



HAL
open science

Le parcours d'un antibiotique à l'aube de l'an 2000 : réglementation et distribution d'une spécialité et de ses génériques

Raphaëlle Laurens

► **To cite this version:**

Raphaëlle Laurens. Le parcours d'un antibiotique à l'aube de l'an 2000 : réglementation et distribution d'une spécialité et de ses génériques. Sciences pharmaceutiques. 1999. dumas-01289355

HAL Id: dumas-01289355

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01289355>

Submitted on 16 Mar 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 1999

N° d'ordre :

7041

Le parcours d'un antibiotique à
l'aube de l'an 2000 :
réglementation et distribution
d'une spécialité et de ses
génériques

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Raphaëlle LAURENS

Née le 26 avril 1976 à Saint Martin d'Hères

Thèse soutenue publiquement le 8 octobre 1999 à 16h30

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur J.Y. CALOP, Président du jury
Monsieur J. CROIZÉ, MCU-PH, Directeur de thèse
Monsieur le Docteur J.P. BRION

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté

M. le Professeur P. DEMENGE

Vice Doyen

M. le Professeur J. CALOP

PROFESSEURS DE PHARMACIE

ALARY	<i>Josette</i>	<i>Chimie Analytique</i>
BAKRI	<i>Abdelaziz</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>
BENOIT-GUYOD	<i>Jean-Louis</i>	<i>Chimie Toxicologie et Eco-toxicologie</i>
CALOP	<i>Jean</i>	<i>Pharmacie Clinique et Bio-technique</i>
CUSSAC	<i>Max</i>	<i>Chimie Thérapeutique</i>
DECOUT	<i>Jean-Luc</i>	<i>Chimie Générale</i>
DEMENGE	<i>Pierre</i>	<i>Physiologie/Pharmacologie</i>
DROUET	<i>Emmanuel</i>	<i>Microbiologie-Immunologie</i>
FAVIER	<i>Alain</i>	<i>Biochimie</i>
GOULON	<i>Chantal</i>	<i>Physique-Pharmacie</i>
GRILLOT	<i>Renée</i>	<i>Parasitologie</i>
LECLERC	<i>Gérard</i>	<i>Chimie Organique</i>
MARIOTTE	<i>Anne-Marie</i>	<i>Pharmacognosie</i>
RIBUOT	<i>Christophe</i>	<i>Physiologie-Pharmacologie</i>
ROUSSEL	<i>Anne-Marie</i>	<i>Biochimie</i>
SEIGLE-MURANDI	<i>Françoise</i>	<i>Botanique et Cryptogamie</i>
STEIMAN	<i>Régine</i>	<i>Biologie Cellulaire</i>
WOUESSIDJEWÉ	<i>Denis</i>	<i>Pharmacie Galénique</i>

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année 1999

N° d'ordre :

Le parcours d'un antibiotique à
l'aube de l'an 2000 :
réglementation et distribution
d'une spécialité et de ses
génériques

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Raphaëlle LAURENS

Née le 26 avril 1976 à Saint Martin d'Hères

Thèse soutenue publiquement le 8 octobre 1999 à 16h30

Devant le jury composé de :

Monsieur le Professeur J.Y. CALOP, Président du jury
Monsieur J. CROIZÉ, MCU-PH, Directeur de thèse
Monsieur le Docteur J.P. BRION

Remerciements

Je remercie Monsieur CROIZÉ pour l'attention, le soutien sans faille et l'aide précieuse qu'il m'a apportés tout au long de ce travail.

Je tiens également à exprimer ma gratitude envers Monsieur SOUVIGNÉ, dont les conseils avisés m'ont été fort utiles.

Je remercie Madame CRAIGMYLE, des *Éditions du VIDAL* qui m'a accueillie avec une grande gentillesse et a su m'aider dans mes recherches.

Ma reconnaissance va aussi à Madame PECRESSE de *La revue Prescrire* qui a répondu à mes demandes avec pertinence et cordialité.

Merci pour leur patience et leurs encouragements à ma famille et à mon ami Olivier.

Sommaire

Remerciements	1
Sommaire	2
Liste des Figures	4
Liste des tableaux	5
Introduction	6
Partie I : La naissance de l'antibiotique	8
1 - DE LA MOLÉCULE À LA SPÉCIALITÉ : LE PARCOURS DU COMBATTANT.....	8
1.1 - <i>Pourquoi chercher un nouvel antibiotique ?</i>	8
1.1.a - Une nouvelle bactérie.....	9
1.1.b - Un spectre d'activité à élargir.....	10
1.1.c - Une résistance à contourner.....	11
1.1.d - Une amélioration galénique, pharmacocinétique ou pharmacodynamique	12
1.1.e - Une diminution des coûts	14
1.2 - <i>Comment découvrir un nouvel antibiotique ?</i>	14
1.3 - <i>La phase préclinique</i>	16
1.4 - <i>La phase clinique</i>	17
1.4.a - La phase I.....	18
1.4.b - La phase II.....	18
1.4.c - La phase III.....	18
1.4.d - La phase IV	19
2 - L'AMM : AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ	20
2.1 - <i>L'autorisation nationale</i>	21
2.2 - <i>La procédure de reconnaissance mutuelle</i>	24
2.3 - <i>La procédure centralisée</i>	26
2.4 - <i>Commentaires</i>	31
2.5 - <i>Les demandes d'AMM allégées</i>	32
2.5.a - Les conditions requises	32
2.5.b - La spécialité de référence : la DMF (Drug Master File).....	33
2.5.c - Le générique : la notion de bioéquivalence.....	35
2.5.d - Les études de bioéquivalence	37
Etudes <i>in vitro</i>	38
Etudes <i>in vivo</i>	40
3 - ENTRE L'AMM ET LA COMMERCIALISATION : ENCORE UN PAS	42
3.1 - <i>L'avis de la Commission de la transparence</i>	43
3.2 - <i>L'avis du Comité Economique du Médicament</i>	45
4 - L'APRÈS-AMM : PROTECTION DE LA NOUVELLE SPÉCIALITÉ	46
4.1 - <i>La protection européenne : de 6 à 10 ans</i>	47
4.2 - <i>Le brevet</i>	48
4.2.a - Le brevet européen.....	48
4.2.b - Le brevet communautaire.....	49



4.3 - <i>Le Certificat Complémentaire de Protection des médicaments</i>	49
4.4 - <i>Commentaires</i>	50
Partie II : Le rôle de la substitution	52
1 - LE DROIT DE SUBSTITUTION.....	52
1.1 - <i>Commentaires</i>	59
2 - LES PRINCIPALES CLASSES DE MÉDICAMENTS «GÉNÉRICABLES».....	60
3 - LA PART DES ANTIBIOTIQUES.....	64
Partie III : Les génériques des bêta-lactamines	66
1 - HISTORIQUE DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES	66
1.1 - <i>Les sulfamides</i>	67
1.2 - <i>Les pénicillines</i>	68
1.3 - <i>Les céphalosporines</i>	69
1.4 - <i>Les cyclines</i>	71
1.5 - <i>Les macrolides</i>	72
1.6 - <i>Les aminosides</i>	73
1.7 - <i>Les fluoroquinolones</i>	75
2 - L'UTILISATION ACTUELLE DES DIFFÉRENTES BÉTA-LACTAMINES : RAPPEL SUR LEURS SPECTRES.....	76
2.1 - <i>Les pénicillines</i>	76
2.1.a - Les pénicillines naturelles : G et V.....	77
2.1.b - Les pénicillines hémisynthétiques.....	77
La pénicilline M.....	78
La pénicilline A.....	78
Les uréido et carboxypénicillines	78
2.2 - <i>Les céphalosporines</i>	79
2.3 - <i>Les carbapénèmes : thiénamycines</i>	80
2.4 - <i>Les monobactames</i>	80
3 - LA PLACE DES BÉTA-LACTAMINES SUR LE MARCHÉ DES GÉNÉRIQUES	81
4 - L'AMOXICILLINE : UNE BÉTA-LACTAMINE PARTICULIÈRE	86
Conclusion	89
Annexe 1 : Article R.5143-9 du Code de la Santé Publique	93
Annexe 2 : Journal Officiel de la République Française, 14 mars 1997	94
Annexe 3 : Journal Officiel de la République Française, Ministère de l'Emploi et de la Solidarité, Commission de la transparence, 9 juin 1998	95
Annexe 4 : Journal Officiel de la République Française, Article 29, 27 décembre 1998	96
Annexe 5 : Journal Officiel de la République Française, Liste des excipients à effet notoire, 12 juin 1999	97
Annexe 6 : Trovafloxacin : Traduction du <i>Public Statement</i>, mai 1999	98
Index : signification des sigles	99
Bibliographie	101

Liste des Figures

FIGURE 1 – RÉSUMÉ DE LA PROCÉDURE NATIONALE.....	24
FIGURE 2 – RÉSUMÉ DE LA PROCÉDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE.....	26
FIGURE 3 – RÉSUMÉ DE LA PROCÉDURE CENTRALISÉE.....	30
FIGURE 4 - ESSAI DE DÉAGRÉGATION DES COMPRIMÉS : APPAREIL DE LA PHARMACOPÉE..	39
FIGURE 5 – LES GRANDES PHASES DE LA VIE DU MÉDICAMENT.....	51
FIGURE 6 – VENTES DE MÉDICAMENTS SELON L'IMS FRANCE.....	61
FIGURE 7– HISTORIQUE DE L' APPARITION DES GRANDES FAMILLES D'ANTIBIOTIQUE.....	66
FIGURE 8 – RÉPARTITION DES SPÉCIALITÉS DES PRINCIPALES CLASSES D'ANTIBIOTIQUES (EN POURCENTAGE NU NOMBRE TOTAL DE SPÉCIALITÉS DE CES CLASSES).....	85
FIGURE 9 – RÉPARTITION DES CONDITIONNEMENTS DES PRINCIPALES CLASSES D'ANTITIOTBIQUES (EN POURCENTAGE DU NOMBRE TOTAL DE CONDITIONNEMENTS DE CES CLASSES).....	85
FIGURE 10 – DATES D' APPARITION DES GÉNÉRIQUES DE L' AMOXICILLINE : CUMUL DES NOUVEAUX LABORATOIRES COMMERCIALISANT LA MOLÉCULE.....	86
FIGURE 11 – NOMBRE D'UNITÉS DE GÉNÉRIQUES VENDUES EN 12 MOIS ; LABORATOIRES BIOGARAN.....	87

Liste des tableaux

TABLEAU I – LES AUTORITÉS NATIONALES DES ÉTATS-MEMBRES RESPONSABLES DE L'ÉVALUATION DES DOSSIERS D'AMM (44).....	22
TABLEAU II – L'EMEA : RÔLE ET COMPOSITION.(43,44,45).....	28
TABLEAU III – LA COMMISSION DE LA TRANSPARENCE : RÔLE ET COMPOSITION (ANNEXE 3)	43
TABLEAU IV – LE COMITÉ ÉCONOMIQUE DU MÉDICAMENT : RÔLE ET COMPOSITION.	45
TABLEAU V – INDICATIONS DES DIFFÉRENTS CONDITIONNEMENTS D'AMOXICILLINES RÉPERTORIÉS DANS LE DICTIONNAIRE VIDAL 1999.....	58
TABLEAU VI – LES GÉNÉRIQUES DES PRINCIPALES CLASSES THÉRAPEUTIQUES EN 1998 ET 1999.	63
TABLEAU VII – CARACTÉRISTIQUES DES PRINCIPAUX ANTIBIOTIQUES.....	83
TABLEAU VIII – LES GÉNÉRIQUES DES ANTIBIOTIQUES EN 1998 ET 1999.	84

Introduction

L'espérance et la qualité de vie en France, du point de vue de la santé, ont progressé notamment grâce à un arsenal thérapeutique bien adapté. Ce dernier est le fruit de nombreuses années de recherche de la part des laboratoires pharmaceutiques. Cet élan de recherche doit désormais composer avec une nouvelle contrainte : la maîtrise des dépenses de santé.

Pour diminuer les frais de fonctionnement de la Sécurité Sociale, il est possible, entre autres, de modifier les habitudes de prescription, de manière quantitative et qualitative. Ainsi, le médecin peut prescrire un moins grand nombre de spécialités ou bien choisir un médicament moins onéreux et présentant pourtant les mêmes avantages et le même bénéfice thérapeutique qu'un médicament équivalent mais plus cher.

C'est ainsi que les génériques ont fait leur apparition : ces copies de médicaments déjà commercialisés permettent aux laboratoires pharmaceutiques de diminuer considérablement les frais engagés dans la réalisation d'un nouveau médicament. En effet, la recherche, qui impose au laboratoire la réalisation de quantités innombrables de tests, mais également des années d'études et la présence d'un personnel qualifié, est extrêmement coûteuse. Ainsi, un laboratoire exempt de ces coûts peut réaliser des économies considérables et les répercuter sur le prix de vente.

Le médecin dispose aujourd'hui d'une large panoplie de génériques parmi lesquels il peut choisir la molécule la mieux adaptée au traitement de son patient. De plus, le droit de substitution récemment accordé aux pharmaciens leur permet maintenant d'aider le prescripteur dans cette démarche de réduction des dépenses de santé. Il peut sélectionner, si le médecin ne l'a pas déjà fait, un générique adéquat, à moindre coût.

Toutes les plus grandes classes thérapeutiques sont touchées par cette nouvelle politique de santé. Parmi elles, nous allons étudier plus précisément les anti-infectieux, car ils présentent un intérêt particulier. En effet, à la différence d'autres classes thérapeutiques, les antibiotiques

subissent non seulement une influence économique, mais également une influence biologique. Dans leur cas, les phénomènes de résistance bactérienne obligent les laboratoires à persister dans la recherche scientifique pour continuer d'offrir au patient une option thérapeutique devant l'infection dans un contexte de demande croissante. Ainsi, l'Observatoire National de la Prescription des Antibiotiques fait état d'une augmentation de la consommation des antibiotiques de 2,6% en valeur de 1991 à 1996. On pourrait penser qu'en conséquence il y a peu d'antibiotiques génériques. Pourtant, il n'en est rien.

Cette étude se propose donc d'examiner pourquoi et comment se développe actuellement la politique du générique. Nous considérerons le point de vue de l'industriel pharmaceutique, qui se voit dispensé de longs travaux aboutissant à la mise sur le marché d'une spécialité, mais également celui du pharmacien, qui dispose du droit de substitution. Nous prendrons un exemple concret : celui des antibiotiques et en particulier des bêta-lactamines, qui occupent une grande part du marché des génériques.

Partie I : La naissance de l'antibiotique

Il est beaucoup plus aisé pour les laboratoires pharmaceutiques de mettre sur le marché un générique qu'un médicament original. La spécialité comportant une molécule innovante doit, en vue d'obtenir une autorisation de mise sur le marché, faire preuve de son efficacité et de son innocuité et ce, en traversant diverses épreuves. Le médicament générique, lui, peut se contenter de prouver qu'il est équivalent à la spécialité qu'il copie par de simples études de bioéquivalence, épargnant ainsi à l'industriel pharmaceutique les coûts de la recherche.

Pour comprendre l'intérêt qu'ont les industries pharmaceutiques à développer des génériques, revenons brièvement sur les principales phases de la vie du médicament avant sa mise sur le marché, en choisissant l'exemple de l'antibiotique. Ceci nous permettra d'évaluer l'investissement économique et temporel des laboratoires qui ne conçoivent pas des génériques. Nous verrons ensuite les particularités du dossier allégé de demande de mise sur le marché des médicaments génériques de toutes classes thérapeutiques.

1 - De la molécule à la spécialité : le parcours du combattant

1.1 - Pourquoi chercher un nouvel antibiotique ?

Les diverses pathologies humaines possèdent toutes un point commun : elles existent depuis des millénaires. Auparavant, les hommes qui en étaient atteints mouraient ; puis au fur et à mesure des progrès de la recherche, nous avons appris à connaître de mieux en mieux les causes et les évolutions des pathologies et à les prévenir ou les traiter. Aujourd'hui encore, les chercheurs découvrent de nouvelles causes ou de nouveaux types de traitement pour des maladies qui semblent pourtant bien connues.

Mais la bactériologie constitue un domaine très particulier. Les bactéries évoluent et si certaines existent depuis très longtemps, d'autres apparaissent tous les jours : ce sont les formes mutantes de souches connues, involontairement sélectionnées par des antibiothérapies humaines ou animales, ou bien de nouvelles souches d'un genre différent. Il peut s'agir encore de bactéries opportunistes, qui ne sont pas pathogènes en temps normal mais le deviennent sur un terrain d'immunodépression ou d'immunosuppression (cancer, SIDA).

De plus, les besoins croissants de confort pour les patients et de faiblesse des coûts poussent à chercher des formes galéniques mieux adaptées à la demande des « consommateurs » actuels et les moins onéreuses possibles. Aussi, s'il existe toujours de nouvelles raisons de poursuivre les recherches visant à synthétiser des nouveaux antibiotiques, il peut également être utile de proposer au patient un traitement présentant un bon rapport qualité/prix...

1.1.a - Une nouvelle bactérie

Devant l'apparition d'une nouvelle bactérie, les chercheurs peuvent engager deux types de démarche : tester les antibiotiques déjà existants ou synthétiser une nouvelle molécule mieux adaptée au traitement de la bactérie.

Prenons l'exemple d'*Helicobacter pylori*. Cette bactérie a été découverte en Australie en 1982 par les Docteurs Barry Marshall et Robin Warren dans une biopsie de muqueuse stomacale. Ce bacille à Gram négatif spiralé fut d'abord classé dans le genre *Campylobacter* puis transféré à *Helicobacter genus novo* sept ans plus tard.

Les études découlant de cette découverte ont montré que plus de 90% des patients atteints d'ulcère peptique étaient porteurs de cette bactérie. Les tests de sensibilité aux antibiotiques ont permis d'établir l'efficacité de l'association d'une bêta-lactamine, l'amoxicilline et d'un macrolide, la clarithromycine, dans l'éradication de la bactérie. D'autres combinaisons se révèlent également efficaces, telles macrolide/imidazolé ou bêta-lactamine/imidazolé.

Il n'a donc pas été nécessaire de créer un nouvel antibiotique dans ce cas. Cependant, aujourd'hui, les résistances d'*Helicobacter pylori* à certains antibiotiques commencent à apparaître et la surveillance épidémiologique est constante et attentive. Certaines fluoroquinolones, dont le spectre est pourtant suffisamment large pour qu'elles ne constituent que rarement des antibiotiques de première intention, n'exercent déjà plus une activité

optimale. Il pourrait donc s'avérer utile, dans un futur proche, de trouver un autre traitement réellement efficace ou d'envisager une approche vaccinale contre *Helicobacter pylori*.(47,48,49)

Parfois, il est nécessaire de trouver un antibiotique nouveau devant une bactérie de structure particulière. Par exemple, *Pseudomonas aeruginosa* est une bactérie à Gram négatif qui possède des porines, c'est-à-dire des protéines en forme de canal, qui permettent souvent le passage de l'antibiotique à travers la membrane. Mais chez cette bactérie, 80% des porines sont fermées et les pénicillines ne sont pas actives pour cette raison. Pour lutter contre *P. aeruginosa*, il a fallu créer l'imipénème. En effet, la bactérie possède une porine D2 responsable du transport spécifique des carbapénèmes. Si ce type de porines disparaît ou mute, comme c'est déjà le cas chez certaines souches de *P. aeruginosa*, l'imipénème devient à son tour inactif.(6,18,36)

Devant l'apparition d'une bactérie jusqu'alors inconnue, nous pouvons donc utiliser des antibiotiques courants ou bien, si cela s'avère nécessaire, rechercher de nouvelles molécules anti-infectieuses. Parfois, une simple modification chimique d'un principe actif, telle l'addition d'un groupement dans une chaîne latérale, suffit à améliorer l'activité du médicament et lui permettre d'agir sur d'autres bactéries.

1.1.b - Un spectre d'activité à élargir

Des pénicillines aux céphalosporines il n'y avait qu'un pas ; lorsque les céphalosporines de première génération ont été créées, elles ont apporté un grand plus dans le traitement de nombreuses infections. Leur spectre d'activité était déjà plus large que celui de certaines pénicillines, bien que leur noyau chimique soit identique. Elles se démarquaient notamment par une résistance aux pénicillinases produites par *Staphylococcus aureus*.

Puis devant la recrudescence des infections dues à des germes à Gram négatif, les céphalosporines de deuxième génération ont été synthétisées. Elles ont permis d'augmenter l'activité de ces molécules vis-à-vis du type de bactéries en question.

Mais un problème restait en suspens : certaines céphalosporines étaient actives *in vitro* contre des bactéries responsables de méningites, *Neisseria meningitidis* et *Haemophilus influenzae*, mais ne parvenaient pas à traverser la barrière hémato-encéphalique pour y exercer leur activité. D'où la création des céphalosporines de troisième génération, dont le caractère lipophile permettait de traverser la barrière méningée et de traiter ainsi des infections dans cette localisation.

De même, nous pouvons citer l'exemple de l'acide nalidixique, chef de file des quinolones, dont le spectre d'activité est aujourd'hui réduit aux entérobactéries telles que *Escherichia coli*, *Proteus*, *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Citrobacter* et *Salmonella*. Par l'addition d'un atome de fluor en position 6, les chercheurs ont abouti à la synthèse des fluoroquinolones dont le spectre est nettement plus large. L'ofloxacin, par exemple, est active contre ces mêmes entérobactéries et d'autres bactéries à Gram négatif comme *Shigella*, *Yersinia*, *Haemophilus influenzae*, *Morganella morganii*, *Branhamella catarrhalis*, *Neisseria*, *Legionella*, *Campylobacter*, *Pasteurella*, mais également des bactéries à Gram positif comme le Staphylocoque *méti-S* et *Propionibacterium acnes* ou des bactéries atypiques telles que *Mycoplasma hominis*. (17,34,35)

Il suffit donc, généralement, de modifier ou d'ajouter un ou plusieurs substituant(s) à un noyau chimique donné pour modifier partiellement ou totalement l'activité d'un antibiotique. Toutes les classes d'antibiotiques suivent ce principe et l'on obtient ainsi des molécules de plus en plus actives. Mais il arrive que les modifications ne suffisent plus devant certaines infections lorsque les résistances apparaissent...

1.1.c - Une résistance à contourner

Nous trouvons un exemple évident avec les pénicillines, dont la molécule naturelle d'origine a été à plusieurs reprises modifiée pour contourner les résistances.

Résistance naturelle, tout d'abord, des bactéries à Gram négatif, du fait de la présence d'une membrane externe autour de la couche de peptidoglycanes, difficile à traverser. L'addition d'un groupement amine sur la molécule de base a permis de contourner cette difficulté.

Résistance induite, ensuite, par la sélection de souches sécrétant des enzymes lytiques contre l'antibiotique. Le *Staphylococcus aureus*, par exemple, sécrète des béta-lactamases qui, comme leur nom l'indique, brisent le noyau béta-lactame des pénicillines et annihilent toute activité antibactérienne. Les chercheurs ont, dans un premier temps, modifié la chaîne latérale de la molécule afin de la rendre plus massive et d'empêcher ainsi la liaison de la pénicillinase à l'antibiotique. Ainsi sont nées les pénicillines M comme l'oxacilline.

Puis lorsque les bactéries mutantes sont enfin parvenues à contourner cette difficulté, il a fallu créer des inhibiteurs de béta-lactamases, qui ne sont pas des antibiotiques mais des faux substrats pour les pénicillinases. Leur

structure chimique ressemble de très près à celle des bêta-lactamines, mais le soufre du noyau thiazolidinique est remplacé par un atome d'azote.

D'autres modes de résistance des bactéries aux bêta-lactamines sont à contourner, tels que :

- une modification de la perméabilité membranaire par modification des porines (protéines canaux de la membrane),
- une modification des protéines de liaison à la pénicilline (les PLP).

Pour chacune des mutations de la part des bactéries, il est nécessaire de trouver un nouvel antibiotique. Par exemple, il existe chez *Serratia marcescens* une résistance aux bêta-lactamines et aux aminosides, résistance due à la diminution de production d'une porine, ce qui prévient le passage de l'antibiotique à travers la membrane. Seule la ceftazidime parvient encore à exercer son activité.(17,35)

La résistance de *S. aureus* à la méticilline est due à la production de PLP possédant une faible affinité pour la méticilline. La vancomycine, qui agit de trois façon différentes, par un effet direct sur la membrane cytoplasmique, une inhibition de la synthèse d'ARN et de la paroi, est encore active contre le SARM, le *S. Aureus* Résistant à la Méticilline. Cependant, les premières résistances commencent à apparaître. Il est donc urgent de trouver un nouvel antibiotique susceptible de traiter les infections à *S. aureus* résistantes à la vancomycine...

1.1.d - Une amélioration galénique, pharmacocinétique ou pharmacodynamique

Si les bactéries évoluent, les besoins et les exigences des patients en font autant. Ainsi, les contraintes quotidiennes ou la polymédication orientent souvent le choix vers des spécialités pour lesquelles une prise unique quotidienne est suffisante. Quant aux spécialités qui s'administrent par voie parentérale, elles sont formulées de manière à limiter autant que possible la douleur à l'injection, les effets indésirables cutanés et le risque thrombogène.

Ceci constitue une autre raison de synthétiser des nouvelles spécialités antibiotiques ; quelques-unes contiennent le même principe actif qu'une spécialité déjà présente sur le marché mais possèdent des caractéristiques galéniques différentes. D'autres contiennent de nouveaux principes actifs dont le spectre d'activité est identique à celui de molécules de la même

famille, mais dont les caractéristiques pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques sont différentes.

Les formes orales à libération prolongée permettent souvent une prise unique par 24h, tout en assurant un bénéfice thérapeutique identique à celui de formes à libération immédiate, pour lesquelles plusieurs prises quotidiennes sont nécessaires. Cependant, il existe peu d'exemples de ce type de formulation parmi les antibiotiques, du fait de la nécessité d'obtenir des pics plasmatiques suffisamment importants pour exercer un effet bactéricide ou bactériostatique optimal.

L'ALFATIL® (céfador) 250 mg est une céphalosporine de première génération indiquée dans le traitement des angines, otites moyennes aiguës, sinusites, suppurations bronchiques aiguës et exacerbations aiguës des bronchites chroniques, pneumopathies aiguës d'allure bactérienne et infections urinaires basses non compliquées. La posologie usuelle est de 750 mg par jour soit trois comprimés par jour.

L'ALFATIL® LP (Libération Prolongée) 375 mg et l'ALFATIL® LP 500 mg se partagent les mêmes indications et ne demandent qu'une ou deux prises journalières selon la pathologie.

