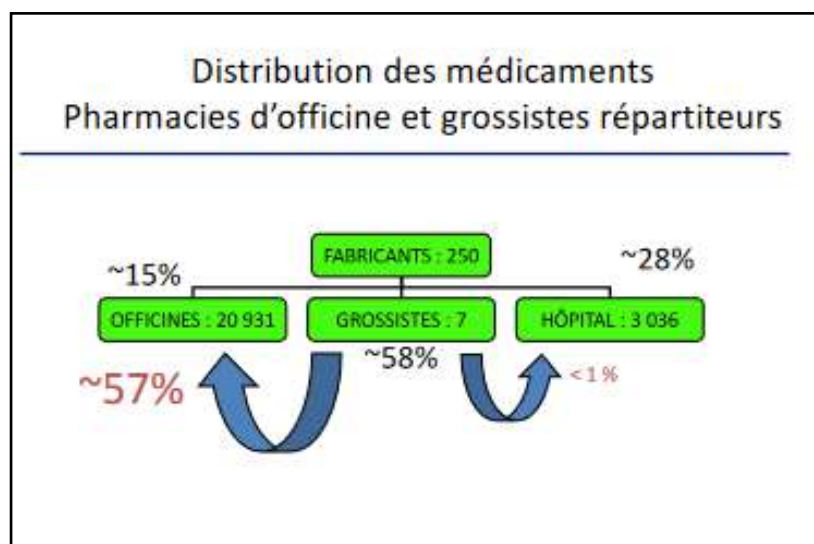
B) Le médicament : un produit industriel

- Les industriels sont des entreprises (et les médicaments, leurs produits), ils possèdent donc de nombreuses stratégies d'économie :
 - Ils peuvent se **regrouper entre eux** (par exemple : Rohrer + Rhône-Poulenc = RPR / RPR + Hoechst = Aventis / Aventis + Sanofi = Aventis-SANOFI)
 - Ils peuvent **délocaliser leur production** dans d'autres pays, comme **l'Inde ou la Chine** (cependant cela pose un problème au niveau du contrôle du médicament)

- Ils peuvent **vendre sur Internet** grâce à une réglementation qui a changé pour les médicaments sans ordonnances

C) La distribution des médicaments

- Une fois fabriquées, les fabricants vendent leurs médicaments :
 - Essentiellement aux **grossistes répartiteurs (58%)** qui :
 - redistribuent **57%** de leur stocks aux **pharmacies d'officine**
 - < 1% aux hôpitaux
 - aux **officines (15%)**
 - aux **hôpitaux (28%)**



IV : L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE N'EST PAS UNE ENTREPRISE PHILANTHROPIQUE

Le marché mondial du médicament est **supérieur à 1 000 milliards** de \$. La **moitié** de ce marché est concentré aux **États-Unis et au Canada** (FDA qui possède un poids important au niveau mondial), **25%** en **Europe** dont **17%** en **France, Allemagne, Italie, Royaume-Uni** et **Espagne** (4% pour la France) et **15 à 20%** pour la **Chine** et le **Japon**

L'industrie pharmaceutique met à disposition des médicaments mais a également pour **but de générer des profits**

A) Les blockbusters

- Les blockbusters sont des médicaments pour lesquels le **chiffre d'affaires annuel mondial est supérieur à 1 milliard de \$**.
 - **Exemple** : l'Atrovastatine fut longtemps premier au hit-parade avec un chiffre d'affaires mondial de **14 milliards de dollars en 2008**, mais qui est générique depuis **2011**.
- Ils sont en majorités destinées aux **pathologies modérées, peu compliquées** (comme le diabète ou l'hypertension) à **prescription large** qui sont **souvent remboursés** par la sécurité sociale, les mutuelles ou les assurances privées
- De plus en plus les industriels s'intéressent aux médicaments de **biotechnologies** (immunothérapies) et de **traitement du cancer** qui sont destinés à **moins de patient mais beaucoup plus chères**.
- Afin de minimiser les risques de pertes financières, les industriels investissent dans des **blockbuster pour plusieurs indications**. C'est le cas du laboratoire américain **Pfizer**.