Parmi les antibiotiques, les améliorations pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques sont plus fréquentes que les modifications galéniques. Les chercheurs tentent d'obtenir des molécules dont la demi-vie est la plus longue possible et l'affinité pour les cibles visées la plus grande. Citons par exemple le ZITHROMAX® (azithromycine), un macrolide de la classe des azalides, qui fait partie des derniers antibiotiques créés (il a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché en 1992). Sa structure chimique est très proche de celle de son « modèle », l'érythromycine. La simple addition d'un atome d'azote dans le cycle constituant le noyau de la molécule lui confère des propriétés pharmacocinétiques très intéressantes : son pic plasmatique est atteint en 2 à 3h et les taux tissulaires obtenus après administration orale sont parfois jusqu'à cinquante fois supérieurs aux taux plasmatiques, reflétant une excellente affinité tissulaire. Quant à sa demi-vie d'élimination, elle est en moyenne de 2 à 4 jours.

Grâce à ces propriétés, l'administration du ZITHROMAX® est très simple : en effet, deux gélules en une seule prise le premier jour, puis une gélule par jour les quatre jours suivants, suffisent à traiter les angines, les bronchites aiguës et les surinfections de bronchites chroniques.

D'autres nécessités peuvent entrer en ligne de compte ; les caractéristiques chimiques de la molécule peuvent servir à l'orienter vers tel

ou tel tissu, tel organe...Par exemple, nous chercherons à produire des molécules plutôt lipophiles si nous souhaitons obtenir un bon passage transmembranaire (ex. macrolides, isoniazide...), voire un passage à travers la barrière hématoencéphalique ; les molécules à prédominance hydrophile, quant à elles, s'avèreront utiles si l'élimination rénale est préférable à l'élimination hépatique, en cas d'insuffisance hépatique notamment.

Il peut également s'avérer intéressant de formuler des préparations stables pour que l'essentiel du principe actif ne soit pas détruit par le suc gastrique (formes enrobées gastrorésistantes), ou encore des molécules pour lesquelles le premier passage hépatique, qui aboutit souvent à une inactivation partielle du médicament, soit le moindre possible.

Il existe donc de nombreuses raisons d'améliorer les caractéristiques galéniques et chimiques des molécules synthétisées, que ce soit pour obtenir un confort maximal ou une efficacité optimale.(17, 35)

1.1.e - Une diminution des coûts

Cependant, la recherche et le développement de nouveaux antibiotiques ou de médicaments appartenant à toute autre classe thérapeutique sont longs et onéreux. Pour que la mise sur le marché des médicaments soit rentable pour les laboratoires, il faut donc répercuter le coût de la recherche et de la production sur le prix de vente.

Or, les contraintes économiques actuelles et la maîtrise des dépenses de santé imposent aux laboratoires une nouvelle politique : celle de la réduction maximale des coûts.

La réponse de l'industrie pharmaceutique ne s'est pas faite attendre. C'est ainsi que sont apparus et apparaissent encore tous les jours des génériques de médicaments déjà commercialisés. Ils permettent d'offrir au patient un médicament de qualité tout à fait comparable à celle du médicament d'origine et ceci, à un prix inférieur. Nous reviendrons plus loin sur les médicaments génériques.(16, 39, 41)

1.2 - Comment découvrir un nouvel antibiotique ?

Les molécules qui présentent un intérêt thérapeutique peuvent être d'origine végétale, animale, minérale, partiellement ou entièrement synthétiques. Elles peuvent être découvertes par dépistage (« screening »), opération qui consiste à examiner un grand nombre de molécules grâce à des tests simples pour ne sélectionner que celles qui sont susceptibles

d'avoir un intérêt thérapeutique. Leur apparition peut être également le fruit du hasard, comme celui qui a permis à Alexander Fleming (ou à ses prédécesseurs ?) de découvrir la pénicilline.

A cette phase les molécules les plus intéressantes peuvent être modifiées, améliorées, dans le but d'augmenter leur efficacité ou d'amoinrir -voire même supprimer- leur toxicité. Ainsi, les premiers antibiotiques étaient naturels (issus de micro-organismes), puis les recherches de l'industrie pharmaceutique ont permis de produire des molécules semi-synthétiques et entièrement synthétiques. Il en est de même pour beaucoup d'autres produits.

Lorsque l'on souhaite concevoir un antibiotique, le chemin à parcourir est particulièrement long, car la cible que l'on vise est très difficile à atteindre. En effet, les bactéries sont des êtres vivants, plus ou moins complexes, dotés d'un équipement génétique que l'on doit détruire sans pour autant endommager celui de notre organisme.

Il est donc indispensable, dans un premier temps, de trouver une molécule efficace sur les bactéries et dans un second temps de s'assurer qu'elle est spécifique de la bactérie et non agressive vis-à-vis des cellules du corps humain, et ce dans les conditions réelles d'utilisation.

Les chercheurs procèdent donc à deux types de tests : les tests *in vitro*, qui permettent de déterminer l'activité de l'antibiotique sur les souches bactériennes et les tests *in vivo*, sur l'animal et sur l'homme, pour s'assurer du bon rapport bénéfice /risque et définir la posologie optimale. Les études sur l'animal et sur l'homme constituent respectivement les phases préclinique et clinique de la vie du médicament.

Les souches de référence permettent de comparer entre eux les antibiotiques et de proposer au chercheur un panel aussi complet que possible de bactéries à tester. L'apparition de souches résistances doit être surveillée attentivement afin de pouvoir affirmer l'efficacité de l'antibiotique contre toutes les souches d'une même bactérie. Alors, les tests *in vitro* seront utilisés pour déterminer la CMI, Concentration Minimale Inhibitrice, la CMB, Concentration Minimale Bactéricide ou le degré de sensibilité de la colonie bactérienne à l'antibiotique (Résistant, Intermédiaire, Sensible).

Il est important de respecter certains critères de reproductibilité pour les tests. L'inoculum bactérien, le milieu de culture, la température font partie des données dont il faut tenir compte pour assurer la fiabilité des tests. Par exemple, nous savons que l'antibiotique destiné à l'usage humain agira

vraisemblablement entre 37°C et 41°C ; or, à 37°C, la tétracycline perd 80% de son activité en 24 heures.

Il peut être utile, dans le cas des antibiotiques, de réaliser des études permettant de définir les éventuels synergies, antagonismes ou indifférences des diverses molécules entre elles. Par exemple, les pénicillines et les aminosides agissent souvent de manière synergique ; en revanche, l'association d'un antibiotique qui agit sur les bactéries en croissance avec une antibiotique bactériostatique est évidemment antagoniste (tétracycline et pénicilline par exemple). D'autres facteurs tels que la P_{O_2} , la P_{CO_2} ou le pH peuvent également avoir leur importance.(38)

Une fois l'ensemble des tests *in vitro* réalisés, il est nécessaire de s'intéresser au comportement de la molécule *in vivo*. D'où l'utilité des études précliniques.

1.3 - La phase préclinique

Nous disposons maintenant d'une nouvelle molécule. S'il s'agit d'un antibiotique, nous savons qu'elle est efficace contre la bactérie. S'il s'agit d'une molécule appartenant à une autre classe thérapeutique, nous ne disposons à ce stade que très peu d'informations à son sujet ; elle présente vraisemblablement :

- une certaine ressemblance avec des molécules efficaces déjà expérimentées,
- ou une propension présumée à venir se fixer sur un récepteur donné,
- ou au mieux une efficacité apparente sur un tissu ou une cellule isolée.

Nous devons donc aller plus loin dans notre recherche avant de passer à des essais sur des volontaires humains ; c'est pourquoi les essais sur les animaux ont toute leur importance. Ces essais constituent donc la phase dite « préclinique ».

Les modèles animaux les plus fréquemment utilisés sont les petits rongeurs tels que le rat, la souris, le cochon d'Inde ou le lapin. Les conditions de vie de ces petits animaux sont très réglementés : la taille de l'habitable, le nombre d'animaux par cage, la température, l'hygrométrie, l'alimentation, la boisson... sont des facteurs contrôlés dont la constance doit être assurée.

Quelques modèles animaux ont subi des modifications particulières et doivent par conséquent faire l'objet d'une certaine précaution. Par exemple, l'environnement bactériologique des rongeurs immunodéficients est attentivement surveillé.

L'administration des antibiotiques est fonction de la taille et de la morphologie des modèles animaux. Ainsi, la faible masse musculaire des rongeurs fait de l'injection intramusculaire une voie d'administration peu adaptée. Les injections sous-cutanée, intrapéritonéale et intraveineuse, de volumes systématiquement adaptés au poids de l'animal, constituent des pratiques courantes.

Il arrive que, pour certaines études pharmacocinétiques, les modèles animaux employés soient autres que les rongeurs. Ainsi, le chien et le singe sont parfois utilisés car leur métabolisme se rapproche de celui de l'homme.(8, 9)

Malgré toutes les mesures prises pour rendre les tests *in vitro* aussi proches que possible de la réalité lors des études de pharmacodynamie et de pharmacocinétique, il s'avère que moins de 15% des antibiotiques testés dont l'activité a été démontrée sont effectivement actifs *in vivo*.

1.4 - La phase clinique

Si l'expérimentation animale a montré l'utilité de la molécule, il est indispensable d'effectuer des essais chez l'homme : l'efficacité comme la toxicité peuvent différer d'une espèce à l'autre et l'on doit établir avec certitude le bénéfice du nouveau médicament pour l'homme. L'évaluation comporte quatre phases :

- la phase I vise à éprouver la tolérance du médicament ;
- la phase II permet d'estimer son efficacité ;
- la phase III examine son intérêt dans l'arsenal thérapeutique existant ;
- l'AMM, l'Autorisation de Mise sur le Marché, est demandée après ces trois phases ;
- la phase IV, après la mise sur le marché, permet d'observer le médicament et ses effets sur une population de patients beaucoup plus large.

1.4.a - La phase I

Cette phase est la toute première des essais cliniques ; étant donné que la plupart des nouvelles molécules prennent place dans un arsenal thérapeutique qui permet déjà de traiter ou de prévenir une maladie, la première des exigences sera naturellement une tolérance au moins équivalente à celle des produits déjà utilisés. La phase I sert donc à évaluer la dose à ne pas dépasser chez l'homme.

On effectue les études sur des volontaires sains, en employant des doses tout d'abord très faibles puis progressivement plus élevées jusqu'à apparition des premiers effets indésirables. La phase I dure entre un et deux ans. (4, 8, 27)

1.4.b - La phase II

A partir des informations obtenues au cours de la première phase, on cherchera ici à évaluer sur quelques dizaines de malades volontaires l'efficacité, le métabolisme et les voies d'administration préférentielles de la molécule. Pour cela on établit des gammes de doses qui permettront de définir la posologie offrant le meilleur rapport efficacité/tolérance, et l'on examine les paramètres concernant l'absorption, la distribution, la métabolisation et l'excrétion du médicament pour chacun des modes d'administration envisagés. Il faut en moyenne 1 à 2 ans pour procéder à la phase II. (4, 8, 27)

1.4.c - La phase III

Il s'agit maintenant pour la molécule qui a traversé avec succès les deux précédentes phases de faire ses preuves sur le terrain ; elle entre désormais en concurrence avec les autres médicaments de l'arsenal thérapeutique dans lequel elle entend s'implanter et doit, pour ce faire, leur être comparée directement.

Pour que l'étude soit la plus objective possible il est nécessaire de suivre quelques principes :

- l'échantillon de malades sur lesquels l'étude va être réalisée doit représenter au mieux la population de patients susceptible d'utiliser le médicament s'il parvient à franchir le barrage de l'AMM. Le choix se fait donc par **tirage au sort**.
- Le célèbre effet placebo, qui permet à des substances inertes de prévenir ou de traiter certaines pathologies, doit autant que possible

être écarté de l'étude. C'est pourquoi il est préférable d'évaluer l'efficacité du médicament par une procédure dite « **en aveugle** », qui consiste à ne pas préciser au malade s'il prend le médicament qu'on étudie, une spécialité déjà présente sur le marché, ou bien un placebo. Dans la procédure « en double aveugle », ni le malade ni le médecin ne disposent de ces informations.

- Pour s'assurer de l'intérêt du médicament au sein de l'arsenal thérapeutique existant, on recommande de le comparer à une spécialité dite « de **référence** », c'est-à-dire une spécialité qui a fait les preuves de son efficacité et de sa relative innocuité au cours d'une utilisation suffisamment prolongée dans la population générale.
- Enfin, on utilise des **tests statistiques** pour rendre des résultats interprétables ; le médicament ne présente un intérêt que si le ou les avantage(s) qu'il a montré(s) au cours de l'étude est (sont) statistiquement significatif(s).

La phase III dure en général 2 à 4 ans.

Que ce soit en phase II ou en phase III, lorsque l'on étudie un antibiotique, les conditions sont un peu particulières. En effet, la fiabilité des résultats bactériologiques dépend de la qualité des prélèvements, de leur transport et de leur analyse. En particulier, les souches doivent être identifiées avec précision : certaines espèces peuvent avoir un développement intracellulaire alors que d'autres du même genre présenteront une croissance extracellulaire ; alors l'activité d'un antibiotique sur les secondes ne garantit pas son efficacité sur les premières.(8, 27)

1.4.d - La phase IV

Si les trois premières phases ont su prouver l'intérêt du médicament, il peut à ce stade obtenir l'AMM. Après cette procédure, il entre dans la phase IV, dans laquelle il restera jusqu'à la fin de sa vie.

Dans un extrait de « Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale », on énonce les objectifs principaux de la phase IV :

« Ces essais, réalisés dans les conditions habituelles d'emploi, visent à :

- affiner la connaissance du produit,
- mettre en évidence les effets indésirables rares,

- affiner la connaissance de la fréquence des effets indésirables,
- évaluer la stratégie du traitement,
- adapter la posologie pour des cas particuliers non pris en compte lors de études précédentes.

Les essais de phase IV nécessitent souvent un nombre très important de patients. La population retenue est peu homogène. »(8, 33)

Ainsi, la phase IV correspond simplement à la vie du médicament après l'étape majeure que représente la demande d'AMM. Le « nombre très important de patients » et la « population [...] peu homogène » découlent naturellement de deux faits. D'une part, la nouvelle spécialité pourra être administrée à tout patient dont la pathologie est susceptible d'être traitée ou prévenue par ce médicament. Etant donné la grande diffusion des médicaments dans le monde, favorisée par les nouvelles procédures d'obtention d'AMM que nous allons examiner ci-après, pour peu que la pathologie soit commune, la population sera évidemment très large.

D'autre part, les patients concernés pourront être atteints d'autres pathologies, ce qui implique un potentiel d'interaction entre leurs différents traitements ou même une influence directe d'une autre affection sur l'efficacité ou la toxicité du traitement. Nous pourrions imaginer l'exemple d'une prodrogue, dont l'activité ne serait révélée qu'après métabolisation hépatique, administrée chez une personne souffrant d'insuffisance hépatique.

Il est donc très important que les tests réalisés soient aussi précis et exhaustifs que possible, dans la mesure où l'éthique le permet. C'est le rôle des différentes commissions chargées d'examiner le dossier d'AMM de s'assurer de la qualité des études afin de n'autoriser la commercialisation que des médicaments dont l'efficacité et la toxicité sont convenables. Penchons-nous maintenant sur ces procédures aboutissant à la délivrance d'Autorisations de Mise sur le Marché.

2 - L'AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

Tout au long des trois premières phases, le laboratoire constitue un dossier qu'il pourra présenter à l'autorité habilitée à lui délivrer l'AMM. Ce dossier est extrêmement complet. Nous ne détaillerons pas ici son contenu, la Commission Européenne a édité dans cet objectif un guide intitulé « *The*

rules governing Medicinal Products in the European Union, Vol 2B : the notice to Applicants, presentation and content of the application dossier, January 1997 » Le dossier comprend une grande quantité d'informations précises concernant la documentation chimique, pharmaceutique et biologique du principe actif et de ses excipients (stabilité, pharmacocinétique, pharmacodynamique, toxicité, microbiologie,...) ainsi que les procédés de production et les diverses études accompagnées de leurs résultats.(1, 20)

Une fois la phase III terminée et le dossier constitué, le laboratoire peut envisager différentes possibilités pour demander l'AMM:

- l'Autorisation nationale de Mise sur le Marché lui permettra de commercialiser la spécialité dans son pays ;
- l'Autorisation communautaire lui offrira la possibilité de commercialisation simultanée dans tous les pays de l'Union Européenne.

Lorsque l'un des pays de l'Union a obtenu une Autorisation Nationale de Mise sur le Marché, il lui est possible de présenter le dossier d'AMM dans un ou plusieurs autres pays Européens et, si les autorités nationales correspondantes le jugent recevable, elles lui offriront l'équivalence. Ceci se réalise par l'intermédiaire de la procédure de reconnaissance mutuelle. Penchons-nous maintenant sur ces procédures aboutissant à la délivrance d'Autorisations de Mise sur le Marché. (1, 10, 19, 22, 31)

2.1 - L'autorisation nationale

Chaque pays membre de l'Union Européenne dispose d'une autorité compétente dans la délivrance d'Autorisations de Mise sur le Marché. Il s'agit en France de l'Agence du Médicament, renommée depuis mars 1999 Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé, AFSSAPS, responsable, entre autres, de l'examen des dossiers pharmaceutiques concernant les spécialités en voie d'obtention ou de renouvellement d'AMM.

Les autorités nationales des Etats-membres :
– Austria/ Federal ministry of Labour, Health and Social Affairs
– Belgium/Ministry of Public Health
– Denmark/Danish Medicines Agency
– Finland/National Agency for Medicines
– France/ Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé
– Germany/BfArM/Paul-Ehrlich-Institut
– Greece/National Drug Organization
– Ireland/Irish Medicines Board, Republic of
– Italy/Ministry of Health
– Luxembourg/Division de la Pharmacie et des Médicaments
– Netherlands/ Medicines Evaluation Board
– Portugal/INFARMED/Instituto Nacional da Farmacia e do Medicamento
– Spain/Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios
– Sweden/Medical Products Agency
– United Kingdom/Medicines Control Agency M.C.A

Tableau I – Les autorités nationales des Etats-membres responsables de l'évaluation des dossiers d'AMM (44).

Le laboratoire pharmaceutique qui désire commercialiser une spécialité en France dépose son dossier d'AMM à l'AFSSAPS. Son Directeur en informe sans délai les ministres chargés de la santé, de la Sécurité Sociale, de l'industrie et de l'économie. Le dossier est alors confié au CSP qui rend un avis au Directeur de l'AFSSAPS chargé de la décision finale. Les avis des membres du CSP sont automatiquement communiqués, sans délai, aux ministres suscités.

Le Directeur de l'Agence dispose de cent vingt jours pour rendre sa décision finale aux ministres concernés et ce quinze jours avant sa notification. S'il souhaite demander des expertises supplémentaires, des modifications, ou des compléments, les délais sont suspendus jusqu'à réception des nouvelles données. La décision finale, si elle est positive, est publiée au *Journal Officiel de la République Française*. En cas d'opposition de la part du Directeur à l'octroi de l'AMM, pour des motifs dûment

justifiés au laboratoire demandeur, ce dernier a la possibilité de formuler un recours dans les délais précisés par l'AFSSAPS.

La Figure 1 p.24 résume le mécanisme d'obtention de l'AMM par la procédure nationale.

En réalité, un laboratoire pharmaceutique désirant commercialiser sa spécialité dans plusieurs pays de l'Union Européenne doit aujourd'hui suivre la procédure centralisée, qui permet d'obtenir une AMM simultanément dans tous les pays de l'Union Européenne ; depuis le 1^{er} Janvier 1998, il n'est plus possible de suivre la procédure nationale lorsque l'AMM a été octroyée dans un autre Etat-membre.

L'intérêt pour un laboratoire de ne commercialiser sa spécialité que dans un seul pays de l'Union Européenne résidait dans l'avantage financier qu'il pouvait y trouver ou dans la minimisation du risque commercial. En effet, le médicament, à ce stade, entame tout juste la phase IV de sa vie et son innocuité et son efficacité n'ont été démontrées jusqu'alors que sur des populations relativement faibles de patients. Ce cas de figure restait malgré tout, avant que les dispositions législatives récentes ne l'empêchent de se produire, assez peu fréquent et ce, pour deux raisons :

- les délais administratifs découragent les laboratoires d'engager des démarches répétées de demande d'AMM dans les divers pays de l'Union Européenne alors que la possibilité d'octroi d'une AMM Européenne se présente ;
- la spécialité est souvent déjà commercialisée dans un des pays de l'Union Européenne ; c'est alors la procédure de reconnaissance mutuelle et non la procédure nationale qui doit s'appliquer.

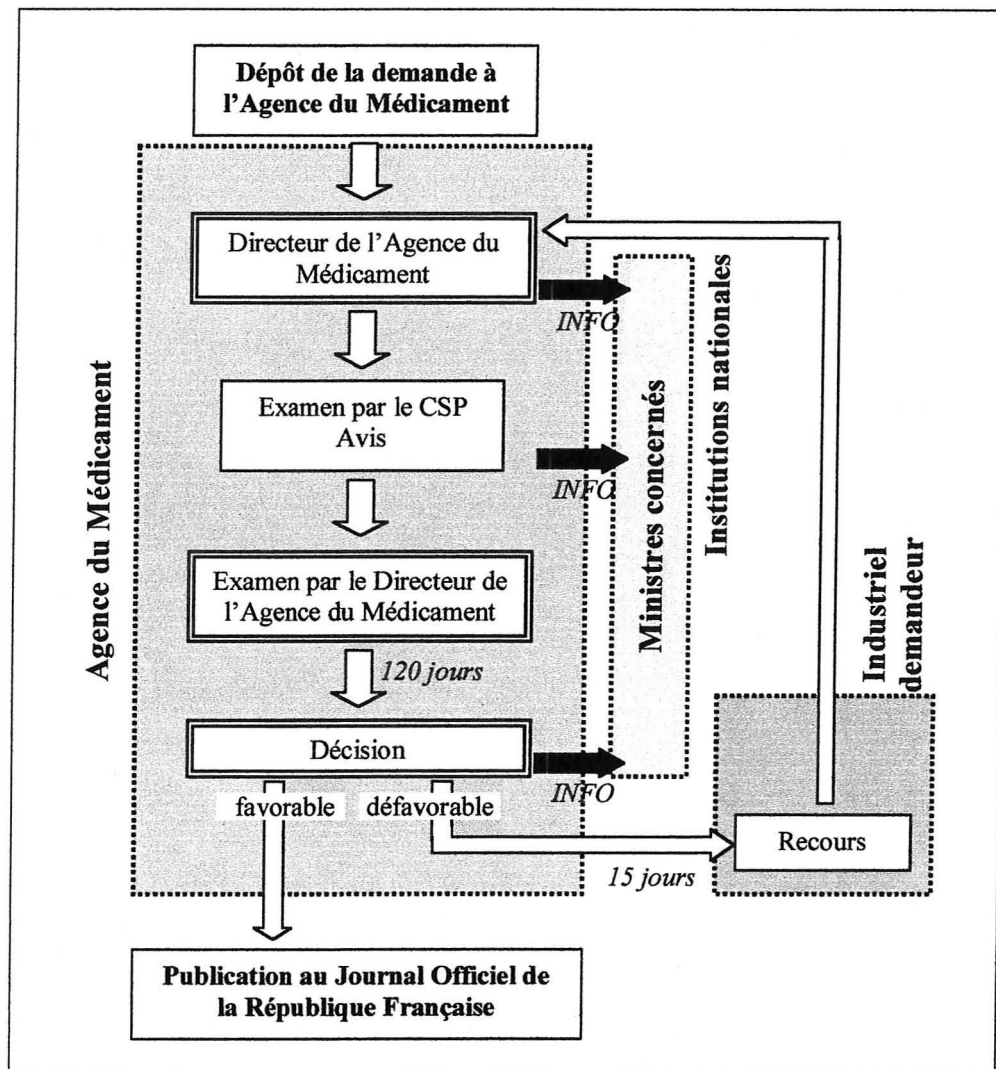


Figure 1 – Résumé de la procédure nationale.

2.2 - La procédure de reconnaissance mutuelle

La procédure de reconnaissance mutuelle est généralement connue sous le nom de « procédure décentralisée ». Elle a été instaurée afin de faciliter la mise sur le marché de spécialités déjà présentes dans au moins un pays de l'Union Européenne. Pour l'obtenir, le laboratoire pharmaceutique doit déposer une demande auprès des autres Etats-membres dans lesquels il souhaite obtenir une AMM ; il se doit de garantir l'identité entre son nouveau dossier d'AMM et le dossier de référence. Il en est de même pour le RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit).

L'Agence européenne concernée demande alors le rapport d'évaluation du médicament aux autorités compétentes du pays dans lequel le laboratoire

est détenteur de l'AMM d'origine. Puis elle dispose de dix jours pour accuser réception du rapport d'évaluation et du dossier de demande d'AMM. L'AMM est par la suite octroyée dans les quatre vingt dix jours, sauf en cas de litige.

Si un Etat membre juge inopportune la mise sur le marché du médicament dans son pays, la procédure engagée rejoint celle de la centralisation : les comités consultés sont les mêmes et les décisions sont prises dans des conditions identiques.

La Figure 2 p.26 présente le fonctionnement global de la procédure de reconnaissance mutuelle.

A moins qu'elle ne représente un réel « risque de Santé Publique », c'est-à-dire un risque concernant la qualité, la sécurité et l'efficacité, toute spécialité devrait être en mesure d'obtenir l'AMM dans le ou les pays souhaité(s) s'ils appartiennent à l'Union Européenne.

La procédure de reconnaissance mutuelle ne reçoit pas l'aval de tous les Etats-membres car elle peut conduire à des dérives : le laboratoire peut être tenté de demander une AMM dans un autre Etat-membre, au sein duquel les dispositions législatives, réglementaires et administratives ne présentent pas les mêmes exigences que le sien. Il lui serait par la suite aisé, quelques temps après la commercialisation, d'obtenir la reconnaissance de la validité du dossier dans son propre pays. En effet, si l'examen scientifique du dossier est sensiblement le même pour les procédures centralisée et décentralisée, il n'est pas identique en ce qui concerne les réglementations législatives. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle la procédure centralisée a pu voir le jour.

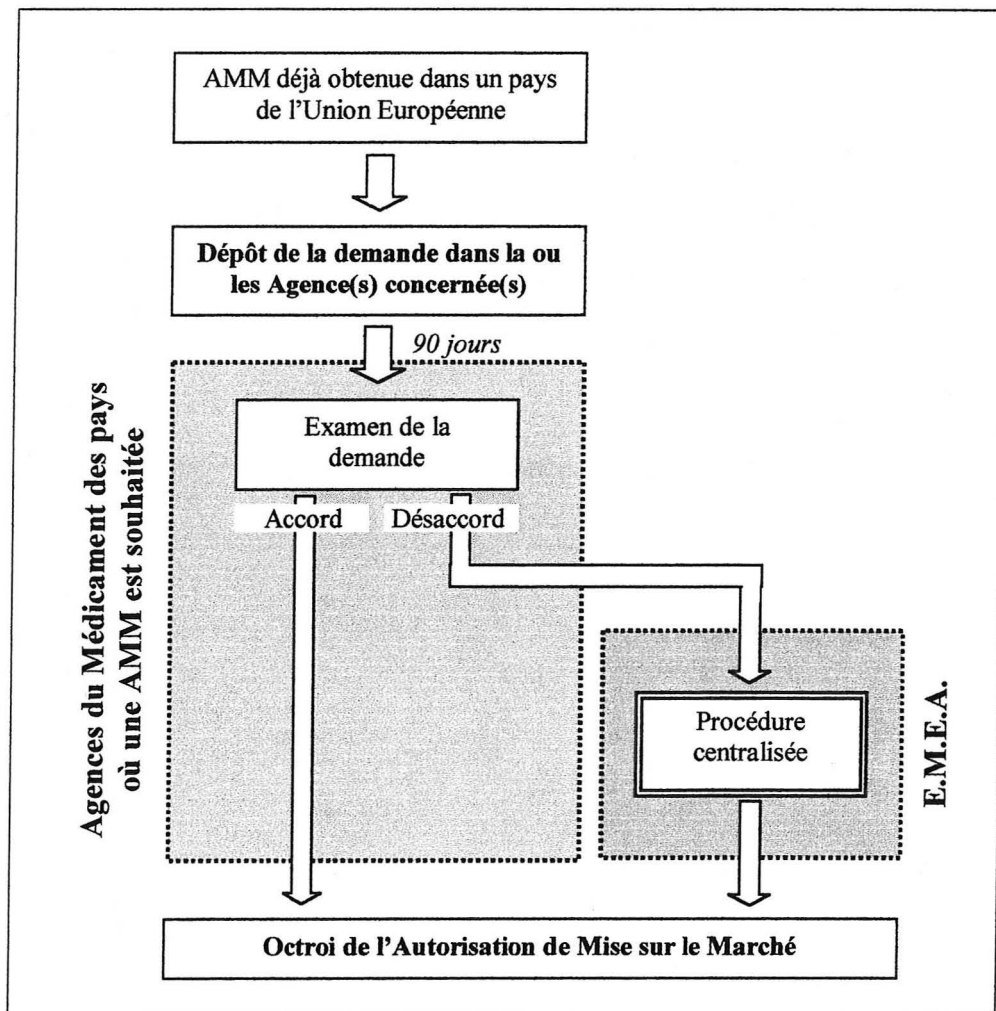


Figure 2 – Résumé de la procédure de reconnaissance mutuelle.

2.3 - La procédure centralisée

La procédure centralisée permet à l'industriel pharmaceutique d'obtenir simultanément dans tous les Etats membres de l'Union Européenne l'AMM d'une même spécialité.

L'Agence Européenne pour l'Evaluation du Médicament, l'EMEA (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products), peut délivrer les AMM pour les spécialités répondant aux critères suivants :

- Leur développement a été effectué conformément aux procédés biotechnologiques mentionnés dans l'annexe à la réglementation n°2309/93 (EEC), Partie A ; alors seule la procédure centralisée devient possible pour obtenir l'AMM ;

- Ces spécialités sont mentionnées dans l'annexe à la réglementation n°2309/93 (EEC), Partie B, pour lesquelles le laboratoire pharmaceutique a choisi de suivre la procédure centralisée aboutissant à une autorisation communautaire, bien que dans ce cas cela ne soit pas obligatoire.

La partie A comprend les médicaments issus de procédés biotechnologiques tels que ceux utilisant l'ADN recombinant ou les anticorps monoclonaux par exemple ; la partie B englobe un plus large panel de médicaments : tous ceux faisant preuve d'innovation significative en ce qui concerne d'autres procédés biotechnologiques, un nouveau mode d'administration, une indication nouvelle, ... Sont également inclus dans la partie B les « médicaments destinés à l'usage humain, contenant un nouveau principe actif dont l'utilisation, à la date d'entrée en vigueur de la réglementation [définissant le contenu de la partie B] n'était autorisée dans aucun Etat-membre » (18). C'est donc dans la partie B, grâce à cette définition, que peuvent se placer les nouveaux antibiotiques tels que la trovafloxacin.

La trovafloxacin est le dernier représentant de la famille des fluoroquinolones et le premier antibiotique à avoir obtenu une AMM par la procédure centralisée, en Juillet 1998. Elle est commercialisée par les laboratoires Pfizer sous le nom de TROVAN®. Elle a été pendant une courte période commercialisée dans huit pays de l'Union Européenne : Autriche, Danemark, Finlande, Allemagne, Hollande, Portugal, Espagne et Suède.

Avant qu'elle n'ait été commercialisée en France, elle a été retirée du marché. En effet, les nouvelles données réunies par les centres de pharmacovigilance et rapportées au comité scientifique de l'EMEA (le CPMP, Committee for Proprietary Medicinal Products) ont montré la présence d'hépatites graves voire létales parmi les utilisateurs de la nouvelle spécialité. Le détail des recommandations apparaît dans le Public Statement de l'EMEA du 15 juin 1999 (cf annexe 6).

La trovafloxacin a également été commercialisée aux Etats-Unis où elle a engendré des problèmes similaires. Un rapport de la FDA (Food and Drug Administration) fait état d'une restriction d'indications de la molécule aux seuls cas pour lesquels le rapport bénéfice/risque est jugé suffisamment intéressant par le médecin. Ce rapport est paru en même temps que celui de l'EMEA.

Les laboratoires souhaitant déposer une demande allégée d'AMM, en vue de la commercialisation d'un médicament générique par exemple, doivent suivre la procédure centralisée si la spécialité de référence l'a

suivie. En outre, il ne peuvent déposer leur dossier à l'EMA (43) en vue d'obtenir l'AMM européenne que si la spécialité de référence est arrivée par ce biais sur le marché européen.

Quatre à six mois avant le dépôt du dossier complet à l'EMA, l'Agence Européenne du Médicament située à Londres, le laboratoire doit informer ladite agence de son intention de demander l'AMM. Le dossier, au sein de l'EMA, est examiné par un comité scientifique, le Comité des Spécialités Pharmaceutiques (CSP), nommé en Anglais Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). Le CSP émet une opinion scientifique, en prenant en compte, outre le contenu détaillé du dossier, le projet de RCP (Résumé des Caractéristiques du Produit), les conditions détaillées de délivrance et d'utilisation ainsi que les projets de texte de l'étiquetage et de la notice.

L'EMA : European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
L'EMA a vu le jour après plusieurs années de coopération entre les différentes autorités compétentes des Etats-membres de l'Union Européenne ; elle a été mise en place en 1993 mais ne fonctionne en pratique que depuis 1995. Son principal objectif est de contribuer à protéger la santé publique par un examen attentif des dossiers concernant les produits destinés à l'usage humain ou animal et par une grande transparence. Elle est constituée d'un :
– Directeur exécutif, représentant légal de l'Agence ;
– Bureau de dirigeants, comprenant deux représentants de chaque Etat-membre, provenant du Parlement Européen et de la Commission Européenne ;
– Deux comités scientifiques, le CPMP et le CVMP, le premier s'intéressant aux produits destinés à l'usage humain et le second aux produits destinés à l'usage vétérinaire. Chacun de ces comités comprend trente membres, deux par état de l'Union Européenne;
– Un secrétariat technique et administratif

Tableau II – L'EMA : rôle et composition.(43,44,45)

Si l'avis est défavorable, le CSP doit immédiatement en informer le dépositaire du dossier d'AMM ; ce dernier dispose alors de quinze jours pour notifier son intention de former un recours puis de soixante jours après réponse de l'EMA pour en expliquer les motifs. Des experts n'ayant pas

participé au premier examen du dossier interviennent alors dans la prise de décision.

Si l'avis est favorable, que ce soit directement ou après recours, le dossier et le rapport d'évaluation correspondant émis par le CSP sont transmis à la Commission Européenne. Ladite Commission joint une annexe explicative au dossier s'il n'est pas conforme au droit communautaire, ce qui reste exceptionnel. Dans ce cas, chacun des Etats-membres donne son avis et s'il est défavorable, le dossier retourne entre les mains du CSP.

Si le dossier est conforme au droit communautaire ou si aucun Etat-membre ne fait opposition, la Commission Européenne transmet à son tour le dossier au Comité permanent des médicaments à usage humain, où la décision finale est prise. Si l'AMM est octroyée, la nouvelle spécialité fait l'objet d'une publication au *Journal Officiel des Communautés Européennes*. Dans le cas contraire, le Conseil des Ministres intervient : il peut alors publier une décision au *Journal Officiel*, ou bien refuser le projet de la commission et remettre ainsi le dossier entre les mains du CSP pour reprendre la procédure complète, ou encore ne pas se prononcer, auquel cas le projet de la Commission est adopté.

Toute spécialité ayant obtenu une AMM par procédure centralisée se voit protégée contre les demandes d'AMM de médicaments « essentiellement similaires », soit les génériques, pour une période allant de 6 à 10 ans.

La Figure 3 p.30 présente de façon succincte le mécanisme de la procédure centralisée de délivrance d'AMM.

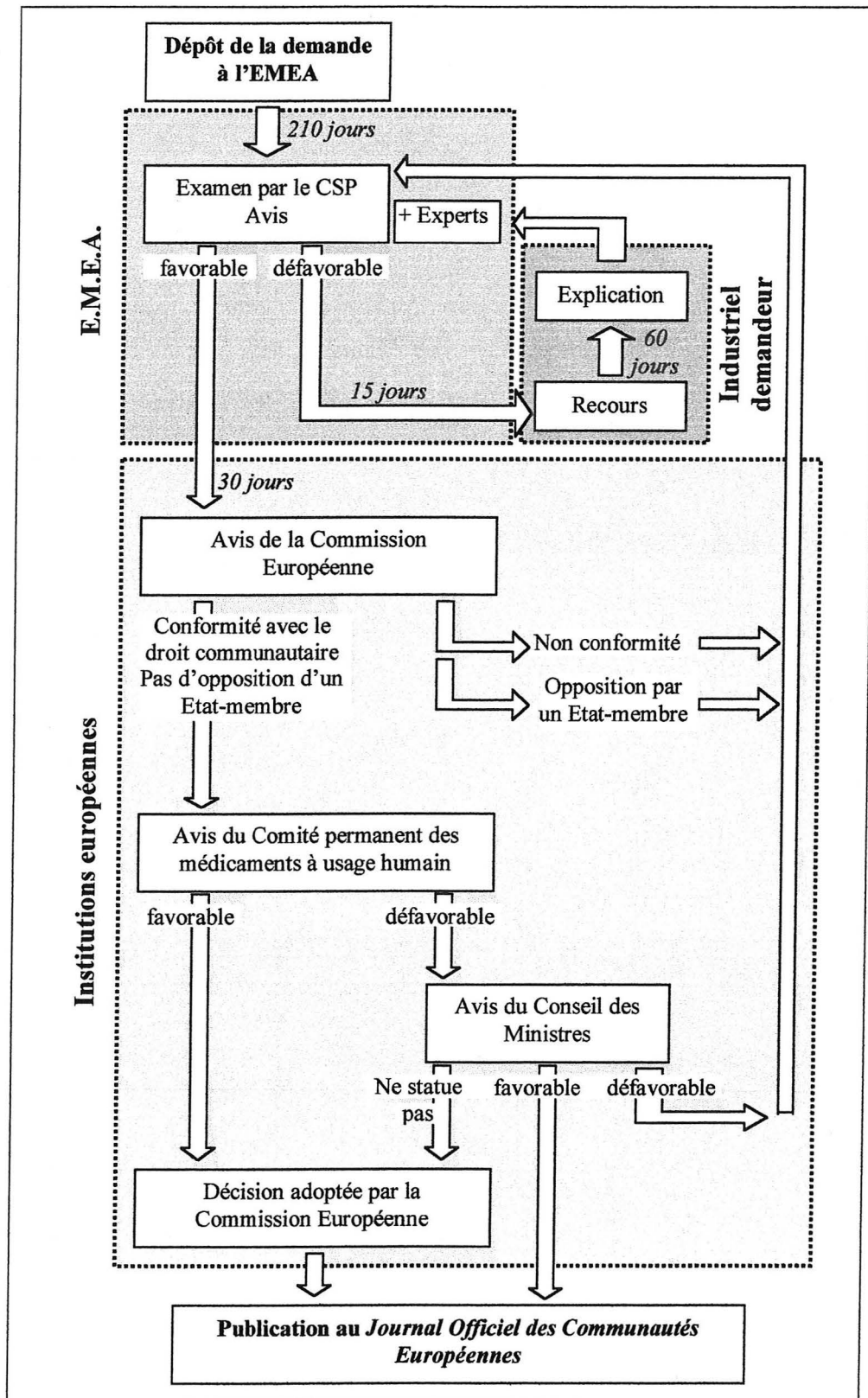


Figure 3 – Résumé de la procédure centralisée.

2.4 - Commentaires

Lorsque la procédure d'AMM nationale a été mise en place, elle a apporté un grand progrès car elle permettait aux médicaments potentiels d'être examinés par des comités scientifiques et administratifs compétents. Ceux-ci contrôlaient la qualité des médicaments et ne laissaient commercialiser que ceux dont le rapport bénéfice / risque thérapeutique était assuré.

Mais elle s'est vite révélée insuffisante lorsque l'Europe s'est construite : la volonté d'ouvrir le marché et de favoriser la libre circulation d'un pays à l'autre imposait certaines règles dans le domaine de la santé. En ce sens, la naissance des procédures de reconnaissance mutuelle et de centralisation est très bénéfique. La première constitue essentiellement un progrès administratif. La seconde présente l'avantage de proposer un ensemble de structures adaptées aux exigences européennes actuelles, en matière d'examen scientifique (avant et après la commercialisation) et de réglementation. Elle se veut plus équitable que la procédure de reconnaissance mutuelle, du fait que les règles sont les mêmes pour tous les pays européens, du dépôt du dossier à la mise sur le marché.

En revanche, le passage par ces deux procédures est très long et si les études préalables visant à démontrer la sécurité d'emploi sont tout à fait essentielles, nous pouvons nous interroger quant à la justification des délais administratifs qui retardent la mise sur le marché du nouveau médicament. Bien entendu, chacune des commissions chargées d'examiner le dossier a pour rôle de garantir la qualité finale de la spécialité. Cependant, les dix à vingt-quatre mois qui s'écoulent entre le dépôt du dossier et la commercialisation peuvent compromettre la santé d'un patient potentiel. Nous pouvons envisager le cas d'un médicament témoignant d'une avancée thérapeutique majeure, pour lequel le passage par l'une ou l'autre des procédures priverait pendant deux années entières le patient d'un traitement capital.

En contrepartie, la possibilité pour les laboratoires de distribuer leurs spécialités dans toute l'Europe présente un avantage particulier pour le patient. En effet, des structures européennes de pharmacovigilance ont été mises en place parallèlement à la procédure centralisée. Tous les Etats-membres coordonnent ainsi leurs efforts. Tout effet indésirable ou tout autre indication clinique non décelés au cours des études est donc rapidement remarqué et les mesures conséquentes peuvent être prises sans délai.

Nous avons vu un exemple flagrant avec la trovafloxacin, dont les effets indésirables hépatotoxiques ont pu être repérés dès les premiers mois

de commercialisation et qui a été retirée du marché onze mois après l'obtention de l'AMM. Si elle n'avait été distribuée que dans un pays, ces effets auraient sûrement mis beaucoup plus de temps à se manifester et il est possible qu'un plus grand nombre de patients en aient été les victimes avant que des mesures ne soient prises.

L'existence de procédures européennes présente également un avantage pour le laboratoire pharmaceutique, qui peut rapidement et aisément étendre l'utilisation de sa spécialité à un marché international. Cet avantage peut s'avérer « dangereux » dans des cas comme celui de la trovafloxacinine mais est en général bénéfique pour le laboratoire d'un point de vue économique. De plus, il y conserve la liberté de choisir, après l'obtention de l'AMM européenne, les pays dans lesquels il souhaite commercialiser le médicament. Par exemple, la trovafloxacinine n'était pas encore distribuée en France car d'autres molécules présentant un intérêt thérapeutique semblable entraient en concurrence avec elle.

Il semble, au regard de ces quelques considérations, que la centralisation du système de santé pour l'évaluation du médicament est positive. Elle paraît profitable au patient et aux laboratoires pharmaceutiques.

2.5 - Les demandes d'AMM allégées

2.5.a - Les conditions requises

Comme nous l'avons déjà mentionné, tout dossier d'AMM doit comporter de nombreuses informations, dont les données pharmacologiques, physicochimiques, biologiques, microbiologiques et toxicologiques. Les études permettant de fournir les résultats adéquats sont longues et coûteuses pour le laboratoire. Les industriels pharmaceutiques sont donc autorisés, dans les cas particuliers suivants, à remettre un dossier allégé aux autorités compétentes :

- (a) si le dossier est déposé en même temps que celui d'un médicament « essentiellement similaire », et uniquement avec le consentement éclairé du laboratoire souhaitant commercialiser le médicament de référence ;
- (b) si le médicament est « essentiellement similaire » au médicament de référence et autorisé dans la communauté depuis 6 ou 10 ans selon les cas ;

- (c) si le médicament est proposé pour d'autres indications thérapeutiques, avec une autre posologie ou par un autre mode d'administration que ceux pour lesquels il est déjà commercialisé ; alors les résultats d'études pharmacologiques, toxicologiques et/ou cliniques appropriés devront être fournis ;
- (d) s'il s'agit d'une association d'intérêt thérapeutique de deux produits connus, jusque là utilisés séparément, pour laquelle on peut apporter les résultats d'études pharmacologiques, toxicologiques et cliniques.

On s'aperçoit donc que, dans ces quatre cas, le dossier comportera beaucoup moins d'informations que celui du médicament d'origine. En effet, pour les médicaments « essentiellement similaires », aujourd'hui appelé médicaments génériques, aucune étude pharmacologique, toxicologique ou clinique n'est demandée (rubriques (a) et (b)) : il s'agit seulement pour le nouveau médicament de montrer par des études de biodisponibilité qu'il est équivalent à la spécialité qu'il copie. Nous verrons plus loin comment procéder.

Pour ce qui est des extensions d'AMM (rubrique (c)), on ne demande que les études concernant les extensions et non la totalité des informations médicales présentées dans le dossier original. Pour les associations, enfin (rubrique (d)), les références individuelles de chaque constituant ne sont pas demandées.

2.5.b - La spécialité de référence : la DMF (Drug Master File)

Le générique constituera une copie quasiment conforme d'une spécialité donnée. Cette spécialité n'est pas choisie au hasard et est connue sous le nom de « spécialité de référence ». Elle est sélectionnée, comme nous le verrons plus loin (cf Partie II, section 2) en fonction de son potentiel à générer des parts de marché, au sens qu'elle constitue un traitement courant pour un grand nombre de patient et que son rapport bénéfice/risque est intéressant. La spécialité de référence servira ainsi de modèle à un ou plusieurs génériques qui passeront entre les mains de milliers de patients. Il faut donc qu'elle réponde à quelques exigences. Légalement, elle doit avoir bénéficié d'une AMM obtenue sur la base d'un dossier pharmacologique, toxicologique et clinique complet et doit être ou avoir été commercialisée en France.

Le laboratoire qui désire formuler un générique choisit la spécialité de référence qu'il souhaite utiliser parmi toutes les spécialités du marché. Il peut ensuite sélectionner seul le ou les producteurs qui lui convien(nen)t ou bien s'adresser à l'AFSSAPS. Cette dernière dispose en effet de dossiers,

déposés par les laboratoires producteurs de la spécialité de référence en même temps que la demande d'AMM correspondante. Ces dossiers portent l'appellation de DMF, qui signifie en Français « Documentation Matière Fournisseur » et en Anglais « Drug Master File ».

Une DMF contient des informations très complètes concernant un produit et sa méthode de fabrication. Elle est destinée à démontrer que la qualité de ce produit est contrôlée de manière adéquate et certains laboratoires préfèrent pour cette raison sélectionner des principes actifs faisant l'objet d'une DMF. Elle est divisée en deux parties : la première renferme des explications précises sur toutes les étapes de fabrication (condition des réactions, température, étapes critiques...). Celle-ci expose le savoir-faire du laboratoire détenteur d'AMM et doit ainsi rester confidentielle ; seule l'AFSSAPS peut en disposer.

La seconde est destinée à être lue par le laboratoire souhaitant fabriquer le générique : elle doit donc contenir suffisamment d'informations pour garantir la qualité du produit final et la validité des méthodes de contrôle, sans pour autant dévoiler les plus « intimes » des secrets de fabrication. En général, elle comprend une brève description des méthodes de fabrication, ainsi que des données sur les impuretés susceptibles d'être générées par ces méthodes, par les techniques d'extraction s'il s'agit de substances naturelles, ou par la dégradation du produit.

Toute modification concernant les méthodes de fabrication et/ou les caractéristiques du produit, susceptible d'altérer la qualité ou la sécurité d'utilisation du produit final est obligatoirement et systématiquement communiquée à l'AFSSAPS et au laboratoire souhaitant fabriquer le générique.

Le laboratoire détenteur d'AMM n'a aucunement l'obligation de déposer une DMF. Cependant, s'il choisit de le faire, il doit alors fournir au même moment à l'AFSSAPS une permission de les divulguer. Alors seulement, le laboratoire créant le générique pourra disposer des informations contenues dans la seconde partie de la DMF. Cette autorisation se présente sous la forme d'une « lettre d'accès » qui comporte diverses données :

- le nom et l'adresse du demandeur
- le nom de la spécialité et si possible la date de demande
- le nom et l'adresse du détenteur de l'AMM
- le nom et l'adresse de l'importateur du principe actif s'il y a lieu

- le nom et l'adresse du distributeur s'il y a lieu

Lorsque le laboratoire souhaitant commercialiser le générique déposera sa demande d'AMM, il devra joindre au dossier la seconde partie de la DMF qui lui aura été confiée.

Il est important de noter que la présence d'une DMF n'est absolument pas une condition *sine qua non* pour qu'une spécialité devienne une spécialité de référence. Le laboratoire qui conçoit le générique peut tout à fait choisir une spécialité pour laquelle le détenteur d'AMM n'aura pas déposé de DMF. (13, 14, 15, 39)

2.5.c - Le générique : la notion de bioéquivalence

La définition du générique correspondant à l'article L601-6 du Code de la Santé Publique, Ordonnance du 24 Avril 1996, a été légèrement modifiée dans la Loi de Financement de la Sécurité Sociale de 1999 : elle est aujourd'hui rédigée ainsi :

« Sans préjudice des dispositions des articles L.611-2 et suivants du Code de la propriété intellectuelle, la spécialité générique d'une spécialité de référence est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique. »

Le générique est identifié aux yeux du public par le suffixe Gé, inscrit à la suite du nom commercial de fantaisie ou bien par le nom du laboratoire derrière une DCI, Dénomination Commune Internationale (ex : GRAMIDIL Gé® ou AMOXICILLINE BAYER®) (annexe 2)

Pour qu'un médicament puisse être qualifié de générique (anciennement appelé médicament « essentiellement similaire »), il doit, d'après la définition officielle, démontrer sa bioéquivalence avec le produit de référence. Il faut pour cela que toute différence concernant la vitesse d'absorption et la quantité de substance active présente au niveau du site d'action entre les deux spécialités soit cliniquement non significative. En outre, la sécurité d'emploi et l'efficacité doivent être les mêmes. Ceci permet de ne laisser apparaître sur le marché que des génériques de qualité.

L'article R.5143-9 du Code de la Santé Publique donne une définition précise des termes de biodisponibilité et bioéquivalence :

- « Biodisponibilité : la vitesse et l'intensité de l'absorption dans l'organisme d'une forme pharmaceutique, du principe actif ou de sa fraction thérapeutique destinée à devenir disponible au niveau des sites d'action ;
- Bioéquivalence : l'équivalence des biodisponibilités. »

La Commission Européenne donne de la bioéquivalence une définition plus libre : « Deux médicaments sont bioéquivalents s'ils représentent des équivalents ou alternatives pharmaceutiques et si leurs biodisponibilités (vitesse et intensité d'absorption) après administration d'une même dose sont suffisamment similaires pour que l'on puisse considérer que leur effet, leur efficacité et leur sécurité sont sensiblement les mêmes. »

Il est important de distinguer ici les génériques, médicaments bioéquivalents à la spécialité de référence, des équivalents thérapeutiques. Lorsque nous nous référons à la liste des génériques parue au *Journal Officiel de la République Française*, nous trouvons plusieurs « groupes génériques ». Ainsi, pour la seule molécule cefadroxil apparaissent dans le *JO* du 12 Juin 1999 quatre groupes génériques. Chacun est représenté par une spécialité de référence caractérisée par un dosage et une forme pharmaceutique qui lui sont propres. Il s'agit pour la molécule en question de ORACEFAL® 125 mg/5 ml, 250mg/5 ml, 500 mg/5 ml et 500 mg en gélules, commercialisés par les laboratoires Bristol-Myers Squibb et repris par les laboratoires Biogaran et GNR-Pharma pour les trois formes buvables et par Merck, Biogaran et GNR-Pharma pour la forme gélule.

La notion d'équivalence thérapeutique regroupe un plus large panel de médicaments : par exemple, plusieurs médicaments génériques de même dosage mais de formes galéniques différentes (ex : suspension buvable, gélule, comprimé) sont des équivalents thérapeutiques puisqu'ils apporteront à posologie égale la même quantité du même principe actif jusqu'au site d'action. Ces génériques sont bioéquivalents.

De même, deux molécules différentes peuvent montrer une équivalence thérapeutique dans certains cas cliniques ; par exemple, deux antibiotiques peuvent être actifs au même titre sur la bactérie ciblée dans une infection particulière et offrent ainsi un résultat clinique identique. Cependant, ils ne sont pas bioéquivalents car leur formulation galénique, leurs caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques leurs sont propres. Le générique ne peut pas se contenter d'offrir une équivalence thérapeutique pour une ou plusieurs pathologies : il doit montrer une identité parfaite avec le produit de référence.

Deux médicaments peuvent également avoir des biodisponibilités identiques avec des dosages différents : ils ne font alors pas partie du même groupe générique et représentent pourtant des équivalents thérapeutiques en toutes circonstances. Ce cas ne se produit pas réellement dans les classes des antibiotiques, mais il est flagrant dans celle des hypocholestérolémiants et illustre bien la différence entre génériques et équivalents thérapeutiques.