- Spécialité des blockbusters de Pfizer:
 - **Cardiologie** : Amlor, Tahor, Caduet
 - **Douleur** : Lyrica
 - **Endocrinologie** : Genotonorm
 - **Infectiologie** : VFend, Zythromax
 - **Ophtalmologie** : Xalatan
 - **Oncologie et greffes** : Rapamune et Sutent
 - **Pneumologie** : Revzio, Pivalone
 - **Rhumatologie** : Embrelé
 - **Psychiatrie** : Effexor
 - **Système Nerveux** : Relpax
 - **Urologie** : Viagra

B) Les « Me too »

- Ce sont des médicaments de la **même famille, classe** ou de **même activité** pharmacologique, différents des médicaments concurrents par des **propriétés minimales**
- Exemple : Moral, Inexium ou les statines (Zocor, Crestor, Elisor)

C) Groupes pharmaceutiques et chiffres d'affaires

- Par rapport à leur chiffre d'affaires mondial, les industries pharmaceutiques ne réinjectent qu'une très **faible partie de leur bénéfice** dans la **recherche et le développement**

	Pfizer :	44	R&D 8
	Sanofi-Aventis :	39	R&D 7
	Hoffmann- La Roche :	36	R&D 10
	Merck & Co :	36	R&D 8
	Johnson & J :	36	R&D 8
	Astra-Zeneca :	33	R&D 4
	Glaxo Smith Kline :	31	R&D 6
	Teva :	25	
	Gilead :	24	

- En effet, cela correspond à une part d'environ **10%** sauf pour le laboratoire suisse **Hoffman-La Roche** qui investit 10 milliard des 36 milliards de leur chiffre d'affaires

D) SMR et remboursement

- SMR = service médical rendu (vu en structure de régulation), permet de déterminer le remboursement d'un médicament
- En France **3/4 des 8 000 spécialités sont remboursées** en fonction du SMR (avec des réévaluations fréquentes) :
 - **2 815 SMR majeurs ou importants**
 - **840 modérés**
 - **835 insuffisants pour justifier le remboursement**
- Trop de médicaments à SMR insuffisant sont malgré tout remboursés

E) L'importance des médecins

- Le médecin prescripteur a un rôle important car la **prescription conditionne le remboursement**
- Le choix de la spécialité est souvent irrationnel et il existe une **absence relative de formation médicale continue indépendante** car peu de moyens et l'information scientifique vient de l'industrie
- En France **90% des consultations** des généralistes aboutissent à la **rédaction d'une ordonnance** (avec une médiane de 3,4 lignes/ordonnance) contre **72% en Allemagne** et **43% au Pays-Bas**
- En France, il est prescrit :
 - **2 fois plus d'antibiotiques** ou de **statines** qu'en **Allemagne**
 - **8 fois plus** de médicaments à **SMR insuffisant** qu'au **Canada** ou au **Royaume-Uni**
- Il y a une très **forte consommation de psychotropes avec 57%** de patients très **âgés**, surtout les **femmes**, qui en reçoivent. Pour cause, **10 à 40%** de ces prescriptions sont dues à des plaintes relatives au **manque de sommeil**
- Pour remédier à cette surconsommation, une campagne a été lancée en **2009 par la HAS** avec des recommandations citant qu'« *une prescription de somnifère doit être courte, juste pour passer un cap...* »
- Cette promotion a pour **risque** :
 - Une **extension** inconsiderée **d'indications**
 - Une **substitution** des produits de **2ème intention** en **1er intention**
 - Une diffusion large des **innovations non prouvées** au détriment des spécialités ayant prouvé un effet

Pour conclure il y a plus de **2 800 substances/médicaments** sur le marché :

- 11 000 spécialités
- 15 000 présentations

Chaque français consomme en moyenne **48 boîtes de médicament par an**. Cela représente **30 milliards d'euros par an** en France dont environ **500 euros remboursés par an par français**.

Des milliers d'hospitalisations ont lieu pour effets indésirables médicamenteux

Études iatostat (2018) : hospitalisation en France due à un effet indésirable grave médicamenteux :

- 10,6% des plus de 65 ans
- 6,6% des 17-64 ans
- 2 760 décès