Citons par exemple le LIPANTHYL 200M (fénofibrate, inhibiteur de l'HMG-coA réductase, hypocholestérolémiant) : la micronisation du fénofibrate dans cette spécialité lui permet d'obtenir la même surface de contact et la même activité thérapeutique avec 200 mg que d'autres spécialités contenant du fénofibrate non micronisé à 300 mg. Ainsi, les fénofibrates des laboratoires Bayer, GNR, Merck, MSD, RPG, Biothérapie et Ratiopharm dosés à 300 mg appartiennent au groupe générique du FENOX 300 mg (anciennement LIPANTHYL 300 mg, qui n'est plus commercialisé) et le LIPANTHYL 200M ne figure pas sur la liste du *Journal Officiel*.

La liste officielle des médicaments génériques est donc celle que nous pouvons trouver dans les éditions successives du *Journal Officiel de la République Française* et non pas celle qui est publiée par la CNAMTS, la Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés, qui regroupe tous les équivalents thérapeutiques.(12, 21, 32, 41)

Il est important de noter que sur les listes du *Journal Officiel* n'apparaissent que les médicaments commercialisés en ville et non ceux dont l'utilisation est exclusivement hospitalière. Ainsi, certaines molécules font l'objet de génériques, au sens propre de la loi, mais ne figurent pas sur les listes. C'est le cas par exemple de la gentamicine, de la pipéracilline et de la vancomycine.

Voyons à présent quelles types d'études les laboratoires doivent réaliser pour affirmer la bioéquivalence de deux médicaments.

2.5.d - Les études de bioéquivalence

Puisque la bioéquivalence est une « équivalence des biodisponibilités », les premières études à entreprendre sont celles de biodisponibilité. Pour ce faire, les laboratoires pharmaceutiques s'appuient sur la seconde partie de l'article R.5143-9 du Code de la Santé Publique (cf. Annexe 1) ; ainsi, dans le cas où le dossier d'AMM ne serait pas une simple copie de celui de la spécialité de référence, le laboratoire n'a l'obligation de réaliser que deux types d'études (2):

- *in vitro* : elles chercheront à établir une forme galénique adéquate, productible à échelle industrielle et permettant d'obtenir les mêmes caractéristiques de dissolution, de conservation, etc. que le médicament d'origine ;
- *in vivo* : elles démontreront que les caractéristiques pharmacocinétiques plasmatiques sont les mêmes que celles du médicament copié et que le générique présente une vitesse et une intensité d'absorption qui lui sont identiques. On admet que ces études sont suffisantes pour affirmer l'équivalence thérapeutique entre un générique et une spécialité de référence, pour les substances à effet thérapeutique systémique.

Etudes *in vitro*

Dans un premier temps, quelques tests pharmacotechniques sur la spécialité de référence doivent être réalisés afin de déterminer les paramètres de référence sur lesquels le laboratoire se basera pour démontrer la bioéquivalence du générique.

Ainsi, lors de la fabrication de comprimés, on doit s'assurer de l'uniformité de la masse et déterminer des écarts limites par rapport à la masse moyenne ; on examine également la dureté à l'aide d'appareils donnant la pression minimale nécessaire pour briser un comprimé : si l'on attend du comprimé qu'il se dissolve correctement dans l'organisme, il faut tout de même qu'il soit suffisamment solide pour résister aux chocs perçus lors de son conditionnement, son transport, son stockage et son utilisation. Pour les mêmes raisons, on détermine sa friabilité.

On réalise également des tests de désagrégation ou délitement. Il est possible pour cela d'utiliser différents types d'appareils. Celui que la Pharmacopée Européenne propose est constitué de six cylindres verticaux, au fond desquels on dépose un comprimé ; l'appareil sera ensuite animé d'un mouvement alternatif, de bas en haut puis de haut en bas, dans de l'eau ou un suc digestif artificiel, à la température du corps. Le test dure en moyenne 15 mn (cela dépend en fait du type de comprimé) et doit aboutir à une désagrégation totale des six comprimés. En effet, le moindre noyau dur résiduel représente une part du médicament susceptible de ne pas être absorbée dans l'organisme.

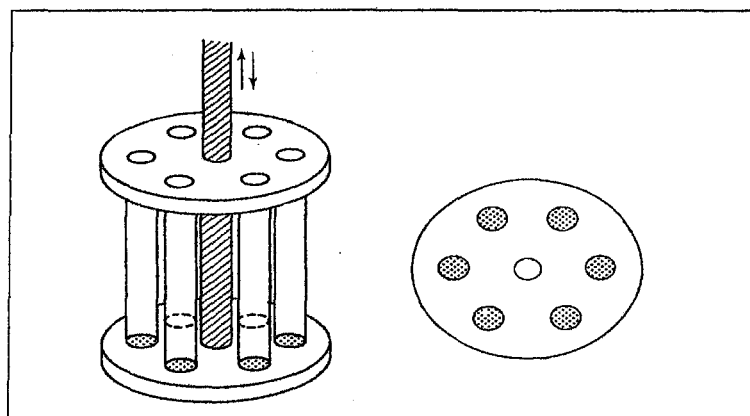


Figure 4 - Essai de désagrégation des comprimés : appareil de la Pharmacopée

Pour compléter ce test il est nécessaire de déterminer la vitesse de dissolution *in vitro*, puisque le médicament délité ne peut être absorbé que s'il est dissout dans les liquides physiologiques. C'est la partie la plus importante des études de biodisponibilité car elle conditionne l'absorption systémique, sans laquelle le médicament ne pourra exercer une action que dans le tube digestif. Elle concerne donc toutes les formes orales (comprimés, capsules, suspensions buvables, poudres, granulés...).

La vitesse de dissolution dépend de facteurs propres au médicament, donc à sa formulation : certains excipients, comme les PEG (polyéthylènes glycols) de haut poids moléculaire, jouent le rôle de liants. D'autres permettent la pénétration des liquides physiologiques au sein du comprimé, tels la poudre de cellulose ou ses dérivés et favorisent ainsi son délitement. D'autres encore agissent comme des « roulements à bille », c'est à dire qu'elles améliorent la fluidité entre les molécules de principe actif : le stéarate de magnésium est très fréquemment employé à cet usage... De la taille des molécules dépend la surface de contact avec le solvant et donc la vitesse de dissolution.(28)

Mais la vitesse de dissolution est également soumise à la présence de facteurs extrinsèques comme la température, la nature et le volume du solvant, le type d'agitation utilisé... Les méthodes de dissolution doivent représenter le plus fidèlement possible les conditions réelles auxquelles le médicament sera confronté lors de son utilisation *in vivo*. Par exemple, les mouvements lents du tube digestif constituent une agitation modérée que les appareils proposés par la Pharmacopée s'emploient à imiter.

Dans la plupart des cas on peut utiliser l'appareil à palette tournante, constitué d'un cylindre dont le fond est hémisphérique et d'une palette de forme bien définie placée à une hauteur précise dans le cylindre. La forme orale solide est maintenue au fond par une spirale de métal ou de verre par exemple. D'autres méthodes moins reproductibles peuvent également être

utilisées : celles qui emploient l'appareil à panier tournant ou la cellule à flux continu notamment, reconnues elles aussi par la Pharmacopée.

Une fois le profil de dissolution établi, il servira de référence tout au long des études de développement du générique. Le laboratoire cherchera donc à formuler son médicament de telle sorte qu'il ait le même profil de dissolution *in vitro* que la spécialité de référence.(28, 39)

Etudes *in vivo*

Les études *in vivo* compareront les caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un lot de la spécialité de référence et d'un lot du médicament générique. Pour poursuivre des études de qualité, il suit les recommandations formulées dans le guide intitulé : *The rules governing medicinal products in the European Community, Vol III, Guidelines on the Quality, Safety and Efficacy of medicinal products for human use*, édité par l'Agence Européenne pour l'Evaluation du Médicament.

Les recommandations portent sur les aspects théoriques et pratiques des études de pharmacocinétiques ; on peut également y trouver des références au Comité d'Ethique.

D'après le guide en question, l'étude doit être poursuivie de telle sorte que la distinction entre l'effet du traitement et l'effet d'autres facteurs soit la plus claire possible. Elle est donc réalisée en ouvert ou en aveugle, de façon aléatoire, sur des volontaires sains sélectionnés selon certains critères. Il s'agit habituellement d'hommes et de femmes non fumeurs âgés de 18 à 55 ans, en proportion sensiblement égale.

En général, une seule dose est administrée, mais il arrive que l'on soit obligé de suivre un schéma posologique particulier :

- si des problèmes de sensibilité ne permettent pas de mesurer de manière suffisamment précise les concentrations sanguines après l'administration d'une seule dose,
- si les variations interindividuelles de concentrations plasmatiques sont excessivement importantes,
- si la pharmacocinétique dépend de la dose ou du temps,
- s'il s'agit d'une forme à libération prolongée.

Le nombre de volontaires nécessaires est estimé à partir de petites études pilotes, d'anciennes études, ou de publications indicatives. Il doit permettre, d'une part, de réduire autant que possible la marge d'erreur calculée par l'intermédiaire de la variance et, d'autre part, de fixer un degré de signification, autrement dit un seuil minimal de différence entre la valeur de référence et la valeur obtenue au cours de l'essai.

Afin de minimiser les variations inter- et intra-individuelles, le laboratoire standardise certaines données : par exemple, il peut être demandé au patient de jeûner durant la nuit précédant la première administration ou bien de consommer un repas de composition imposée à une heure précise ; la quantité de boisson ingérée, susceptible d'influencer la vidange gastrique, est également un facteur contrôlé.

La prise de tout autre médicament est proscrite durant une période adéquate précédant et suivant l'essai. De même, tout aliment interférant avec les fonctions circulatoire, rénale, hépatique ou gastro-intestinale est à éviter. Pour certains traitements, il arrive même que l'activité physique et la position du patient soient standardisés.

Lorsque l'on procède à des études par dose unique, les traitements successifs doivent être séparés d'une période suffisamment longue pour éliminer totalement les résidus de la première dose. Si, au contraire, il est prévu d'administrer plusieurs doses successives suivant un schéma posologique particulier, la superposition est acceptée, à condition qu'une période latente minimale de trois demi-vies d'élimination soit observée.

Dans ce second cas, il est nécessaire de réaliser des échantillonnages réguliers au cours de la journée afin d'observer les éventuels cycles circadiens influençant la biodisponibilité, à moins que le laboratoire soit en mesure de fournir les arguments scientifiques attestant de l'absence de conséquence clinique significative de ce type de fluctuations.

De nombreuses données plasmatiques sont demandées par l'AFSSAPS : aire sous la courbe, concentration maximale, pic d'absorption, etc. Pour chacune d'entre elles, les méthodes de mesure font l'objet d'une recommandation intitulée « Validation analytique » dans l'Addendum au volume III du guide « *The rules governing medicinal products in the European Community* ». Le paragraphe « Tests on samples of biological origin », en particulier, donne toutes les précisions nécessaires.

Puisque l'objectif de l'étude est de démontrer que le générique possède les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques que

la substance de référence, les résultats sont naturellement présentés sous forme de statistiques. Le risque maximal toléré par l'AFSSAPS est de 5 %.

Le rapport concluant à la bioéquivalence constitue la partie IV, c'est-à-dire la dernière partie, du dossier de demande d'AMM. Il inclut non seulement les résultats des essais mais également une documentation détaillée concernant les différents protocoles suivis au cours de ces essais. Les noms de tous les responsables de l'étude, le lieu et la durée des essais figurent aussi dans le dossier. (2,39)

3 - Entre l'AMM et la commercialisation : encore un pas

Le médicament qui a obtenu son AMM est, en terme de rapport bénéfice / risque, prêt à entrer en phase IV, c'est à dire à être prescrit par les médecins habilités et utilisé par des millions de patients. Mais il doit franchir encore une dernière épreuve, celle de l'examen par la Commission de la transparence et le Comité Economique du Médicament. La première jugera du bien-fondé d'une inscription sur la liste des médicaments remboursables par la Sécurité Sociale et la seconde décidera du prix du produit.

Du succès de cette épreuve dépendra en grande partie l'avenir de la nouvelle spécialité : en effet, un médicament remboursé sera prescrit en bien plus grande quantité qu'un médicament dont l'utilisation est entièrement à la charge du patient.

Les médicaments inscrits sur les listes I et II, n'étant pas considérés comme des soins « superflus » mais comme des traitements visant à réduire la mortalité, la morbidité et les coûts qu'elles engendrent, sont pour la plupart remboursés par la Sécurité Sociale. Ainsi, les antibiotiques sont inscrits sur la liste I.

Non seulement la Commission de la transparence émet un avis sur le remboursement avant la commercialisation du médicament, mais elle réexamine tous les trois ans le dossier d'AMM et peut, à chacune de ces occasions, revenir sur sa décision au bénéfice ou au détriment de la spécialité.

3.1 - L'avis de la Commission de la transparence

La Commission de la transparence
<p>La Commission de la transparence est une commission consultative de l'AFSSAPS. Son rôle est d'évaluer l'ASMR et de décider de l'inscription du médicament sur la liste des spécialités remboursables et ce grâce à des études pharmacoéconomiques.</p>
<p>Elle est composée de :</p>
<ul style="list-style-type: none"> - Médecins et de pharmaciens proposés par leurs Conseils nationaux de l'Ordre respectifs, par la CNAMTS, la Caisse nationale d'assurance maladie et maternité des travailleurs non salariés des professions non agricoles et la Caisse centrale de mutualité sociale agricole.
<ul style="list-style-type: none"> - Représentants d'organisations syndicales pharmaceutiques
<ul style="list-style-type: none"> - Experts médicaux, scientifiques, économistes dans le domaine pharmaceutique

Tableau III – La Commission de la transparence : rôle et composition (Annexe 3)

Le décret du 21 Novembre 1990 précise les conditions de remboursement. Ainsi, pour être inscrits sur la liste positive, les médicaments doivent prouver qu'ils présentent un intérêt particulier en terme :

- d'ASMR, Amélioration du Service Médical Rendu (meilleure efficacité ou tolérance qu'une spécialité déjà commercialisée pour la même indication, nouvelle indication d'intérêt thérapeutique évident...)
- et/ou de diminution de coût du traitement.

En réalité, la diminution du coût du traitement est elle aussi considérée comme amélioratrice du service médical rendu, comme nous pouvons le voir dans l'échelle d'évaluation ci-après, dont dispose la Commission de la transparence pour classer les nouvelles spécialités :

ASMR I - Les avancées thérapeutiques majeures ;

ASMR II - L'amélioration importante ;

ASMR III - L'amélioration modeste ;

ASMR IV - L'amélioration mineure ;

ASMR V - L'absence d'amélioration avec avis favorable ;

ASMR VI - L'absence d'amélioration avec avis défavorable.

Les avancées thérapeutiques majeures concernent les médicaments témoignant d'un progrès évident dans le traitement de certaines pathologies, progrès distinct de la simple amélioration pharmacologique ou chimique.

L'amélioration est considérée comme « importante » si elle s'applique à tous les patients, « modeste » si elle n'a été observée que dans certaines études ou cas particuliers, « mineure » enfin si elle permet simplement d'améliorer l'observance au traitement.

Les génériques, en tant que médicaments « essentiellement similaires », n'obtiennent leur inscription que s'ils justifient d'une diminution des coûts de traitement ; ils entrent ainsi dans la catégorie V de l'ASMR. Puisque le coût de la recherche n'est pas répercuté sur le prix de vente, le médicament générique est systématiquement moins cher que la spécialité de référence. Par contre, on peut observer des variations minimales de prix d'un générique à l'autre et ceci conditionne l'acceptabilité de la notion d'ASMR.

L'étude comparative visant à juger du caractère innovant de tel ou tel traitement se veut aussi exhaustive et objective que possible. Elle porte bien sûr sur les médicaments de même classe thérapeutique, catégorie au sein de laquelle on s'intéressera particulièrement à la spécialité la plus vendue en nombre de journées de traitement, à la moins coûteuse et à la dernière inscrite sur la liste positive de remboursement. Mais elle concerne également toute autre spécialité d'indication(s) identique(s) ainsi que les diverses techniques reconnues, non exclusivement médicamenteuses, visant à obtenir le même succès thérapeutique

Toute décision portant sur l'inscription sur la liste positive (pour une seule, plusieurs ou toutes les indications de l'AMM), l'inscription sur une liste négative (médicaments exclus du remboursement) ou encore la radiation de l'une ou l'autre liste doit être dûment justifiée et vérifiable.

Les listes positives et négatives sont publiées par les Etats-membres ; les premières doivent être mises à jour annuellement, les secondes bisannuellement.(5, 31)

3.2 - L'avis du Comité Economique du Médicament

Une fois la décision prise d'inscrire la spécialité sur une liste de remboursement, le dossier est remis à la section technique de la Commission de la transparence, dont le rôle est de proposer au Comité Economique du Médicament un premier prix.

Comité Economique du Médicament
<p>Le Comité Economique du Médicament ne dépend pas de l'AFSSAPS mais du Ministère de l'Emploi et de la Solidarité. Il a un rôle d'interface entre l'AFSSAPS, l'industrie pharmaceutique et les ministères concernés.</p>
<p>Il est composé de :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Un président et un vice-président nommés par les ministres de la santé, de la Sécurité Sociale et de l'économie – Le directeur de la Sécurité Sociale – Le directeur général de la santé – Le directeur général de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) – Le directeur général des stratégies industrielles – Un représentant des organismes nationaux d'assurance maladie
<p>Les directeurs sus-nommés peuvent déléguer à leur remplacement un membre de leur service occupant au moins le poste de sous-directeur.</p>

Tableau IV – Le Comité Economique du Médicament : rôle et composition.

Le Comité Economique du Médicament fixe par la suite des conventions avec les entreprises concernées, d'une durée maximale de quatre ans, comme le stipule l'article L.162-17-4 du Code de la Sécurité Sociale, article corrigé dans la Loi n°98-1194 de Financement de la Sécurité Sociale de 1999. Ces conventions établissent des règles concernant plusieurs aspects de la commercialisation de la nouvelle spécialité, parmi lesquels:

- son prix, conseillé par la section technique de la Commission de Transparence et fixé en regard du prix des spécialités déjà présentes sur le marché et des volumes de vente prévisibles ;

- sa promotion, afin qu'elle n'occasionne aucune dérive quant à l'utilisation adéquate et éthique du médicament, mais aussi qu'elle ne dépasse pas outrageusement les volumes de vente prévus.

On s'aperçoit donc que la nouvelle spécialité n'arrive sur le marché qu'après maintes opérations de recherche et de contrôle pratiquées à toutes les étapes de sa vie. Les comités éthiques interviennent à tous niveaux, que ce soit pour les phases d'étude sur les animaux, sur les hommes, ou même antérieurement pour la protection du personnel chercheur. Les comités législatifs divers régulent les activités des laboratoires et veillent de près à ce que les moindres spécifications des dernières lois soient scrupuleusement appliquées.

Ainsi, lorsque le médicament générique est enfin commercialisé, sa qualité et son identité à la spécialité de référence, telle qu'elle est imposée par les lois en vigueur, sont assurés. Sa consommation est ainsi sécurisée. Cependant, la conformité avec le médicament de référence ne porte que sur le principe actif, souvent décrit dans la DMF. C'est pourquoi certains comités évaluent la possibilité de rédiger des EMF (Excipient Master File) qui assureraient une identité parfaite avec la spécialité de référence...(5, 31)

4 - L'après-AMM : protection de la nouvelle spécialité

La concurrence entre laboratoires pharmaceutiques bat son plein. Certains ont choisi de concentrer leurs efforts sur la production de médicaments génériques. D'autres ne conçoivent que des spécialités issues de la recherche scientifique. D'autres encore partagent leur investissement temporel et financier entre ces deux modes de fonctionnement.

Si la production de génériques est favorisée par certaines dispositions législatives (dossier allégé de demande d'AMM, droit de substitution pour le pharmacien...), elle est également restreinte par d'autres conditions, en particulier la protection des nouveaux médicaments. Celle-ci peut être réalisée par trois moyens :

- une protection automatique des médicaments dès leur mise sur le marché ;
- une protection par un brevet demandé par le laboratoire ;
- une protection enfin par un CCP, Certificat Complémentaire de Protection, destiné à allonger la durée effective du brevet.

Penchons nous à présent sur chacune de ces possibilités.

4.1 - La protection européenne : de 6 à 10 ans

Afin de protéger les laboratoires pharmaceutiques innovateurs, les pays de l'Union Européenne ont mis en place un système de protection automatique des nouvelles spécialités contre l'apparition des médicaments dits « essentiellement similaires » c'est-à-dire les génériques.

On observe encore quelques disparités selon les pays et le mode d'obtention d'AMM. Ainsi, d'après la *Notice to Applicants*, Vol 2A, *Procedures for marketing authorisation*, ed. Juillet 1997, il ressort que les spécialités sont protégées comme suit :

- Pendant 10 ans pour toute spécialité soumise à la procédure centralisée, quelque soit le pays de l'Union Européenne dans lequel la procédure a été enclenchée ;
- Pendant 10 ans également pour toute spécialité ayant obtenu une autorisation après avis du CPMP, conformément à l'article 4 de la directive 87/22/EEC ;
- Pendant 10 ans enfin pour toute spécialité et ce, quelque soit le mode d'obtention d'AMM pour la Belgique, l'Allemagne, la France, l'Italie, les Pays-Bas, la Suède et le Royaume-Uni ;
- Pendant 6 ans pour l'Autriche, le Danemark, la Finlande, l'Irlande et le Luxembourg ;
- Pendant 6 ans pour le Grèce, l'Espagne et le Portugal, période inapplicable au-delà de la date d'expiration du brevet protégeant la molécule d'origine.

On peut donc en déduire que, pour qu'un générique puisse apparaître sur le marché, il faut :

- que la molécule d'origine ne soit plus protégée par un brevet ou par un certificat de protection complémentaire ;
- ou, si aucun brevet n'a été déposé, que la période de protection automatique de 6/10 ans soit expirée ;
- ou, que le demandeur dispose de l'autorisation du premier détenteur d'AMM pour faire référence au dossier de la molécule princeps.

Là encore, il existe des disparités selon les pays car dans quelques Etats de l'Union Européenne, tels le Royaume-Uni, il est possible de déposer un dossier d'AMM avant l'expiration du brevet, ce qui permet au laboratoire de commercialiser la spécialité dès le lendemain de l'expiration du brevet ; dans d'autres au contraire, comme au Pays-Bas ou en Finlande, la demande d'AMM ne peut être déposée qu'après expiration du brevet, ce qui retarde la commercialisation d'une période de 1 à 2 ans environ.(10, 22, 31)

4.2 - Le brevet

4.2.a - Le brevet européen

La Convention de Munich est à l'origine d'une procédure uniforme de délivrance du brevet européen. Il est délivré par L'Office Européen des Brevets (OEB), qui, financièrement autonome, fonctionne grâce aux taxes versées par les états de l'Union Européenne à chaque dépôt de dossier ou renouvellement d'AMM.

Le brevet, une fois délivré à un ou plusieurs pays de l'Union, est soumis au droit interne de chaque nation. Il protège la molécule princeps pendant 20 ans à compter de la date du dépôt de la demande et ne peut s'appliquer qu'aux médicaments impliquant une activité inventive, susceptible d'application industrielle.

Les conditions de brevetabilité paraissent assez restreintes ; en fait, le droit français offre une définition des inventions non brevetables plus précise que celle des inventions brevetables. Ainsi, on trouve parmi les inventions non brevetables :

- celles dérogeant aux règles d'éthique et de déontologie ;
- les obtentions végétales, dans un genre ou une espèce bénéficiant de la protection accordée aux obtentions végétales (loi du 11 Juin 1970) ;
- les méthodes de traitement chirurgical ou thérapeutique du corps humain ou animal ;
- d'autres inventions appartenant à des catégories scientifiques diverses.

Il ne reste finalement dans les conditions positives de brevetabilité que les « inventions nouvelles impliquant une activité inventive, susceptibles

d'application industrielle », définition qui laisse libre court à l'imagination des industriels de santé...(10, 22, 31)

4.2.b - Le brevet communautaire

Le brevet européen, s'il est délivré par des instances communautaires, est soumis après son octroi aux divers droits nationaux. C'est pourquoi, dans un souci d'uniformité et d'égalité devant le marché, certains membres de l'Union Européenne ont souhaité voir entrer en vigueur le brevet communautaire.

La Convention relative au brevet communautaire a été signée pour la première fois à Luxembourg le 15 Décembre 1975 ; elle avait pour objectif l'unification réelle de l'effet des brevets, jusque là dépendants des autorités nationales, conformément à la Convention de Munich. Elle n'a pas été ratifiée par l'Irlande et le Danemark donc n'a pu entrer en vigueur.

Si d'autres conférences visant à trouver un accord ont suivi celle de Luxembourg, aucune n'a à ce jour abouti à l'application de l'ensemble des textes ; en pratique, le droit national reste donc maître.(10, 22, 31)

4.3 - Le Certificat Complémentaire de Protection des médicaments

Le Certificat Complémentaire de Protection des médicaments a été mis en place lors du Conseil du 18 juin 1992 pour prendre le relais du brevet à son expiration et permettre ainsi aux industriels innovateurs de percevoir les retours de leur investissement. En effet, la demande de brevet est généralement déposée dès les premiers stades de la vie du médicament (essais cliniques très souvent) pour éviter tout risque de divulgation ; il s'écoule dès lors quelques années avant que l'AMM ne soit enfin délivrée et la protection effective du brevet, prévue à l'origine pour 20 ans, se voit réduite à 8 ans en moyenne (d'après une étude réalisée par l'Association Européenne de l'Industrie Pharmaceutique, l'EFPIA, en 1988).

L'article 13 du règlement n°1768/92 décrit la portée de son application :

« Le certificat produit effet au terme légal du brevet de base, pour une durée égale à la période écoulée entre la demande du brevet de base et la date de la première AMM dans la communauté, réduite d'une période de cinq ans. La durée du certificat ne peut être supérieure à cinq ans à compter de la date à partir de laquelle il produit effet. »

Ceci retarde aujourd'hui la mise sur le marché des médicaments génériques.

La Figure 5 p.51 reprend dans ses grandes lignes la vie d'un médicament à partir de la découverte du principe actif. (10, 22, 31)

4.4 - Commentaires

Le générique n'apporte aucune avancée thérapeutique. Son seul intérêt réside dans la diminution des coûts qu'il engendre. Sa commercialisation, pour autant que la choix de la molécule soit judicieux, représente pour le laboratoire pharmaceutique un moyen relativement aisé de s'approprier des parts de marché pour un médicament auquel il n'a consacré aucune recherche. La possibilité de présenter un dossier allégé facilite encore la tâche au laboratoire.

Si le développement du générique est avantageux à la fois pour ce dernier et pour la Sécurité Sociale dont les frais de remboursement baissent avec le prix du médicament, il est nécessaire de le contrôler. Le brevet et le CCP constituent des gardes-fous à l'expansion trop rapide du générique et travaillent au profit des laboratoires innovateurs. Ceux-ci disposent de quelques années après la mise sur le marché pour percevoir le retour de leur investissement. Les protections des médicaments innovants servent également, à long terme, à garantir une certaine sécurité en matière de santé publique, en permettant aux laboratoires de continuer leurs recherches tout en conservant la rentabilité et la viabilité de leur entreprise. Elles sont donc essentielles.

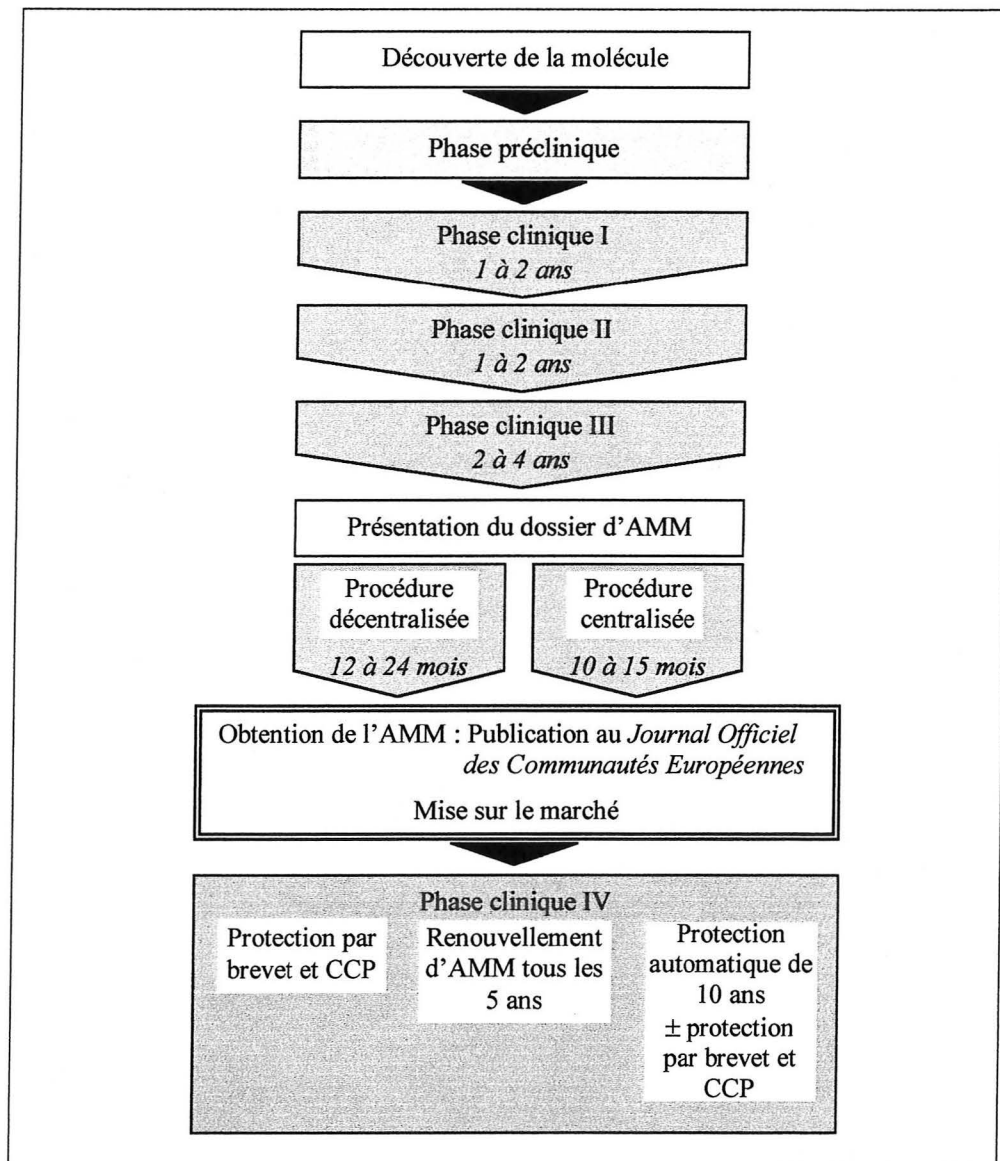


Figure 5 – Les grandes phases de la vie du médicament.

Partie II : Le rôle de la substitution

1 - Le droit de substitution

Lorsqu'un nouveau médicament innovant arrive sur le marché, sa viabilité dépend uniquement de la perception qu'en ont les prescripteurs : s'il est considéré comme détenteur d'un avantage, minime ou majeur, par rapport aux médicaments déjà présents sur le marché, il sera prescrit. Dans le cas contraire, il n'a aucune possibilité de se développer.

Le générique, lui, dispose d'un avantage particulier : il peut être non seulement prescrit par le médecin, mais également dispensé par le pharmacien par substitution au médicament prescrit.

En effet, la politique gouvernementale actuelle vise à réduire les dépenses de santé ; pour que cela soit possible, plusieurs mesures ont été prises, parmi lesquelles l'accord donné aux pharmaciens d'exercer le Droit de Substitution. Il doit permettre de réaliser des réductions de coûts importantes sur le remboursement des médicaments puisqu'il existe des différences de prix considérables entre le médicament de référence et ses génériques.

Dans le *Journal Officiel de la République Française* du 27 Décembre 1998 sont parus les divers articles se rapportant à la Loi n°98-1194 de financement de la Sécurité Sociale pour 1999. Le droit de substitution est défini ainsi par l'article 29 (annexe 4):

« Il est inséré, après l'article L512-2 du Code de la Santé Publique, un article L.512-3 ainsi rédigé :

Art. L.512-3. Le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient.

Toutefois, il peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription, et sous réserve, en ce qui concerne les spécialités figurant sur la liste prévue à l'article L.162-17 du Code de la Sécurité Sociale, que cette substitution s'effectue dans les conditions prévues par l'article L.162-16 de ce code.

Lorsque le pharmacien délivre par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique, il doit inscrire le nom de la spécialité qu'il a délivrée.

Un décret en Conseil d'Etat précise les conditions d'application du présent article. »

La « mention expresse » que le médecin peut choisir de porter sur l'ordonnance est le sigle NS (Non Substituable), qui interdit au pharmacien de délivrer un autre produit que celui mentionné sur la prescription.

Dans les faits, le décret d'application n'est paru que dans le courant du mois de juin 1999, retardant ainsi l'application de la loi, définie en décembre 1998. L'intérêt de la substitution est de diminuer les dépenses de la Sécurité Sociale par la délivrance des médicaments équivalents, mais moins onéreux. L'un des articles de la Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 1999 impose au pharmacien une certaine rigueur sur le choix du produit substitué afin que cette condition d'économie soit respectée.

Ainsi, l'article L. 162-16 du Code de la Sécurité Sociale stipule que « ...cette substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à un montant ou à un pourcentage déterminé par arrêté de ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé et du budget. »

Ledit montant a donc été fixé à cinquante centimes.

Si le pharmacien déroge à cette règle, il est tenu de dédommager les organismes de Sécurité Sociale : « En cas d'inobservation de cette condition, le pharmacien verse à l'organisme de prise en charge, après qu'il a été mis en mesure de présenter ses observations écrites, et si, après réception de celles-ci, l'organisme maintient la demande, une somme correspondant à la dépense supplémentaire mentionnée à l'alinéa précédent, qui ne peut toutefois être inférieure à un montant forfaitaire défini par arrêté des ministres chargés de la Sécurité Sociale, de la santé et du budget. » (Article L.162-16 du Code de la Sécurité Sociale)

Cependant, il existe de grandes disparités de prix entre les divers médicaments d'un même groupe générique et il est parfois difficile de suivre ces recommandations. Comme nous l'avons déjà mentionné, la CNAMTS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) édite régulièrement un guide des équivalents thérapeutiques et le met à disposition de tous les pharmaciens d'officine. Ce guide peut prêter à confusion car il ne constitue pas une liste de génériques au sens propre de la loi et peut ainsi induire des erreurs de substitution, mais il présente l'avantage de comporter tous les prix en vigueur.

Il est d'autant plus important pour le pharmacien de disposer d'une telle liste, fréquemment mise à jour, que la concurrence entre laboratoires induit une fluctuation assez importante des tarifs appliqués. Il arrive notamment que des laboratoires commercialisant le médicament de référence baissent considérablement leurs prix pour limiter le développement des génériques de leurs produits. Le laboratoire SmithKline Beecham offre avec le CLAMOXYL® un exemple frappant de ce type de démarche : la boîte de douze gélules dosées à 500 mg était commercialisée en 1997 au prix de 37.20F. La même boîte était répertoriée dans le *Journal Officiel* de Juillet 1998 à 23.10F et est aujourd'hui en 1999 de 18.80F ! Elle a donc subi une baisse totale de 50.54%.

Le pharmacien est tenu de délivrer un minimum de 35 % de génériques parmi toutes les ordonnances comportant des spécialités «généricables». Toutes les dispositions législatives à visée punitive pour le pharmacien ont été prises. Il ne peut donc en aucun cas manquer à son devoir de citoyen en ne réalisant pas les économies nécessaires à l'équilibrage du budget de la Sécurité Sociale...

Cependant, les fluctuations de prix ne constituent pas les seuls obstacles à la substitution pour le pharmacien. Il est en effet paru, en même temps que le décret d'application, une liste des excipients notoires (cf. Annexe 5 p.97). Ces excipients sont ceux dont la présence est susceptible d'entraîner des troubles chez certains patients : allergies, intolérance, malabsorption,...Le lactose, par exemple, est « contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie ou de syndrome de malabsorption du glucose/galactose ou d'un déficit en lactase(...) »(27, 29, 30).

Ainsi, devant une prescription d'une spécialité princeps contenant un ou plusieurs excipient(s) notoire(s), le pharmacien n'a le droit de substituer par une autre spécialité que:

- si elle ne dépasse pas de plus de 0.50F le prix de la spécialité prescrite

- si le médecin n'a pas porté la mention NS sur l'ordonnance
- si le patient ne s'oppose pas au changement de spécialité.

De plus, il est recommandé de ne substituer que si la spécialité générique :

- contient les mêmes excipients notoires
- ou ne contient aucun excipient notable

La loi ne favorise donc la substitution que dans une certaine mesure...

Un autre aspect de la substitution reste à examiner : les spécialités considérées par la loi comme des génériques possèdent-elles réellement les mêmes indications cliniques ? Le pharmacien peut-il substituer les yeux fermés une spécialité par une autre lorsqu'elles appartiennent toutes deux au même groupe générique ? Prenons pour répondre à ces questions l'exemple de l'amoxicilline.

Chaque laboratoire qui désire produire un générique de l'amoxicilline se base sur une spécialité de référence. Il en existe deux : le CLAMOXYL® et l'HICONCIL®. Ces deux spécialités sont issues d'une seule et même recherche mais ont été commercialisées dès leur origine par deux laboratoires concurrents, l'un européen et l'autre américain, ce qui explique qu'aucune ne soit considérée comme générique de l'autre. Lorsqu'une spécialité d'un groupe générique obtient une modification d'indication clinique, celle-ci est automatiquement répercutée aux autres médicaments du même groupe générique. En réalité, si nous comparons attentivement toutes les indications des amoxicillines de chaque laboratoire dans le dictionnaire VIDAL de 1999 (17), nous nous apercevons que les indications diffèrent quelque peu : le tableau 5 donne une idée précise de l'état actuel des faits.

Surinfections bronchiques et exacerbation des bronchites	Prophylaxie de l'endocardite bactérienne	Relai du traitement injectable des endocardites et	Maladie de Lyme	Pneumopathies aiguës	Formes commercialisées	
● ● ●	● ● ● ●	● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	AGRAM® Gé
● ●	● ● ● ●	● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ●	● ● ● ● ●	AMODEX® Gé
● ●	● ● ● ●	● ● ● ●	● ● ● ●	● ● ● ●	● ● ● ●	AMOPHAR® Gé
● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	AMOXICILLINE GNR®
● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	AMOXICILLINE RATIOPHARM®
● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	BACTOX®
● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	BRISTAMOX® Gé
● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ● ●	CLAMOXYL®
● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	FLEMOXINE®
● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	GRAMIDIL® Gé
● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	HICONCIL®
●	●	●	●	●	●	ZAMOCILLINE®

Infections respiratoires	Infections génitales masculines	Eradication d'Helicobacter Pylori en association	Infections digestives et biliaires	Infections urinaires	Angines	Infections ORL et stomatologiques
● ●	●	● ●	● ● ● ● ●	● ● ●		● ● ● ● ●
●	●	● ●	● ● ●	● ●	●	● ● ●
	●	● ●	● ●	● ●	●	● ●
● ●	●	● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ●		● ● ● ● ●
	●	●	● ● ● ●	● ● ● ●		● ● ● ●
● ●	●	● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ●		● ● ● ● ●
	●	●	● ● ● ●	● ● ● ●		● ● ● ●
● ● ● ●	●	● ●	● ● ● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ●	● ● ● ● ●	● ● ● ● ● ● ● ●
● ● ● ●	●	● ●	● ● ● ●	● ● ● ●		● ● ● ●
● ● ● ●	●	● ●	● ● ●	● ●	●	● ● ● ●
	●	●	● ● ● ●	● ● ● ●		● ● ● ●
●	●	●	●	●		●

Infektions rénales et urogénitales	● ●	●		● ●		● ●		● ● ●	● ● ● ●	● ● ●		●
Infektions gynécologiques	● ● ●	● ●	●	● ● ●	●	● ● ●		● ● ● ●	● ● ● ●	● ● ●	●	●
Infektions méningées	● ●	●		● ●		● ●		● ● ●				
Septicémies et endocardites	● ●	●		● ●		● ●		● ● ●	●			
Relais de la voie orale des septicémies								● ● ● ●	● ● ●			●

Légende :

- 125 mg voie orale
- 250 mg voie orale
- 500 mg voie orale
- 500 mg voie injectable
- 1 g voie orale
- 1 g voie injectable
- 2 g voie IM

Tableau V – Indications des différents conditionnements d’amoxicillines répertoriés dans le dictionnaire VIDAL 1999.

Si les indications ne sont pas strictement identiques d’une spécialité à l’autre d’après le dictionnaire VIDAL, c’est pour une raison bien simple : l’inscription au VIDAL n’est pas obligatoire, mais très onéreuse et le laboratoire peut choisir ou non de porter dans cet ouvrage de référence pour les pharmaciens d’officine les médicaments qu’il commercialise. De même, si les indications cliniques sont modifiées, ceci apparaît dans la notice d’utilisation du médicament mais n’est notifié dans le dictionnaire VIDAL que si le laboratoire repaye les droits d’inscription de la monographie mise à jour. Ainsi, le VIDAL ne peut pas être considéré comme ouvrage de

référence pour la substitution. Seule la liste éditée par l'AFSSAPS et publiée au *Journal Officiel de la République Française* contient les informations officielles nécessaires à la réalisation de cet acte pharmaceutique.

1.1 - Commentaires

Le droit de substitution s'insère dans la nouvelle politique de santé du gouvernement visant à combler le déficit de la Sécurité Sociale. Suivant l'exemple d'autres pays européens (Allemagne notamment) dans lesquels les génériques et la limitation des enveloppes de prescription pour les médecins sont déjà bien implantés, la France s'engage à son tour dans cette voie.

Le droit de substitution n'est pas sans conséquence pour le monde médical. Pour le pharmacien, il représente à la fois une manière de revaloriser son métier en utilisant sa connaissance du médicament et une contrainte. L'obtention du droit de substitution va de pair avec l'obligation de l'utiliser tout en ménageant les sensibilités des prescripteurs et des patients. D'autre part, la marge du pharmacien sur les produits remboursables était jusqu'alors calculée sur la base du prix de vente du médicament, ce qui implique généralement une marge inférieure sur les génériques à celle pratiquée sur la spécialité de référence. Pour cette raison, le gouvernement a mis en place un système de marge fixe permettant au pharmacien de ne pas être désavantagé financièrement par la substitution.

Pour les médecins, la perception de la nouvelle mesure gouvernementale est partagée. Une partie du corps médical a du générique et de la substitution une opinion favorable, pour leur intérêt économique et le maintien de la qualité du traitement. Une autre reste plus critique, voyant dans les nouvelles lois une manière pour le pharmacien de modifier les prescriptions sans connaître le dossier médical du patient.

En réalité, la seule différence entre la spécialité de référence et son générique réside dans les excipients. Ceux-ci étaient jusqu'alors considérés comme des substances neutres dont l'utilité principale était de favoriser la mise en forme galénique du médicament. Comme nous l'avons vu, quelques-uns sont depuis peu répertoriés comme potentiellement dangereux pour certaines catégories de patients et leurs effets sont détaillés dans la liste des excipients à effet notoire accompagnant la dernière édition de la liste des médicaments génériques parue dans le *Journal Officiel*. Cette liste des excipients permet au pharmacien d'interroger le patient sur ses susceptibilités éventuelles et de lui délivrer le générique qu'il convient en tenant compte de ses réponses. Ainsi, la sécurité d'emploi est garantie de la

même manière que si la prescription émanait directement du médecin. D'autre part, si le médecin souhaite malgré tout maintenir sa prescription quelque soit l'avis du pharmacien, il peut porter sur l'ordonnance la mention NS dont nous avons évoqué l'existence.

Pour le patient enfin, le générique et la substitution sont encore pour beaucoup mal connus et sources de questions, parfois même de réticence. En effet, la délivrance d'un médicament autre que celui qui est inscrit sur l'ordonnance implique de la part du patient une certaine confiance en son pharmacien. Ce dernier doit être capable de poser les questions adéquates et de fournir les informations nécessaires à la bonne compréhension de la qualité et de l'intérêt du générique de la part du patient. Il doit également s'assurer que sa délivrance ne sera pas source d'erreur de prise en portant par écrit les principales informations, sans oublier l'inscription sur l'ordonnance du nom de la spécialité délivrée.

Depuis peu, quelques magazines destinés aux consommateurs, tels que *Que Choisir* ou des revues de « banalisation scientifique » comme *Science et Avenir* entreprennent des enquêtes sur les médicaments génériques en vue d'informer la population des nouvelles lois en matière de santé et de ce qu'elle doit en attendre. Par exemple, l'édition de *Que Choisir* du mois de septembre 1999 présente un article intitulé : « Enquête : Ils soignent bien et coûtent moins cher ; médicaments génériques, les antibiotiques. » Ainsi, l'utilisation du générique entre peu à peu dans les mœurs.

Observons à présent dans quelles classes de médicament s'exerce le plus souvent le droit de substitution. Cela nous permettra de mieux évaluer la place des antibiotiques dans le marché des génériques.

2 - Les principales classes de médicaments «généricables»

Le patient aujourd'hui dispose d'une panoplie considérable et d'étendue constamment croissante de traitements divers et variés. La Sécurité Sociale rembourse partiellement ou totalement un grand nombre de médicaments. Ce sont ceux dont l'utilisation permet d'agir réellement sur la mortalité ou la morbidité.

Au cours des cinq dernières années, la consommation des principaux médicaments a peu évolué ; en 1998, six familles se démarquent : il s'agit des médicaments de l'appareil cardiovasculaire, de la sphère digestive, du

système nerveux central, de l'appareil respiratoire, du système sanguin et des agents anti-infectieux.

L'IMS Health France (Intercontinental Medical Statistics) a réuni les données concernant les ventes de médicaments appartenant à ces familles. Celles-ci sont présentées Figure 6.

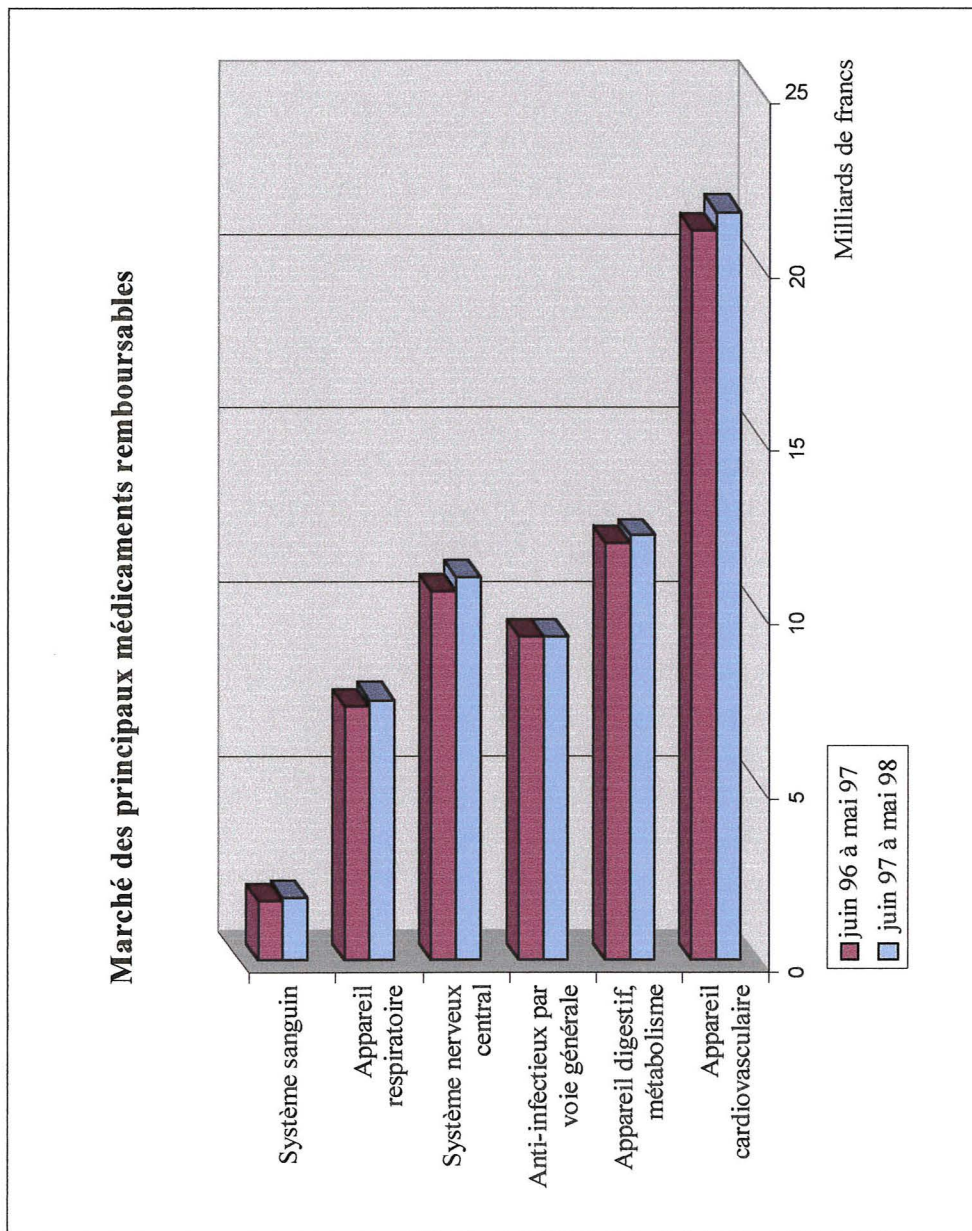


Figure 6 – Ventes de médicaments selon l'IMS France

Ces quelques classes de médicaments remboursables se partagent la majeure partie du marché des génériques. Ces derniers sont régulièrement répertoriés dans le *Journal Officiel de la République Française*, sous forme

de liste alphabétique ne tenant pas compte de l'indication thérapeutique des molécules. Ainsi, à chaque principe actif correspond une liste de Spécialités de Références et de génériques correspondants classés par posologie et forme galénique.

Les deux listes de génériques du *Journal Officiel* les plus récentes sont celles du 7 juillet 1998 et du 12 juin 1999. La seconde annule la première et présente l'avantage de répertorier, outre quelques nouveaux médicaments génériques, la liste des excipients notoires qui n'apparaissent pas le 7 juillet 1998 et dont l'importance a depuis été mise en évidence. Ces excipients sont en effet susceptibles d'entraîner des effets indésirables pour le patient.

Observons maintenant les différences entre les deux listes parues à un an d'intervalle en terme de nombres de génériques. Afin de rendre le Tableau VI p.63 plus facile d'accès, nous répartirons les principes actifs dans quelques grandes classes thérapeutiques nommées dans les listes éditées par la CNAMTS. Le nombre de spécialités apparaissant dans la colonne de gauche pour chacune des listes correspond au nombre de laboratoires commercialisant un même principe actif. Quant au nombre de conditionnements, il représente l'addition de tous les conditionnements comportant un même principe actif, dosages et formes confondus.

De la première à la seconde liste, nous pouvons remarquer que le nombre de spécialités a augmenté pour la plupart des classes thérapeutiques citées. Seule la catégorie « sang et organes hématopoiétiques » fait exception. Elle est représentée par deux molécules : le dipyridamole et l'acide tranexamique. Aucune modification n'apparaît en ce qui concerne le dipyridamole d'une liste à l'autre. En revanche, il n'en est pas de même pour l'acide tranexamique. Dans la liste du 7 juillet 1998 apparaissent trois formes d'acide tranexamique : EXACYL® 1g/10ml en solution buvable, EXACYL® 250 mg en comprimés pelliculés et EXACYL® 500 mg en comprimés pelliculés. Chaque forme est accompagnée par le générique qui lui correspond, le SPOTOF®, aux mêmes dosages. Dans la liste du 12 juin 1999, les formes d'EXACYL® et de SPOTOF® dosées à 250 mg n'apparaissent plus.

D'autre part, les formes à 250 mg des deux spécialités ne sont répertoriés ni dans le dictionnaire VIDAL des médicaments de 1998 ni dans celui de 1999. Ces formes pharmaceutiques n'étaient en réalité pas utilisées en France pour des raisons économiques et ne sont plus commercialisées.

Classe thérapeutique	Liste du 7 juillet 1998		Liste du 12 juin 1999	
	Nbre de principes actifs différents	Nbre de conditionnements	Nbre de principes actifs différents	Nbres de conditionnements
Voies digestives et métabolisme	41	68	48	79
Sang et organes hématopoiétiques	5	9	5	7
Système cardiovasculaire	93	145	108	180
Dermatologie	5	20	6	24
Système génito-urinaire et hormones sexuelles	2	2	3	3
Hormones systémiques	4	7	4	7
Anti-infectieux	50	146	59	166
Antinéoplasiques et immunomodulateurs	7	14	8	16
Muscle et squelette	44	108	52	118
Système nerveux	34	57	38	65
Système respiratoire	16	32	20	36
Organes sensoriels	6	12	6	12

Tableau VI – Les génériques des principales classes thérapeutiques en 1998 et 1999.

Si le nombre total de spécialités va croissant, à l'exception du cas de l'EXACYL® que nous venons de citer, aucun nouveau principe actif n'est apparu sur le marché des génériques. Seul le nombre de laboratoires ayant obtenu une AMM pour le générique d'un médicament déjà présent sur le marché français a augmenté. Etant donné que le nombre total de principes actifs exploités par les laboratoires pharmaceutiques est aujourd'hui déjà relativement important et qu'il s'est maintenu de l'année 1998 à l'année 1999, nous pouvons imaginer que, dans les années à venir, seul un faible nombre de nouvelles molécules apparaîtront. En revanche, de nombreux laboratoires n'exploitent qu'une faible proportion du marché potentiel des génériques. Les modifications les plus importantes pourraient donc venir de cette latitude d'action.

Aujourd'hui, trois classes se distinguent : les médicaments de la sphère cardiovasculaire, ceux des muscles et du squelette (dont les anti-inflammatoires constituent la majeure partie) et les anti-infectieux. Si ces classes thérapeutiques se dénotent, c'est pour une raison bien simple : elles sont utilisées extrêmement souvent en pratique clinique commune car leurs indications touchent une grande partie de la population et ce au quotidien.

De plus, les spécialités de ces classes sont pour certaines présentes sur le marché depuis suffisamment d'années pour que la phase IV soit déjà bien entamée. De ce fait, les effets thérapeutiques, indésirables, l'influence sur la grossesse et l'allaitement, ainsi que les autres données essentielles pour garantir une prescription de qualité, sont bien connues. D'autre part, les brevets ont souvent cessé de protéger les molécules et celles-ci sont tombées dans le domaine public.

Face à une telle garantie de marché, il est tout à fait concevable que les industriels pharmaceutiques cherchent à se procurer les dossiers d'évaluation de ces médicaments pour synthétiser des génériques.

Qu'en est-il des antibiotiques ? Comment évolue dans cette classe thérapeutique l'expansion des génériques ?

3 - La part des antibiotiques

On remarque que les agents anti-infectieux, dont le montant des ventes s'élève à 9,3 milliards de francs (prix grossiste hors taxes) d'après le graphique de l'IMS (cf Figure 6), dans les deux périodes concernées, constituent une part très importante du marché des médicaments en France.(50). D'autre part, le rapport de l'Observatoire National des Prescriptions et Consommations des antibiotiques en ambulatoire fait état

d'une augmentation de 2,6 % en valeur (chiffre d'affaire HT) entre 1991 et 1996 (7).

L'antibiotique se distingue des autres médicaments par une particularité : il subit deux types d'influence : scientifique et économique. Scientifique, car il doit s'adapter à l'épidémiologie microbienne : bactéries en recrudescence, apparition de résistances... Les recherches de nouveaux principes actifs appartenant à d'autres classes thérapeutiques ne découlent que des découvertes concernant la connaissance de la pathologie et non la modification de son origine, comme cela peut être le cas pour les bactéries. Economique, car la loi du marché et les politiques de santé imposent aux industriels pharmaceutiques une modération des coûts de production et de distribution. Ceci est alors valable pour toutes les classes thérapeutiques.

C'est ainsi que, tout au long du vingtième siècle, on a pu observer une évolution de la politique des laboratoires vers un effort de conquête des marchés de certains antibiotiques à grande distribution par le biais des génériques, dont la production et la consommation sont moins onéreuses que celle des médicaments copiés, politique parfois adoptée au détriment des efforts sur la recherche scientifique.

Nous allons maintenant observer, grâce à un bref historique, l'évolution de la recherche scientifique concernant les antibiotiques : le graphique ci-après (Figure 7) nous permettra de remarquer les années pendant lesquelles elle s'est intensifiée et ce qu'il en est aujourd'hui, à l'ère des génériques.

Partie III : Les génériques des bêta-lactamines

1 - Historique des principaux antibiotiques

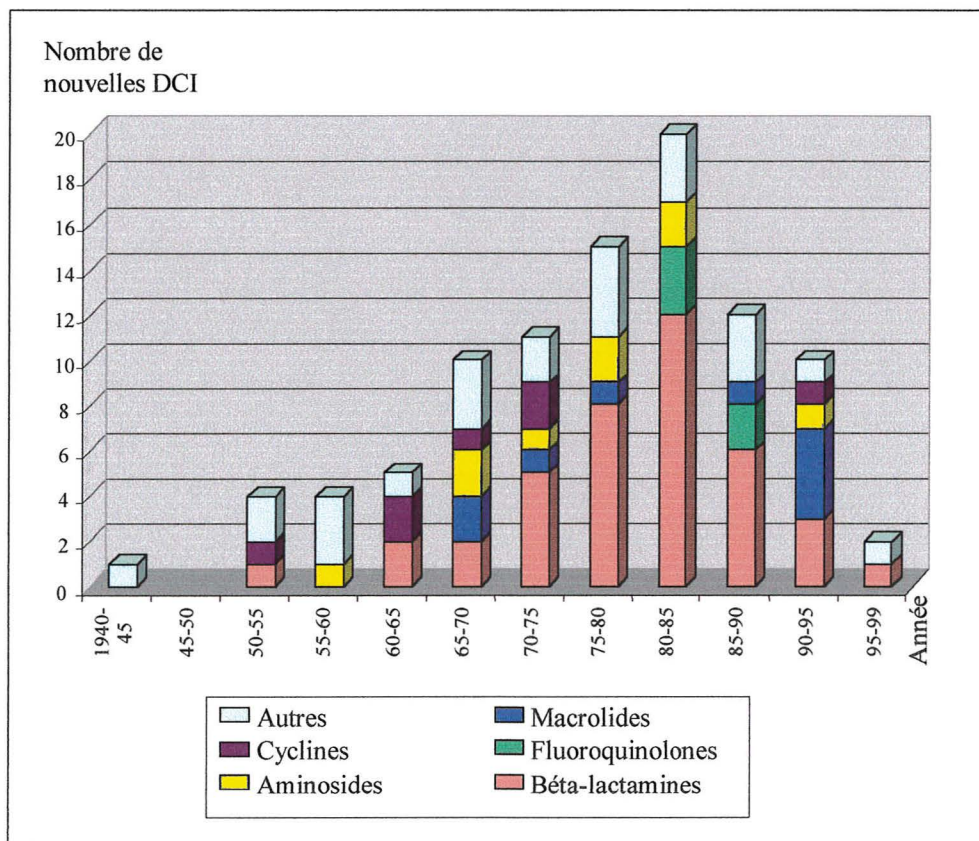


Figure 7– Historique de l'apparition des grandes familles d'antibiotique.

Ce graphique représente le nombre de nouvelles DCI (Dénomination Commune Internationale) apparues au cours du vingtième siècle. Il est important de noter que ne sont représentées dans ce tableau que les

premières AMM obtenues pour une molécule, c'est-à-dire une DCI, donnée. Certains médicaments ont été utilisés avant l'obtention d'AMM : la pénicilline par exemple a été largement employée dès 1945 mais la première AMM, d'après le dictionnaire VIDAL du médicament, n'a été octroyée qu'en 1952 (Pénicilline G DIAMANT®). Ce tableau ne présente donc qu'une approximation la plus fidèle possible à la réalité médicale.

D'après le tableau, nous pouvons remarquer que les premières molécules sont apparues pendant la seconde guerre mondiale. Il s'agit des sulfamides et des pénicillines. Si les premiers sont restés à l'arrière plan pendant plus d'un demi-siècle, les pénicillines, au contraire, ont connu un développement remarquable et ont constitué le fondement d'une grande famille, celle des bêta-lactamines.

Les cyclines ont connu leur heure de gloire au milieu du vingtième siècle, vers les années 1950-1975. Les macrolides sont apparues à peine plus tardivement, mais deux molécules de cette classe d'antibiotiques ne sont arrivées sur le marché qu'au début des années 90, ce qui laisse présager de la découverte de nouveaux dérivés dans les années à venir.

Mais les molécules les plus modernes sont sans conteste les fluoroquinolones, qui ont marqué cette fin de siècle et font l'objet encore aujourd'hui de nouvelles découvertes. Nous avons en effet déjà cité la dernière spécialité de cette classe, la trovafloxacin, qui a obtenu son AMM par le biais de la procédure centralisée adaptée aux normes européennes en 1998.

1.1 - Les sulfamides

Les premiers antibiotiques à faire leur apparition ont été les sulfamides : les propriétés de la sulfamidochrysoïdine (PRONTOSIL®), antibiotique capable de lutter contre les streptocoques hémolytiques, ont été mises en évidence dès 1935 par G. Domagk et al. Son métabolite actif fut isolé l'année suivante par Tréfouël et al. : il s'agit de la sulfanilamide. Par la suite, de nombreux dérivés furent synthétisés et le premier antibiotique à obtenir une AMM fut la sulfadiazine (ADIAZINE®), en 1943.

Le para-aminobenzène sulfamide, communément appelé sulfanilamide, se substitue par inhibition compétitive à l'acide para-aminobenzoïque nécessaire à la synthèse d'acide folique. Ceci provoque un arrêt de la multiplication bactérienne c'est-à-dire un effet bactériostatique.

Quelques dérivés ont fait leur apparition puis ont été retirés du marché lorsque que sont arrivés d'autres anti-infectieux d'efficacité équivalente et de moindre toxicité.

Puis la triméthoprime redonna un nouvel élan à la classe thérapeutique en montrant une action synergique importante avec les sulfamides. Elle est encore aujourd'hui présente en association avec le sulfaméthoxazole dans BACTRIM®, une spécialité qui a obtenu son AMM en 1970.

Les sulfamides encore commercialisés sont utilisés de diverses manières selon leur absorption et leur durée de vie. Les molécules les moins bien absorbées sont prescrites dans les infections intestinales, les autres dans les infections urinaires ou, pour les formes parentérales, dans certains cas de méningites.

Quelques-uns ont des indications originales : ainsi, la disulone (DAPSONE®) est encore aujourd'hui utilisé comme anti-lépreux et la sulfasalazine (SALAZOPYRINE®) comme agent anti-inflammatoire et immunosuppresseur dans la rectocolite hémorragique.

Les seuls génériques des sulfamides contiennent l'association sulfaméthoxazole / triméthoprime. Ils sont commercialisés par les laboratoires RPG (Rhône Poulenc Génériques) sous le nom de COTRIMOXAZOLE RPG®, COTRIMOXAZOLE FORT RPG® et par les laboratoires Ratiopharm sous l'appellation COTRIMAZOL FORT RATIOPHARM®. (12, 18, 26, 36)

1.2 - Les pénicillines

L'amoxicilline fait partie de la grande famille des pénicillines. Les propriétés antibactériennes de la pénicilline ont été mises en évidence par un chercheur britannique, Alexander FLEMING, en 1929. L'antibiotique a été utilisé en médecine dès 1945 et a permis pendant des années de sauver des milliers de vies. Les pénicillines G et V se révélaient très actives contre les bactéries à Gram positif. La première pénicilline G (un benzylpénicilline) a obtenu une AMM en 1952. Remarquons que pendant la première moitié du vingtième siècle, la réglementation concernant les médicaments ne présentait pas les mêmes exigences qu'aujourd'hui. Et pourtant, il s'est écoulé plus de quinze ans entre la découverte de la pénicilline et ses premières utilisations. Nous pouvons donc imaginer ce qu'il en est aujourd'hui, malgré l'amélioration des techniques de production industrielle...

Très rapidement, les premières souches résistantes de Staphylocoques ont fait leur apparition et on a dû modifier la molécule de base de pénicilline pour lui permettre de résister à l'action des pénicillinases, enzymes produites par certaines bactéries comme le Staphylocoque doré, qui détruisaient la pénicilline et l'empêchait ainsi d'enrayer l'infection.

C'est alors que sont apparues les pénicillines du groupe M, dont la chaîne latérale plus volumineuse empêchait, par son encombrement spatial, l'attachement des pénicillinases à la molécule de pénicilline et donc protégeait l'antibiotique contre l'action des enzymes. L'oxacilline (BRISTOPEN®) s'est vue octroyer une AMM en 1964.

Les pénicillines du groupe A, l'ampicilline et l'amoxicilline sont arrivées sur le marché, respectivement, en 1964 et 1973. L'addition d'un groupement amine sur la molécule de base leur permettait de traverser la paroi des bactéries à Gram négatif et d'élargir considérablement le spectre d'activité de la pénicilline. Cependant, l'activité des pénicillinases a rapidement dû être contrée par l'addition d'inhibiteurs des β -lactamases comme l'acide clavulanique. La première spécialité associant amoxicilline et acide clavulanique a obtenu son AMM en 1982 : il s'agit de l'AUGMENTIN®.

Aujourd'hui un très grand nombre de génériques de l'amoxicilline sont sur le marché. Le spectre large, la bonne tolérance et le faible coût de production sont autant de raisons qui poussent les laboratoires à synthétiser des médicaments contenant de l'amoxicilline, aux dosages les plus courants, et à pratiquer des prix les plus bas possibles pour se saisir du marché de cet antibiotique. (3, 12, 35, 38)

L'amoxicilline est mondialement connue et largement utilisée dans de nombreuses indications. Elle a encore de longues années de vie devant elle !

1.3 - Les céphalosporines

Les céphalosporines sont toutes des dérivés semi-synthétiques de la céphalosporine C, molécule issue d'un champignon, *Céfalosporium*. Elles ont un noyau commun avec les pénicillines, le noyau β -lactame. Elles appartiennent donc elles aussi à la grande famille des β -lactamines.

Pour synthétiser ces molécules, quelques modifications chimiques ont été apportées à la céphalosporine C, mais on a conservé une structure très voisine de celle des pénicillines : ainsi, le cycle thiazolidine jouxtant le cycle β -lactame chez les pénicillines est remplacé par un cycle

dihydrothiazine chez les céphalosporines. La structure de base est ainsi appelée l'acide 7-aminocéphalosporinique (7-ACA).

Les céphalosporines sont classées en trois générations, quatre selon certains auteurs. La quatrième génération serait représentée par deux molécules, le ceftiofime et le céfépime. Ils seraient caractérisés, entre autres, par une activité vis-à-vis des *Enterobacter* hyperproducteurs de céphalosporinases et par une activité anti-staphylococcique supérieure à celle de certains membres de la troisième génération.

En réalité, les trois générations se distinguent par quelques différences en terme de spectre d'activité et de diffusion tissulaire et non par leur ordre chronologique de synthèse. Ainsi, des années 70 jusqu'à nos jours, des céphalosporines des trois générations furent synthétisées de manière anachronique.

Ainsi, la céfatrizine (CEFAPEROS®) a obtenu une AMM en 1983 et appartient à la première génération. Le céfuroxime (ZINNAT®) l'a obtenu en 1979 et fait partie de la deuxième génération. Le céfotaxime (CLAFORAN®), une céphalosporine de troisième génération, est sur le marché depuis 1980.

Il est amusant de remarquer que l'évolution des spectres d'activité d'une génération de céphalosporine à l'autre est semblable à celle que l'on peut observer au sein des pénicillines. Ainsi, plus on avance dans les générations, plus on renforce l'activité contre les bactéries à Gram négatif et plus on affaiblit l'activité contre les bactéries à Gram positif.

Les céphalosporines de première génération, dont le premier représentant fut la céfalotine, a été commercialisée sous le nom de KEFLIN® par les laboratoires Lilly dès 1968. Le céfépime et le ceftiofime sont apparus tous deux en 1993 et sont classés dans le dictionnaire VIDAL comme des céphalosporines de troisième génération.

Aujourd'hui, les céphalosporines occupent une place assez importante sur le marché des génériques, bien que n'atteignant pas les sommets de l'amoxicilline. Trois spécialités se démarquent : la céfalexine, le céfadroxil, et la céfradine.

La céfalexine est commercialisée sous quatre noms différents (KEFORAL®, CEFALEXINE RPG®, CEPORÉXINE® et CEFACET GÉ®). Si l'on additionne toutes les formulations des quatre laboratoires, on obtient un total de seize conditionnements !

Le céfadroxil est commercialisé par les laboratoires Bristol-Myers Squibb, GNR-pharma et Merck sous les noms ORACEFAL®, CEFADROXIL GNR® et CEFADROXIL MERCK® pour un total de douze conditionnements. La céfradine, quant à elle, a été mise sur le marché par six laboratoires différents pour onze conditionnements. Ainsi, le ZEEFRA Gé®, la CEFRADINE GNR®, le CEFIREX Gé®, le ZADYL Gé®, le DONCEF Gé® et le KELCEF® sont autant de noms commerciaux désignant la même molécule. (3, 12, 35, 38)

1.4 - Les cyclines

La première cycline, la chlortétracycline, a été isolée en 1948 de *Streptomyces aureofaciens*. Son dérivé, la tétracycline, a obtenu une AMM en 1953 sous le nom commercial de TETRACYCLINE DIAMANT®. La métacycline (LYSOCLINE®), la doxycycline (VIBRAVEINEUSE®) et la minocycline (MYNOCINE GEL®) sont arrivées une dizaine d'années plus tard sans apporter de révolution en terme de spectre d'activité.

A l'époque où elles ont été synthétisées, leur spectre était très large, aussi bien vis-à-vis des bactéries à Gram positif que de celles à Gram négatif, mais également envers les anaérobies et quelques bactéries particulières comme les Rickettsies, les Mycoplasmes et les *Chlamydiae* contre lesquelles on ne possédait encore aucune arme.

Puis, petit à petit, les résistances sont apparues et les cyclines ont été de moins en moins utilisées. Aujourd'hui, la doxycycline et la minocycline sont à l'origine d'un grand nombre de génériques car elles constituent le traitement oral de première intention dans l'acné commune.

D'autre part, elles sont encore utilisée en premier choix pour les infections à Mycoplasmes, *Ureaplasma*, *Chlamydiae* et Rickettsies, devant même les macrolides, la rifampicine, le thiamphénicol qui sont apparus pourtant plus tardivement dans l'arsenal thérapeutique.

Les cyclines « génériques » sont au nombre de trois. Il s'agit de la doxycycline, de la minocycline et de la tétracycline. La tétracycline, mise sur le marché par les laboratoires Diamant en 1953 n'a été copiée qu'une fois, par les laboratoires RPG (Rhône-Poulenc Génériques).

La doxycycline est commercialisée sous noms différents pour un total de neuf conditionnements. La minocycline est la propriété de onze laboratoires et on en compte dix-huit conditionnements. (3, 18, 36)

1.5 - Les macrolides

Les macrolides sont apparues en 1952 avec la découverte de l'érythromycine, produite par *Streptomyces erythreus* et *Micronospora*. Le premier champignon donna son nom à l'érythromycine, dans lequel on retrouve la racine grecque « erythro » qui signifie « rouge ».

Ce sont des antibiotiques bactériostatiques qui agissent en se liant à la sous-unité 50 S des ribosomes bactériens. Cette liaison réversible empêche les réactions de translocation et de transpeptidation aboutissant à la synthèse des protéines ARN-dépendantes. Ces protéines étant indispensables à la prolifération bactérienne, celle-ci ne peut s'opérer et la croissance bactérienne s'arrête.

Il fallut attendre 1966 pour que les laboratoires Abbott-France obtiennent l'AMM de l'érythromycine, sous le nom d'ABBOTICINE®. Elle était alors sous forme d'éthylsuccinate d'érythromycine. La plupart des spécialités commercialisées depuis l'ont été sous cette forme. Seuls la LOGECINE® et la PROPIOCINE® font exception, le premier contenant de l'érythromycine dihydratée et le second un ester propionique de l'érythromycine.

Toutes semblent induire le même risque de toxicité hépatique et l'érythromycine IV expose en outre le patient à un risque de torsades de pointe. Mais le principal inconvénient de la molécule réside en son instabilité en milieu acide. C'est pourquoi, bien que la forme active soit l'érythromycine base, les laboratoires sont obligés de la présenter sous forme de sels.

L'intérêt des chercheurs et des médecins pour l'érythromycine s'explique par son activité contre les bactéries à Gram positif et les cocci à Gram négatif. On pouvait ainsi l'utiliser en remplacement de la pénicilline lorsque le patient y était allergique, ou bien à la place de la tétracycline en cas de contre-indications.

Puis d'autres dérivés ont été synthétisés à partir de la structure de base de l'érythromycine à 14 chaînons (les macrolides, en effet, sont des molécules massives, comme leur nom l'indique !): la roxithromycine, la clarithromycine, respectivement mises sur le marché en 1986 et en 1991. Ces dernières ont moins d'effets indésirables gastro-intestinaux que l'érythromycine et présentent en outre un spectre élargi par rapport à leur consœur.

La spiramycine, la josamycine et la midécamycine sont des dérivés à 16 chaînons mis sur le marché en 1971, 1979 et 1991 respectivement. En fait, plus le nombre d'atomes est important, plus la molécule est stable, plus sa demi-vie est longue et plus son activité anti-bactérienne est importante.

L'azithromycine est le dernier macrolide en date, mis sur le marché en 1992. Elle fait partie de la sous-famille des azalides. Bien qu'elle ne possède « que » 15 chaînons, elle a une demi-vie particulièrement longue, atteignant deux à quatre jours, assortie à une excellente diffusion tissulaire. Ces deux avantages lui confèrent une très bonne activité et elle est souvent utilisée aujourd'hui pour des infections touchant la sphère ORL, en particulier chez les patients allergiques à la pénicilline.

Les macrolides sont des molécules lipophiles et ont par conséquent une bonne diffusion tissulaire. Par contre, leur volume important les empêche de traverser la barrière hémato-encéphalique. On peut donc imaginer qu'ils seraient utilisés pour traiter un grand nombre d'infections en dehors des méningites. Cependant, le fait qu'ils n'aient qu'une action bactériostatique prévient une trop large utilisation car ils ne sont capables d'enrayer les infections que si l'inoculum bactérien est relativement faible.

Cette classe d'antibiotique est bien tolérée et pratiquement dépourvue d'effets indésirables. On peut notamment l'utiliser chez les femmes enceintes, par exemple pour traiter la toxoplasmose.

Aujourd'hui, seule l'érythromycine apparaît dans la liste du *Journal Officiel*. Deux sels différents sont commercialisés : l'éthylsuccinate et le propionate d'érythromycine.(35, 36, 38)

1.6 - Les aminosides

La streptomycine est le premier membre identifié de la famille des aminosides. Elle tient son nom du champignon duquel elle fut extraite, *Streptomyces griseus*. Waksman a reçu le prix Nobel pour sa découverte en 1952. Les laboratoires Diamant ont obtenu son Autorisation de Mise sur le Marche en 1949.

Dès les débuts de sa commercialisation, la streptomycine connut un franc succès : elle trouva immédiatement sa place dans l'arsenal thérapeutique, peu étendu encore à cette époque, grâce à son activité bactéricide contre *Mycobacterium tuberculosis*, l'agent de la tuberculose. De plus, elle était active contre certaines espèces à Gram négatif résistantes à la pénicilline.

Par la suite, on découvrit d'autres aminosides également issus de *Streptomyces*, caractérisés par une importante oto- et néphrotoxicité qui limitèrent leur utilisation. L'atteinte auriculaire insidieuse portait sur la cochlée et le vestibule de l'oreille interne et s'installait de manière irréversible. Quant à la toxicité rénale, elle apparaissait tout aussi progressivement mais le patient retrouvait en général sa fonction rénale d'origine quelques temps après l'arrêt du traitement.

La large utilisation des aminosides durant les premières années de leur existence fut à l'origine de l'apparition rapide de résistances bactériennes. La diminution du spectre d'activité et l'importante toxicité des aminosides ont ainsi conduit les médecins à prescrire de moins en moins les antibiotiques appartenant à cette classe thérapeutique.

Puis en 1963, Weinstein et al. découvrirent une nouvelle souche de champignon capable de produire d'autres aminosides, *Micronospora purpurea* ; c'est ainsi que naquit la gentamicine. Dans les dix années suivantes furent découvertes l'une après l'autre la tobramycine, la sisomicine, la dibécacine, l'amikacine et la nétilmicine. La gentamicine obtint son AMM en 1967 et les descendantes de la même lignée respectivement en 1974, 1979, 1980, 1976 et 1981.

Cette nouvelle série d'aminosides élargit considérablement le spectre d'activité de la famille et lui donna ainsi un nouvel élan. Aujourd'hui, certains aminosides sont encore utilisés à large échelle. L'amikacine par exemple, commercialisée par les laboratoires Bristol-Myers Squibb sous l'appellation d'AMIKLIN®, trouve encore sa place en milieu hospitalier, en association avec d'autres antibiotiques avec lesquels elle montre une synergie d'activité, pour certaines affections graves.

Par contre, aucun générique d'aminosides ne figure aujourd'hui sur la liste du *Journal Officiel*. Nous ne trouvons des génériques qu'en milieu hospitalier. Pourtant, étant donné que ces molécules ne sont pas les plus récentes des antibiotiques, nous pourrions nous attendre à ce qu'un plus grand nombre de molécules aient été copiées.(3, 36, 42)

Si les aminosides ne sont plus protégés par un brevet ou un certificat de protection complémentaire, il reste alors deux possibilités pour justifier le faible succès dont elles sont victimes:

- soit les indications thérapeutiques sont trop limitées pour que le générique puisse jamais susciter l'intérêt d'un laboratoire ;

- soit le coût de production est trop élevé et là encore le laboratoire ne souhaite pas investir des fonds dans la synthèse d'un produit dont la rentabilité n'est pas assurée.

1.7 - Les fluoroquinolones

Les fluoroquinolones constituent en réalité les quinolones de deuxième génération. Les quinolones de première génération, dont le chef de file est l'acide nalidixique, ne sont aujourd'hui que peu utilisées car leur spectre d'action est très étroit.

Les quinolones furent l'objet d'une découverte fortuite en 1962. A cette époque, la chloroquine était déjà sur le marché et, sous l'appellation de NIVAQUINE®, était utilisée comme anti-paludéen. L'une des étapes de purification de la chloroquine produisait un dérivé particulier, la 7-chloroquinoline, qui présentait des propriétés bactéricides. Une très légère modification de sa structure chimique aboutit à la synthèse de l'acide nalidixique.

Les propriétés bactéricides de l'acide nalidixique dirigées contre les bactéries à Gram négatif déterminèrent le choix du nom de commercialisation : le NEGRAM®, en 1967, par les laboratoires Sanofi-Winthrop. Il est, aujourd'hui encore, indiqué pour les infections urinaires basses à germes sensibles.

Des dérivés de l'acide nalidixique furent ensuite synthétisés : il s'agit de l'acide oxolinique (UROTRATE®, AMM de 1974 par les laboratoires Parke-Davis) et la cinoxacine, qui n'est plus sur le marché.

Les fluoroquinolones ne sont apparues qu'au début des années 80. Par la simple addition d'un atome de fluor sur la structure de base des quinolones de première génération, on créa ainsi une nouvelle classe d'antibiotiques dont le spectre d'activité était beaucoup plus large et la diffusion tissulaire bien meilleure. L'ofloxacin est commercialisée depuis 1986 sous l'appellation d'OFLOCET® par les laboratoires Diamant et la ciprofloxacine depuis 1987, sous le nom de CIFLOX® par les laboratoires Bayer.

Elles sont indiquées non seulement pour les infections urinaires basses comme les quinolones de première génération mais également pour les infections urinaires compliquées ou récidivantes et d'autres pathologies d'origine bactérienne et de localisations diverses (osseuses, cutanées, ...).

La dernière fluoroquinolone synthétisée est la trovafloxacin, dont nous avons déjà évoqué les conditions de mise sur le marché et de retrait rapide dans l'Union Européenne.

Aucun générique de fluoroquinolone n'est encore apparu ; la classe d'antibiotique étant particulièrement récente, ceci est vraisemblablement dû à la protection encore effective par les brevets ou les certificats complémentaires de protection.

D'après ce que nous avons vu de l'évolution des antibiotiques et de leur présence sur le marché aujourd'hui, nous savons que les bêta-lactamines occupent une position particulière ; examinons donc de plus près à ces antibiotiques et voyons quel peut être aujourd'hui leur intérêt thérapeutique.

2 - L'utilisation actuelle des différentes bêta-lactamines : rappel sur leurs spectres

L'appellation de « bêta-lactamines » fait référence à la structure chimique commune à tous les éléments de cette grande famille, le noyau bêta-lactame ; cependant, depuis les premières pénicillines naturelles jusqu'aux dernières céphalosporines de troisième génération, aux thiénamycines et aux pénèmes, les groupements chimiques greffés au noyau ont été tellement modifiés que les spectres bactériens ont beaucoup évolué. En réalité, la classe des bêta-lactamines est si large que l'on arrive à enrayer la plupart des infections courantes avec au moins l'un des médicaments qu'elle comprend.

2.1 - Les pénicillines

Toutes les pénicillines sont bactéricides : elles se lient aux PLP, les Protéines Liant les Pénicillines (ou PBP, Penicillin Binding Protein) et empêchent l'incorporation de l'acide N-acétylmuramique dans le peptidoglycane. Ce faisant, elles inhibent la synthèse du peptidoglycane de la paroi bactérienne.

Selon la PLP sur laquelle elles se fixent, elles peuvent entraîner une lyse précoce (ex : pénicilline G) ou tardive (ex : céphalosporine) de la bactérie. Les PLP qui permettent l'activité des pénicillines sont également source de résistances par modification de la structure et diminution consécutive de l'affinité de l'antibiotique pour la protéine. (3, 35, 36, 38)

2.1.a - Les pénicillines naturelles : G et V

Les boîtes de Pétri d'Alexander Fleming avaient été colonisées en 1929 par *Penicillium notatum*. Les pénicillines G et V sont encore aujourd'hui issues de voies naturelles : mais c'est *Penicillium chrysogenum* qui est aujourd'hui utilisé dans l'industrie pharmaceutique car il permet d'obtenir un rendement meilleur que la souche de champignon originale.

Selon le précurseur que l'on ajoute au milieu de culture, nous obtenons l'une ou l'autre des pénicillines. L'incorporation d'acide phénylacétique permet de produire la pénicilline G et celle d'acide phénoxyacétique de la pénicilline V.

L'avantage de la pénicilline V par rapport à la pénicilline G réside dans la possibilité de l'utilisation de la voie orale. L'instabilité de la seconde en milieu acide n'autorise qu'une administration parentérale. La pénicilline V présente, en revanche, une activité moindre que sa consœur sur les bactéries à Gram négatif, notamment les *Neisseriaes* et certaines anaérobies.

Ces deux antibiotiques sont utilisés en thérapeutique sous forme de sels, ceci afin d'augmenter leur stabilité. Leur posologie s'exprime encore aujourd'hui en million d'unité, ce qui reste exceptionnel dans le milieu des antibiotiques. La pénicilline G est très active contre les cocci à Gram positif, tels que les Streptocoques A,B,C et G. Elle est également active contre quelques cocci à Gram négatif, peu nombreux, et d'autres bactéries comme *Treponema pallidum*, *Clostridium* (sauf *difficile*), *Fusobacterium*, *Leptospira* et *Borrelia*.

Leur activité contre les Staphylocoques fut de très courte durée. Ces bactéries produisirent très rapidement des pénicillinases neutralisant les antibiotiques. Aujourd'hui, la résistance des Staphylocoques aux pénicillines naturelles est considérée comme totale en pratique clinique.

2.1.b - Les pénicillines hémisynthétiques

A partir des pénicillines naturelles, l'industrie pharmaceutique a extrait un noyau chimique, le 6-APA (acide 6-aminopénicillanique), auquel ont pu être greffés toutes sortes de substitués modifiant l'activité des pénicillines G et V. Les nouvelles molécules synthétisées par cette voie sont connues sous le nom de pénicillines hémisynthétiques. Quatre classes se dénotent, présentant des structures chimiques et des activités diverses.

La pénicilline M

Le chef de file de cette classe d'antibiotique est la méticilline. Bien qu'elle ait été retirée du marché, elle sert encore de référence pour tester la sensibilité des Staphylocoques. Les pénicillines M ont un spectre étroit, essentiellement axe sur les Staphylocoques et le Streptocoque A, cependant cette bactérie est de plus en plus fréquemment résistante aux pénicillines M. La cloxacilline, la dicloxacilline et l'oxacilline sont les trois représentants de cette classe dont l'utilisation est de moins en moins justifiée.

La pénicilline A

L'addition d'un groupement amine permet d'augmenter considérablement l'activité contre les bactéries à Gram négatif par rapport à celle des pénicillines d'extraction. En effet, ce substitut chimique permet à l'antibiotique de traverser la paroi desdites bactéries. Les pénicillines A possèdent donc un spectre incluant celui de la pénicilline G et élargi aux bactéries à Gram négatif, à *Pasteurella* par exemple, à *Listeria monocytogenes*, aux souches d'*Haemophilus influenzae* non producteurs de bêta-lactamases et à quelques entérobactéries peu productrices de bêta-lactamases. Les spirochètes sont également sensibles.

Leur spectre d'activité, déjà très vaste, s'élargit encore lorsqu'elles sont associées aux inhibiteurs des bêta-lactamases, tels que l'acide clavulanique, le sulbactam ou le tazobactam. L'AUGMENTIN® par exemple, contenant l'association amoxicilline / acide clavulanique, possède de très larges indications, des infections ORL aux infections gynécologiques ou urinaires. Il ne connaît aujourd'hui que peu de résistance bactérienne en milieu communautaire.

Les uréido et carboxypénicillines

Les carboxypénicillines, comme leur nom l'indique, sont obtenues par addition d'un groupement carboxylique sur la chaîne latérale. Leur spectre est assez semblable à celui des aminopénicillines, avec une activité légèrement moindre contre les bactéries à Gram positif. Leur intérêt réside essentiellement dans leur activité contre *Pseudomonas aeruginosa*, activité cependant inconstante. La ticarcilline et la carbécilline sont les deux représentants de cette classe.

Les uréidopénicillines, quant à elles, portent en leur chaîne latérale un groupement cyclique comportant deux azotes, sous forme d'imidazole ou de pipérazine. Elles présentent, comme les carboxypénicillines, une activité anti-pseudomonas inconstante ; en revanche, la sensibilité des bactéries à

Gram positif est un peu supérieure avec ces antibiotiques qu'avec les carboxypénicillines. L'azlocilline, la mezlocilline et la pipéracilline sont peu utilisées en pratique courante.

Parmi les pénicillines, celles dont le spectre d'activité est le plus intéressant sont donc les aminopénicillines, surtout lorsqu'elles sont associées aux inhibiteurs de bêta-lactamases. Les pénicillines naturelles sont encore utilisées car leur activité bactéricide contre les germes sensibles est toujours excellente. Mais les résistances sont nombreuses...

2.2 - Les céphalosporines

Les céphalosporines sont obtenues de la même manière que les pénicillines hémissynthétiques : le noyau chimique, le 7-ACA (acide 7-aminocéphalosporanique) est issu d'un champignon, *Cephalosporium acremonium*. Les chaînes latérales variables permettent ensuite d'offrir aux molécules des trois générations des spectres antibactériens et des pharmacologies différents. Les céphalosporines sont communément appelées C1G, C2G ou C3G selon leur génération.

Le spectre d'activité des céphalosporines de première génération est assez étroit. Il comprend les Staphylocoques sensibles à la méticilline et les Streptocoques A, C, G, *viridans*, ainsi que quelques bactéries à Gram négatif telles que *E.coli*, *Klebsiella* et *Proteus mirabilis*. Les C1G présentent une bonne diffusion tissulaire, mais leur spectre est trop étroit pour que leur utilisation soit souvent justifiée. Elles peuvent être employées dans les infections ORL par exemple mais le coût du traitement est plus élevé avec ces antibiotiques qu'avec les pénicillines A dont le spectre est finalement plus large.

Les C2G ont un spectre d'activité semblable à celui des pénicillines A, comportant également les streptocoques A, B, C et G et les Staphylocoques sensibles à la méticilline, mais également *Proteus vulgaris* et *mirabilis*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria gonorrhoe* et *meningitidis* ou encore *Fusobacterium*. Là encore, elles ne constituent pas un traitement de première intention en raison du rapport coût bénéfice thérapeutique inférieur à celui des pénicillines de spectre voisin.

Les C3G, quant à elles, sont plus actives que leurs consœurs contre les bactéries à Gram négatif. En revanche, les bactéries à Gram positif sont moins sensibles aux C3G qu'aux C1G. Les C3G sont souvent utilisées en pratique clinique par voie parentérale pour le traitement des infections dues à des germes à Gram négatif en milieu hospitalier, souvent en association avec l'amikacine (AMIKLIN®), un aminoside avec lequel un effet

synergique se manifeste. Les C3G par voie orale peuvent par la suite prendre le relais des traitements parentéraux en ambulatoire. (3, 17, 35, 38)

2.3 - Les carbapénèmes : thiénamycines

La classe des carbapénèmes ne comprend que deux molécules : l'imipénème et le méropénème. Seul l'imipénème est actuellement commercialisé en France. La thiénamycine, son précurseur, est issu d'un champignon, *Streptomyces catleya*. Un groupement N-formimidoyl permet de stabiliser chimiquement la thiénamycine.

Cependant, l'imipenem ainsi obtenu subit une importante dégradation au niveau rénal par les déhydropeptidases locales. De plus, les métabolites produits sont néphrotoxiques. Dans la spécialité TIENAM®, il est donc associé à la cilastatine, une molécule inhibitrice des déhydropeptidases. En revanche, l'imipenem présente l'avantage de ne pas être sensible à l'hydrolyse par les bêta-lactamases.

Il exerce un effet bactéricide après s'être lié aux PLP, tout comme les pénicillines. Son spectre d'activité est extrêmement large : il inclut les cocci à Gram positif (excepté le Staphylocoque méti-R) et à Gram négatif, les bacilles à Gram positif et négatif (sauf *Burkholderia cepacia* et *Stenotrophomonas maltophilia*) et de nombreux anaérobies. L'excellent potentiel antibactérien de l'imipenem fait de cette molécule un antibiotique de dernière intention, réservé aux infections sévères hospitalières résistantes aux traitements usuels. (3, 6, 17)

2.4 - Les monobactames

Le seul et unique représentant des monobactames est l'aztréonam, commercialisé sous le nom de AZACTAM®. Sa structure chimique particulière diffère de celle de toutes les bêta-lactamines. En effet, le cycle bêta-lactame est isolé, contrairement aux autres bêta-lactamines dans lesquelles il jouxte un cycle oxygéné, azoté ou soufré.

Il est relativement stable vis-à-vis des bêta-lactamases, cependant son spectre d'activité est considérablement plus étroit que celui de l'imipenem et que la plupart des autres bêta-lactamines ; il ne comprend en effet que les bactéries à Gram négatif aérobies. *Pseudomonas aeruginosa* est souvent résistant. De plus, il n'est pas absorbé per os et doit donc être administré par voie IM ou IV. Il est donc réservé en pratique clinique aux infections

hospitalières dues à des bactéries à Gram négatif résistantes aux autres traitements. (17, 35, 38)

3 - La place des bêta-lactamines sur le marché des génériques

Le Tableau VII p.82-83 présente une vue d'ensemble des principales classes d'antibiotiques utilisées aujourd'hui en terme d'intérêt thérapeutique et économique (17, 38).

Les bêta-lactamines occupent aujourd'hui une place privilégiée dans l'éventail des antibiotiques. C'est dans cette famille que l'on trouve le plus de génériques ; si l'on observe un engouement particulier pour cette classe d'antibiotiques, c'est pour plusieurs raisons :

- Les bêta-lactamines furent parmi les premières à être distribuées à grande échelle et leurs pharmacologies, indications et contre-indications sont aujourd'hui bien connues ;
- Leur spectre d'action est très large et permet de traiter un grand nombre d'infections ;
- Elles constituent un antibiotique de choix lorsque l'on considère l'aspect économique du traitement.

	Distribution tissulaire	Spectre bactérien	Activité sur les bactéries
Pénicillines	Bronches, sinus, liquide amniotique, salive, humeur aqueuse, LCR, séreuses, oreille moyenne	péni G et V : surtout Gram positif péni A : Gram positif et Gram négatif	Bactéricide
Céphalosporines	Utérus, vésicule biliaire, tissus abdominaux et pelviens, plèvre, bronches, prostate, ostéo-articulaires, cutanés ; pénétration du LCR uniquement pour les C3G	C1G : Gram positif et négatif C2G : Gram positif et négatif, anaérobies C3G : Gram négatif polyrésistants	bactéricide
Tétracyclines	Bronches, peau, prostate, bile, vésicule biliaire, foie, ganglions, appareil génital féminin, amygdales, muscles, reins, urines	Gram positif et négatif	Bactériostatique
Macrolides	Reins, prostate, tissu pulmonaire, glandes salivaires, amygdales	Surtout Gram positif	Bactériostatique
Fluoroquinolones	Reins, prostate, bile, amygdales, liquide interstitiel, os, tissus de la sphère gynécologique, bronches	Surtout Gram négatif	bactéricide

	Coût du traitement journalier pour un dosage adulte minimal	Dates d'apparition des principales DCI	Utilisations les plus courantes en pratique clinique
Pénicillines	CLAMOXYL® 500 mg (amoxicilline) = 3.85 F	Péni G : 1950-55 Péni V : 1970-75 Péni M et A : 1960-90	Infections ORL, rénales, urogénitales, digestives, biliaires, méningées
Céphalosporines	ALFATIL® LP 500 mg (céfaclor) = 20.07 F CEFAPEROS® 500 mg (céfatrizine) = 15.4 F ZINNAT® 250 mg (céfuroxime) = 17.18 Fr	C1G : 1965-85 C2G : 1975-85 C3G : 1980-95	C1G et C2G: prophylaxie chirurgicale C3G : méningites, infections à bacilles à Gram négatif acquises à l'hôpital
Tétracyclines	TOLEXINE® 50 mg (doxycycline) = 1.48 F	1950-75 puis 90-95	Acné, certaines infections génitales, maladie de Lyme
Macrolides	JOSACINE® 500 mg (josamycine) = 8.72 F RULID® 150 mg (roxithro-mycine) = 17.12 F	1965-95	Infections ORL, stomatologiques
Fluoroquinolones	OFLOCET® 200 mg (ofloxacin) = 29.28 F CIFLOX® 500 mg (cipro-floxacin) = 31.52 F	1980-90	Infections urinaires basses et hautes, pour certaines molécules infections ostéo-articulaires et pulmonaires

Tableau VII – Caractéristiques des principaux antibiotiques.

Observons la place des différents antibiotiques sur le marché des génériques en se basant sur les données des dernières listes du *Journal Officiel* :

Classe thérapeutique	Liste du 7 juillet 1998		Liste du 12 juin 1999	
	Nombre de spécialités	Nombre de conditionnements	Nombre de spécialités	Nombre de conditionnements
Amoxicilline	12	70	14	78
Ampicilline	2	2	2	2
Cefadroxil	2	8	3	12
Cefalexine	3	14	4	16
Cefradine	6	11	6	11
Doxycycline	5	6	6	9
Erythromycine éthylsuccinate	5	11	5	11
Erythromycine propionate	2	2	2	2
Minocycline	8	15	11	18
Triméthoprim+ Sulfaméthoxazole	3	5	3	5
Tétracycline	2	2	2	2
TOTAL	50	146	58	166

Tableau VIII – Les génériques des antibiotiques en 1998 et 1999.

Toutes les classes d'antibiotiques ne sont pas touchées par l'élan qui pousse les industriels à la production massive de génériques. Nous retrouvons ici les béta-lactamines, représentées par les pénicillines A et les céphalosporines de première génération, les cyclines, dont la tétracycline, la doxycycline et la minocycline, les macrolides, avec les deux sels de l'érythromycine et enfin l'association triméthoprim/sulfaméthoxazole. Ainsi, les aminosides, les fluoroquinolones et les sulfamides non associés ne sont pas présents dans les listes de génériques du *Journal Officiel de la République Française*. (11, 24, 25)

Les bêta-lactamines arrivent en tête dans la dure course aux génériques : les seules pénicillines A et céphalosporines représentent 50% du nombre de spécialités antibiotiques et plus de 70% du nombre total de conditionnements pour les deux listes en question ! Les graphiques ci-après illustrent de manière frappante l'importance des bêta-lactamines par rapport aux autres classes d'antibiotiques commercialisés en ville :

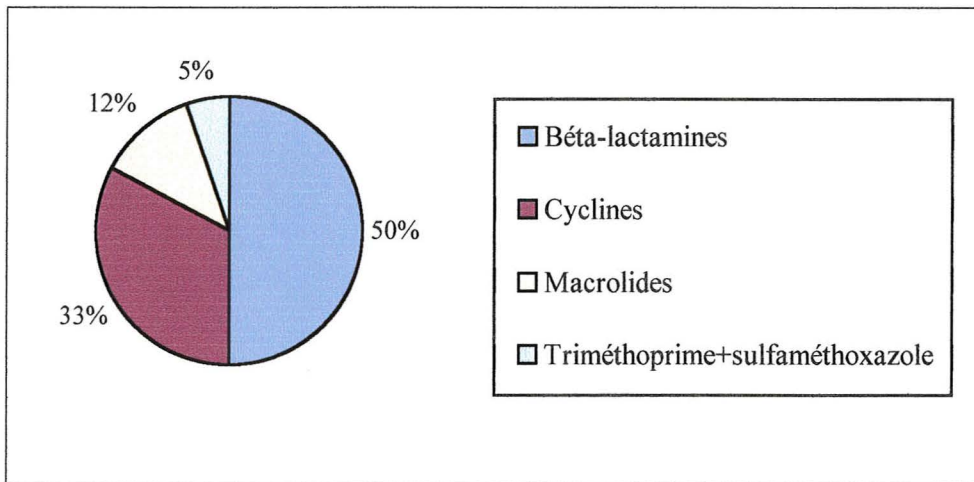


Figure 8 – Répartition des spécialités des principales classes d'antibiotiques (en pourcentage du nombre total de spécialités de ces classes).

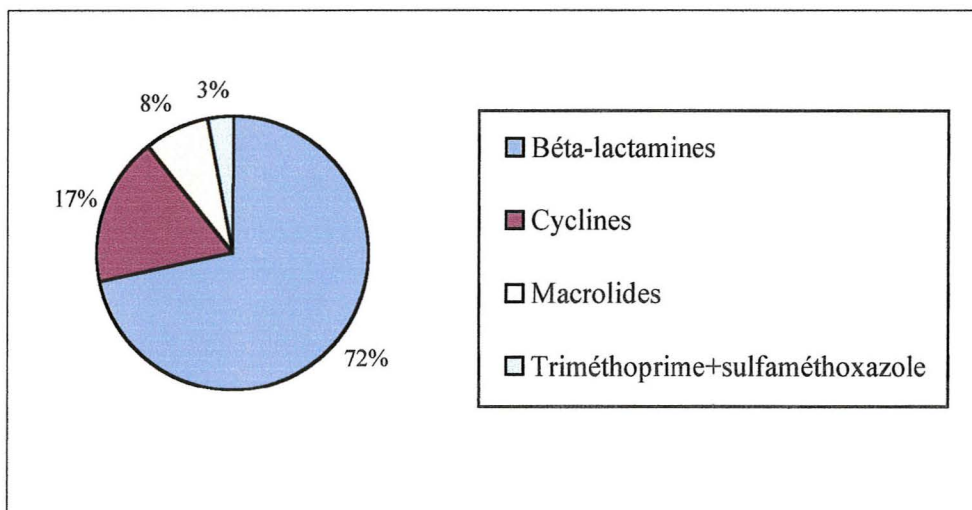


Figure 9 – Répartition des conditionnements des principales classes d'antibiotiques (en pourcentage du nombre total de conditionnements de ces classes).

4 - L'amoxicilline : une bêta-lactamine particulière

Parmi les bêta-lactamines, l'amoxicilline est actuellement la molécule faisant l'objet du plus grand nombre de génériques. Nous avons pu apprécier ses qualités en matière de potentiel anti-infectieux (cf partie III section 3), qualités qui expliquent son intérêt en temps que molécule «g n ricable».

Observons à présent, grâce à la Figure 10 p.86, comment les génériques de l'amoxicilline ont su, en l'espace de quelques années, arriver en masse sur le marché :

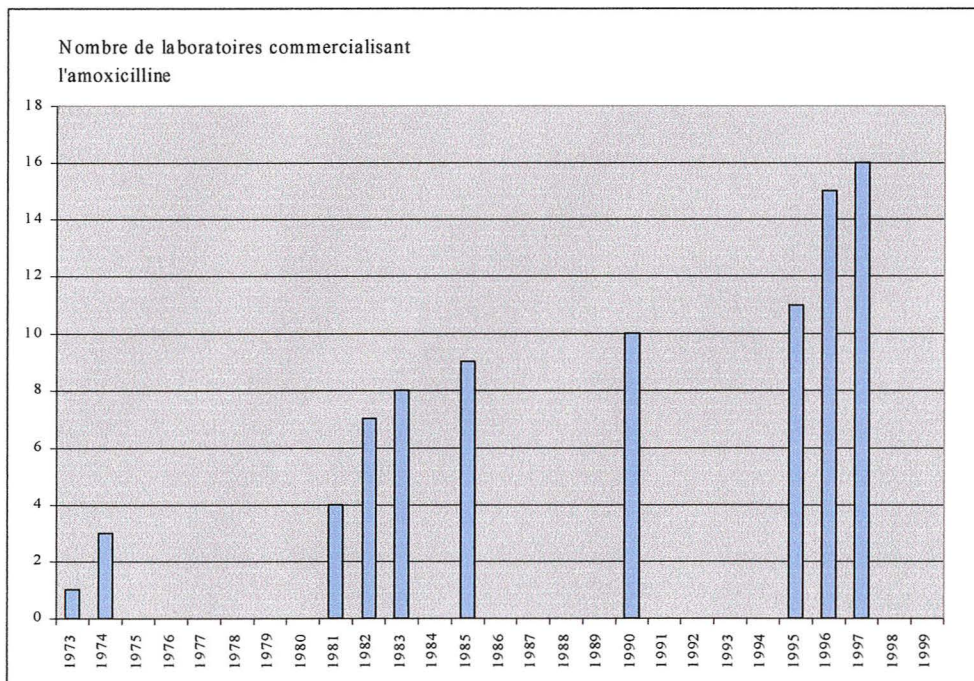


Figure 10 – Dates d'apparition des génériques de l'amoxicilline : cumul des nouveaux laboratoires commercialisant la molécule

Les premières spécialités contenant de l'amoxicilline sont donc arrivées sur le marché au début des années 70 et les dernières n'ont que très récemment obtenu leur AMM. Certains laboratoires, tels que Biogaran, ne commercialisent que des médicaments génériques. D'autres ont crée des succursales concurrençant leurs propres produits afin de conserver leur emprise sur le marché pour certaines molécules à grande distribution. C'est le cas par exemple des laboratoires Rhône-Poulenc, dont la section RPG (Rhône-Poulenc Génériques) ne produit que des médicaments génériques. L'amoxicilline a pour tous ces laboratoires une importance considérable.

Aujourd'hui, elle est pour les laboratoires Biogaran, pour ne citer qu'eux, la molécule qui rencontre le plus franc succès :

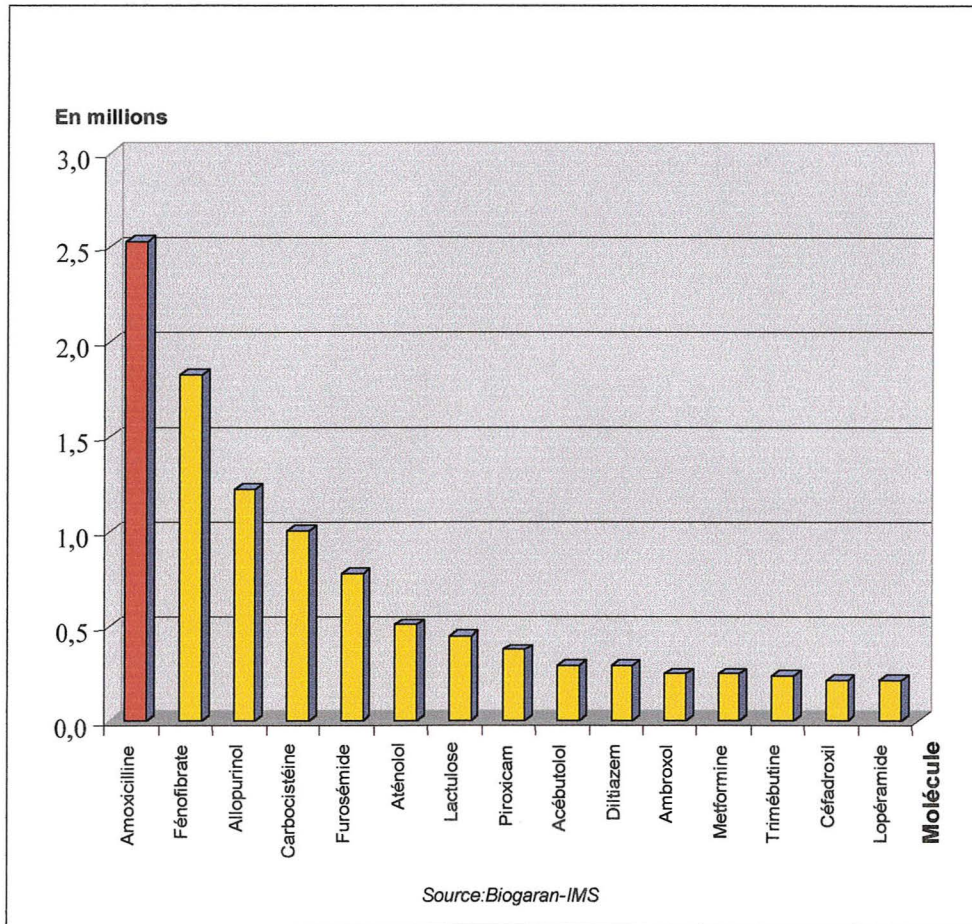


Figure 11 – Nombre d'unités de génériques vendues en 12 mois ; laboratoires Biogaran.

Aujourd'hui, l'amoxicilline est commercialisée par seize laboratoires dont deux producteurs de spécialités de référence. Cet antibiotique présente, certes, un large spectre antibactérien et nous pouvons aisément concevoir qu'il intéresse pour cette raison de nombreux laboratoires pharmaceutiques. Cependant, s'il est encore très utile en milieu communautaire, il n'exerce déjà plus une activité optimale à l'hôpital et l'emploi de l'association amoxicilline/acide clavulanique devient de plus en plus fréquemment nécessaire face aux résistances bactériennes. Or, il n'existe que deux spécialités comportant cette association.

L'investissement des laboratoires pharmaceutiques producteurs de génériques est dans le domaine de l'antibiothérapie un pari risqué. En effet, la possibilité pour les praticiens de se procurer un antibiotique d'excellente qualité, à large spectre et pour un moindre coût, tel que l'amoxicilline, est

une occasion inespérée de fournir un service qui satisfera à la fois le patient et les organismes de santé. Mais pour combien de temps ? Combien d'années s'écouleront encore jusqu'à ce que le spectre de l'amoxicilline ne soit réduit de trop ? La durée de vie de l'amoxicilline sera-t-elle suffisamment longue pour que les laboratoires perçoivent le retour de leur investissement et que la protection de la santé publique soit assurée ? Les antibiotiques sont précieux et leur usage doit demeurer raisonnable.

Thèse soutenue par : Raphaëlle LAURENS

Titre : Le parcours d'un antibiotique à l'aube de l'an 2000 : réglementation et distribution d'une spécialité et de ses génériques.

Conclusion

Le parcours d'un antibiotique dans l'Union Européenne, de sa naissance à celle de ses génériques, est long et difficile.

Lorsqu'un laboratoire pharmaceutique décide de mettre sur le marché un nouvel antibiotique, il consacre de nombreuses années et un large investissement financier aux étapes de recherche, de développement et de probation que cela implique. En effet, nous avons vu que pour parvenir entre les mains des patients, l'antibiotique devait répondre à des critères bien définis de qualité, d'efficacité et de sécurité, garantis par des études contrôlées sur les bactéries, les animaux et les hommes. Ces études s'étendent en général sur une décennie.

Pendant des années, en Europe, les laboratoires pharmaceutiques des différents pays ont recherché de nouvelles molécules anti-infectieuses permettant de lutter contre des bactéries récemment découvertes ou mutantes, devenues résistantes aux antibiotiques existants. Les médicaments ainsi synthétisés étaient commercialisés dans le pays producteur.

Puis au fur et à mesure de la construction européenne, le désir d'engager des démarches d'unification et de réglementation commune s'est manifesté, entre autres dans le domaine de la santé. Nous avons décrit la procédure de reconnaissance mutuelle, premier effort entrepris dans ce sens. Grâce, à elle, un laboratoire qui a obtenu une AMM (Autorisation de Mise sur le Marché), pour un antibiotique ou tout autre médicament, dans un pays de l'Union, peut se voir octroyer une AMM dans un autre pays européen. Il suffit pour cela que les autorités administratives locales n'y voient aucune objection.

Cette procédure n'a pas été accueillie avec un grand enthousiasme par les pays de l'Union Européenne dont les dispositions législatives étaient les plus restrictives. Il craignent, sans doute à juste titre, une dérive de ce type de démarche vers un contournement légal des difficultés administratives nationales. En effet, les laboratoires peuvent demander en premier lieu l'AMM dans un pays dont les autorités sont plus laxistes que le leur, puis obtenir la reconnaissance dans leur propre nation.

C'est pourquoi la procédure centralisée a été mise en place : comme nous l'avons vu, le laboratoire qui demande une AMM de cette manière peut l'obtenir simultanément dans tous les pays de l'Union. L'Agence Européenne pour l'Evaluation du Médicament (European Agency for the Evaluation of Medicinal Products, l'EMA), chargée de l'examen des dossiers d'AMM, est composée de membres provenant de tous les pays de l'Union et ce au bénéfice d'une plus grande équité et d'un meilleur contrôle des médicaments sur le plan européen. Les centres européens de pharmacovigilance, notamment, permettent de repérer rapidement les effets indésirables d'une molécule et à prendre les mesures qui s'imposent ; nous avons cité l'exemple de la trovafloxacin, dont la phase IV de la vie a de cette manière été brusquement écourtée par l'apparition d'une toxicité hépatique grave qui a coûté la vie à quelques patients.

Quelque soit la procédure employée pour obtenir l'AMM, nous avons pu apprécier à quel point le parcours de l'antibiotique, de sa naissance à sa mise sur le marché, était long et coûteux.

Or, depuis ces dernières années, le désir des Etats-membres de maîtriser les dépenses de santé a imposé aux laboratoires une nouvelle contrainte : celle de la réduction maximale des coûts. D'autre part, la concurrence importante entre laboratoires pharmaceutiques les conduit à rechercher des parts de marché pour des médicaments à grande distribution, antibiotiques ou autres. C'est ainsi que les génériques ont commencé à se développer. La production de copies de médicaments déjà commercialisés représente pour eux une diminution drastique des coûts, en comparaison de l'investissement financier nécessaire à la recherche et au développement d'une nouvelle molécule. Elle constitue également un moyen pour les organismes de Sécurité Sociale de diminuer les dépenses de remboursement.

Ainsi, les laboratoires sont autorisés à présenter des dossiers allégés de demande d'AMM, dossiers qui, comme nous l'avons décrit, se contentent d'attester par des études de bioéquivalence de l'identité du générique avec le produit de référence. Le prix du nouveau médicament doit être au moins de 30% inférieur à celui de la spécialité copiée.

Aujourd'hui, en France, le gouvernement montre son désir de faire du générique un outil essentiel à la réalisation de ses objectifs économiques. La Loi de Financement de la Sécurité Sociale pour 1999 accorde au pharmacien le droit de substitution et lui impose de l'utiliser dans un minimum de 35 % des cas où la possibilité se présente. Elle règlemente également le choix du générique, dont le montant ne doit pas dépasser de plus de cinquante centimes celui de la spécialité prescrite.

De nombreuses classes thérapeutiques sont touchées par l'expansion florissante des génériques. Entre autres, celle des anti-infectieux. Nous nous sommes penchés sur la question de l'antibiotique dans la politique du générique pour son aspect particulièrement délicat ; ces médicaments doivent en effet évoluer en même temps que les bactéries contre lesquelles ils luttent. Ainsi, le choix de la molécule à générer par les laboratoires pharmaceutiques doit se baser sur des données scientifiques rigoureuses établissant le large potentiel thérapeutique de l'antibiotique et la manière de contourner les résistances. C'est en ce sens que les bêta-lactamines et en particulier l'amoxicilline ont su montrer leur intérêt. Cette classe d'anti-infectieux représente à elle seule plus de 70% du nombre de conditionnements de génériques d'antibiotiques en 1999 et l'amoxicilline est aujourd'hui commercialisée par seize laboratoires pharmaceutiques.

Nous avons vu qu'elles présentent un large spectre anti-bactérien, que leurs effets indésirables sont bien connus puisque la famille des bêta-lactamines est ancienne, que leur rapport bénéfice/risque est supérieur à celui de bien d'autres classes d'antibiotiques et que le coût de leur production est relativement faible. Ainsi, si l'amoxicilline connaît aujourd'hui un franc succès dans le marché des génériques, c'est qu'elle réunit toutes les conditions pour constituer un générique rentable pour les laboratoires.

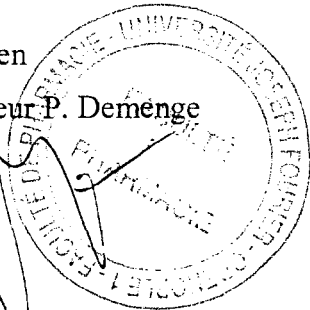
Cependant, si les génériques constituent un moyen de réduire les dépenses de santé, ils représentent une part importante des investissements pour les laboratoires pharmaceutiques, part qui ne profite pas à la recherche scientifique. Pourra-t-on persister longtemps dans cette politique d'intérêt à court terme? Ne risque-t-on pas de perdre un temps précieux en « clonant » sans limite des antibiotiques alors que les bactéries continuent d'évoluer? On peut se demander si, dans un objectif de protection de la santé publique, il ne serait pas raisonnable de cerner la production massive de génériques en ne laissant commercialiser que quelques copies par spécialité de référence. Cela irait dans le sens d'une meilleure gestion des dépenses en matière de santé publique.

Vu et permis d'imprimer,

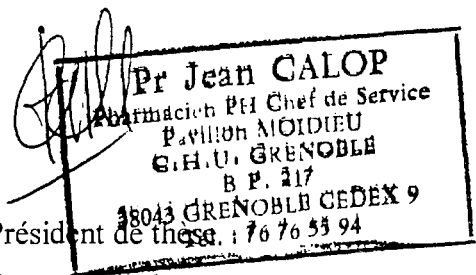
Grenoble, le

Le Doyen

Professeur P. Demenge



Le Président de thèse
Professeur J. Calop



Annexe 1 : Article R.5143-9 du Code de la Santé Publique

« Le Directeur général de l'Agence du Médicament peut exonérer des études de biodisponibilité chez l'homme visant à démontrer sa bioéquivalence avec une spécialité de référence, une spécialité dont il est prouvé qu'elle satisfait à l'un ou l'autre des critères suivants.

Soit son dossier est une simple duplication du dossier d'autorisation de mise sur le marché de la spécialité de référence, et l'établissement pharmaceutique de fabrication, les procédés de fabrication et l'origine du principe actif sont les mêmes que ceux de la spécialité de référence ;

Soit sa biodisponibilité, compte tenu de sa forme pharmaceutique et de son mode d'administration, n'est pas susceptible de différer de celle de la spécialité de référence, soit son principe actif, au regard notamment de sa toxicité ou d'exigences spécifiques de concentrations plasmatiques, n'est pas susceptible d'entraîner des différences significatives en terme d'efficacité thérapeutique ou d'effets indésirables ; dans ces cas, la composition qualitative et quantitative des composants, les contrôles des matières premières, le mode de préparation de la forme pharmaceutique que, les contrôles du produit fini et, en particulier pour les formes orales solides, les essais comparatifs de dissolution *in vitro*, figurant dans la documentation pharmaceutique du dossier de demande d'autorisation de mise sur le marché, doivent mettre en évidence que le principe actif de la spécialité considérée sera délivré dans l'organisme, à partir de la forme pharmaceutique concernée, de la même manière qu'il l'est à partir de la forme pharmaceutique de la spécialité de référence. »

**Annexe 2 : Journal Officiel de la
République Française, 14 mars
1997**

budget primitif de l'Institut national de jeunes sourds de Paris fixant les prévisions de recettes et de dépenses à 53 883 411 F pour 1997 est approuvé.

Arrêté du 6 mars 1997 fixant le délai prévu à l'article L. 162-12-16 du code de la sécurité sociale

NOR: TASS9720731A

Le ministre du travail et des affaires sociales,

Vu les articles L. 162-12-16 et L. 315-3 du code de la sécurité sociale,

Arrête :

Art. 1^{er}. - Le délai prévu à l'article L. 162-12-16 du code de la sécurité sociale est fixé à deux mois à compter de la date de réception de la saisine effectuée par lettre recommandée avec demande d'avis de réception du comité médical paritaire local par le service du contrôle médical ou à compter de la date du récépissé délivré par le secrétariat du comité médical paritaire local lors du dépôt du dossier par le service du contrôle médical.

Art. 2. - Les dossiers dont le comité médical paritaire local se trouve saisi à la date de publication du présent arrêté sont transmis au comité médical régional, mentionné à l'article L. 315-3 du code de la sécurité sociale, s'ils n'ont pas fait l'objet d'un avis dans les deux mois qui suivent la parution dudit arrêté.

Art. 3. - Le directeur de la sécurité sociale au ministère du travail et des affaires sociales est chargé de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française

Fait à Paris, le 6 mars 1997.

Pour le ministre et par délégation :

Le directeur de la sécurité sociale,
R. BRIET

Arrêté du 11 mars 1997 modifiant l'arrêté du 31 juillet 1991 fixant l'échelonnement indiciaire du corps des ingénieurs d'études sanitaires

NOR: TASG9710203A

Le ministre du travail et des affaires sociales, le ministre de la fonction publique, de la réforme de l'Etat et de la décentralisation et le ministre délégué au budget, porte-parole du Gouvernement,

Vu le décret n° 48-1108 du 10 juillet 1948 portant classement hiérarchique des grades et emplois des personnels civils et militaires de l'Etat relevant du régime général des retraites, ensemble les textes qui l'ont modifié ;

Vu le décret n° 90-975 du 30 octobre 1990 portant statut particulier du corps des ingénieurs d'études sanitaires, modifié notamment par le décret n° 97-220 du 11 mars 1997 ;

Vu l'arrêté du 31 juillet 1991 modifié fixant l'échelonnement indiciaire du corps des ingénieurs d'études sanitaires,

Arrêtent :

Art. 1^{er}. - La partie du tableau figurant à l'article 1^{er} de l'arrêté du 31 juillet 1991 susvisé relative au grade d'ingénieur d'études principal est remplacée par le tableau suivant :

GRADES ET ÉCHELONS	INDICES BRUTS
<i>Ingénieur d'études principal</i>	
8 ^e échelon.....	966
7 ^e échelon.....	916
6 ^e échelon.....	864
5 ^e échelon.....	811
4 ^e échelon.....	759
3 ^e échelon.....	701
2 ^e échelon.....	641
1 ^{er} échelon.....	593

Art. 2. - Le présent arrêté sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 11 mars 1997.

Le ministre du travail et des affaires sociales,
JACQUES BARROT

Le ministre de la fonction publique,
de la réforme de l'Etat et de la décentralisation,

DOMINIQUE PERBEN

Le ministre délégué au budget,
porte-parole du Gouvernement,
ALAIN LAMASSOURE

Arrêté du 13 mars 1997 pris pour l'application de l'article L. 162-17-1 du code de la sécurité sociale et relatif au suffixe de la dénomination de fantaisie des spécialités génériques

NOR: TASP9720675A

Le secrétaire d'Etat à la santé et à la sécurité sociale,

Vu le code de la sécurité sociale, et notamment ses articles L. 162-17 et L. 162-17-1 ;

Vu le code de la santé publique, et notamment ses articles L. 601-6, L. 618 et R. 5000,

Arrête :

Art. 1^{er}. - Le suffixe spécifique mentionné à l'article L. 162-17-1 du code de la sécurité sociale est le suffixe « Gé ».

Art. 2. - Le directeur général de la santé, le directeur de la sécurité sociale et le directeur de l'Agence du médicament sont chargés, chacun en ce qui le concerne, de l'exécution du présent arrêté, qui sera publié au *Journal officiel* de la République française.

Fait à Paris, le 13 mars 1997.

HERVÉ GAYMARD

Décisions du 23 janvier 1997 relatives à des demandes de mise en œuvre d'activités cliniques d'assistance médicale à la procréation définies aux articles L. 184-1, L. 673-5 et L. 712-2 (2^e, B) du code de la santé publique

NOR: TASH9720742S

Par décision du secrétaire d'Etat à la santé et à la sécurité sociale en date du 23 janvier 1997, l'autorisation de pratiquer les activités cliniques d'assistance médicale à la procréation, recueil par ponction d'ovocytes en vue d'une AMP intra-conjugale, transfert d'embryons, est accordée à l'hôpital des Métallurgistes, 9, rue des Bluets, à Paris (11^e).

Les activités énumérées ci-dessus sont placées sous la responsabilité exclusive de Mmes Bulwa et Hatem.

NOR: TASH9720743S

Par décision du secrétaire d'Etat à la santé et à la sécurité sociale en date du 23 janvier 1997, l'autorisation de pratiquer les activités cliniques d'assistance médicale à la procréation, recueil par ponction d'ovocytes en vue d'une AMP intra-conjugale, transfert d'embryons, est accordée à l'hôpital des Diaconesses, 18, rue Sergent-Bauchât, à Paris (12^e).

Les activités énumérées ci-dessous sont placées sous la responsabilité exclusive de M. Larue.

NOR: TASH9720744S

Par décision du secrétaire d'Etat à la santé et à la sécurité sociale en date du 23 janvier 1997, annulant l'arrêté du 6 mai 1996, l'autorisation de pratiquer les activités cliniques d'assistance médicale à la procréation, recueil par ponction d'ovocytes en vue d'une AMP intra-conjugale, transfert d'embryons, est accordée à la clinique Spontini, 68 bis, rue Spontini, à Paris (16^e).

Les activités énumérées ci-dessous sont placées sous la responsabilité exclusive de Mme Menard et de MM. Benhamou et Fauck.

**Annexe 3 : Journal Officiel de la
République Française,
Ministère de l'Emploi et de la
Solidarité, Commission de la
transparence, 9 juin 1998**

MINISTÈRE DE L'EMPLOI ET DE LA SOLIDARITÉ

Arrêté du 19 mai 1998 portant détachement (inspection générale des affaires sociales)

NOR : MESG9810604A

Par arrêté du Premier ministre, de la ministre de l'emploi et de la solidarité et du ministre de l'économie, des finances et de l'industrie en date du 19 mai 1998, M. Moreau (Roland), inspecteur général des affaires sociales, est placé en service détaché auprès de la mairie de Paris en qualité de directeur de la commune de Paris chargé de la direction de l'action sociale, de l'enfance et de la santé pour une période de cinq ans à compter du 13 janvier 1997.

Arrêté du 22 mai 1998 portant nomination d'une déléguée régionale aux droits des femmes

NOR : MESF9821919A

Par arrêté de la ministre de l'emploi et de la solidarité en date du 22 mai 1998, Mme Treguer (Marcelle) est nommée déléguée régionale aux droits des femmes pour la région Alsace à compter du 1^{er} juillet 1998.

Arrêté du 22 mai 1998 portant promotion (inspection du travail)

NOR : MESO9810603A

Par arrêté de la ministre de l'emploi et de la solidarité en date du 22 mai 1998, Mlle Gautier (Muriel), inspecteur du travail, affectée à la direction départementale du travail, de l'emploi et de la formation professionnelle des Bouches-du-Rhône, est promue au grade de directeur adjoint du travail de classe normale à compter du 1^{er} mai 1998.

Arrêté du 5 juin 1998 portant nomination à la Commission de la transparence

NOR : MESS9821979A

Par arrêté de la ministre de l'emploi et de la solidarité et du secrétaire d'Etat à la santé en date du 5 juin 1998 :

M. le professeur Dupuis (Bernard) est nommé président de la commission prévue à l'article R. 163-9 du code de la sécurité sociale ;

M. le professeur Bergmann (Jean-François) est nommé vice-président.

Sont nommés membres de la commission, en qualité :

De médecins proposés par le Conseil national de l'ordre des médecins :

- membre titulaire : M. le docteur Toulouse (Jean) ;
- membre suppléant : M. le docteur Chanu (Bernard) ;

De pharmaciens proposés par le Conseil national de l'ordre des pharmaciens :

- membre titulaire : M. Parrot (Jean) ;
- membre suppléant : M. Blaesi (Christian) ;

De médecins ou pharmaciens proposés respectivement par la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés, la Caisse nationale d'assurance maladie et maternité des travailleurs non salariés des professions non agricoles et la Caisse centrale de mutualité sociale agricole :

- membre titulaire : M. le professeur Allemand (Hubert) ;
- membre suppléant : Mme Ricatte (Michèle) ;
- membre titulaire : Mme le professeur Blum Boisgard (Claudine) ;
- membre suppléant : M. le docteur Vicrey (Claude) ;
- membre titulaire : M. le professeur Choutet (Patrick) ;
- membre suppléant : M. le docteur Crochet (Benoît) ;

De personnalités proposées par les organisations syndicales représentatives des fabricants de produits pharmaceutiques :

- membre titulaire : M. le docteur Amédée-Manesme (Olivier) ;
- membre suppléant : Mme Legrand-Sibenaler (Claire) ;

De personnalités choisies en raison de leur compétence médicale, scientifique ou économique dans le domaine du médicament :

- membre titulaire : M. le professeur Zarifian (Edouard) ;
- membre suppléant : M. le professeur Petit (Michel) ;
- membre titulaire : M. le professeur Castaigne (Alain) ;
- membre suppléant : Mme le professeur Lejeune (Claire) ;
- membre titulaire : M. le docteur Beucler (Alain) ;
- membre suppléant : Mme le docteur Koeger (Anne-Claude) ;
- membre titulaire : M. le docteur Paintaud (Gilles) ;
- membre suppléant : M. le professeur Singlas (Eric) ;
- membre titulaire : M. le docteur Wong (Olivier) ;
- membre suppléant : M. le professeur Faivre (Jean).

Sont désignées pour deux ans en tant qu'experts auxquels la Commission de la transparence peut faire appel les personnalités dont les noms figurent en annexe.

ANNEXE

Experts auprès de la Commission de la transparence

M. le professeur Altman (J.-J.).
M. le docteur Aubier (M.).
M. le professeur Basdevant (A.).
M. le docteur Basset (M.).
M. le professeur Begaud (B.).
M. le professeur Binaghi (M.).
M. le docteur Blery (M.).
M. le docteur Bobrie (G.).
M^{me} le professeur Bousser (M.-G.).
M. le professeur Bouvenot (G.).
M. Breart (G.).
M. le professeur Breau (J.-L.).
M. le professeur Caulin (Ph.).
M. le professeur Chauvin (M.).
M. le professeur Chopin (D.).
M. le professeur Chosidow (O.).
M. le professeur Conseiller (Ch.).
M^{me} Costagliola (D.).
M. le professeur Daniou (J.-M.).
M^{me} le docteur Degos (F.).
M^{me} le professeur Dollfus (S.).

M. le docteur Doumeng (M.).
M. le docteur Druais (P.-L.).
M. le professeur Dupont (Ch.).
M. le professeur Duroux (P.).
M^{me} le docteur Eschwege (E.).
M. le professeur Extra (J.-M.).
M. le professeur Ferreri (M.).
M. le professeur Fiessinger (J.-N.).
M. le professeur Funck Brentano (C.).
M. le docteur Gaudin (M.).
M. le professeur Ginestet (D.).
M. le professeur Hazebroucq (G.).
M. le professeur Herson (S.).
M. le docteur Joly (T.).
M. le professeur Kacet (S.).
M^{me} le professeur Kuttenn (F.).
M. le professeur Lecompte (T.).
M. le professeur Leenhardt (A.).
M^{me} le docteur Legrain (S.).
M. le professeur Lemaire (F.).
M. le professeur Lemerle (J.).

M. Lancry (P.-J.).
M. le professeur Leynadier (F.).
M. le professeur Leverage (R.).
M. le docteur Lièvre (M.).
M. le professeur Marty (M.).
M. le professeur Messing (B.).
M^{me} le professeur Modigliani (E.).
M. le professeur Nicolas (G.).
M. le professeur Piette (F.).
M. le docteur Pouchain (D.).
M. le professeur Poynard (Th.).
M. le professeur Regnier (B.).
M. le professeur Revuz (J.).
M. le professeur Rouveix (B.).
M. le professeur Talbot (J.-N.).
M. le professeur Varet (B.).
M. le docteur Vetel (J.-M.).
M. le professeur Weber (S.).
M. le docteur Weschsler (B.).
M. le professeur Youinou (M.).

**Annexe 4 : Journal Officiel de la
République Française, Article
29, 27 décembre 1998**

II. - Le fonds finance des actions concourant à l'amélioration de la qualité et de la coordination des soins dispensés en ville, par l'octroi d'aides à des professionnels de santé exerçant en ville ou à des regroupements de ces mêmes professionnels, et, le cas échéant, d'aides au développement de nouveaux modes d'exercice et de réseaux de soins liant des professionnels de santé exerçant en ville à des établissements de santé.

III. - Les ressources du fonds sont constituées par une participation des régimes obligatoires d'assurance maladie, dont le montant est fixé chaque année par la loi de financement de la sécurité sociale, et pour 1999 à 500 millions de francs. La répartition entre les différents régimes est effectuée dans les conditions définies à l'article L. 722-4 du code de la sécurité sociale.

IV. - L'attribution de certaines aides peut être déconcentrée, en étant confiée à des caisses locales ou des unions de caisses. Les modalités de déconcentration, de fonctionnement et de gestion du fonds, de participation des représentants des professionnels de santé exerçant en ville ainsi que les aides éligibles à un financement par le fonds sont déterminées par décret en Conseil d'Etat.

Article 26

[Dispositions déclarées non conformes à la Constitution par décision du Conseil constitutionnel n° 98-404 DC du 18 décembre 1998.]

Article 27

[Dispositions déclarées non conformes à la Constitution par décision du Conseil constitutionnel n° 98-404 DC du 18 décembre 1998.]

Article 28

[Dispositions déclarées non conformes à la Constitution par décision du Conseil constitutionnel n° 98-404 DC du 18 décembre 1998.]

II. - Après l'article L. 162-1-8 du code de la sécurité sociale, il est inséré un article L. 162-1-9 ainsi rédigé :

« Art. L. 162-1-9. - Lorsqu'un chirurgien-dentiste ou médecin fait appel à un fournisseur ou à un prestataire de services à l'occasion de la réalisation des actes pris en charge par les organismes d'assurance maladie, il est tenu de fournir au patient un devis préalablement à l'exécution de ces actes puis une facture lorsque ces actes ont été réalisés.

« Un arrêté des ministres chargés de la santé, de la sécurité sociale et de l'économie fixe le contenu des informations devant figurer sur le devis et la facture et, le cas échéant, les modalités particulières d'élaboration de ces pièces et de leur transmission aux patients.

« Les infractions aux dispositions du premier alinéa sont constatées et sanctionnées dans les mêmes conditions que les infractions aux arrêtés pris en application de l'article L. 162-38.

« L'assuré communique à sa caisse, à l'occasion du remboursement, copie de la facture. »

Article 29

I. - Il est inséré, après l'article L. 512-2 du code de la santé publique, un article L. 512-3 ainsi rédigé :

« Art. L. 512-3. - Le pharmacien ne peut délivrer un médicament ou produit autre que celui qui a été prescrit qu'avec l'accord exprès et préalable du prescripteur, sauf en cas d'urgence et dans l'intérêt du patient.

« Toutefois, il peut délivrer par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique à condition que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention expresse portée sur la prescription, et sous réserve, en ce qui concerne les spécialités figurant sur la liste prévue à l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, que cette substitution s'effectue dans les conditions prévues par l'article L. 162-16 de ce code.

« Lorsque le pharmacien délivre par substitution à la spécialité prescrite une spécialité du même groupe générique, il doit inscrire le nom de la spécialité qu'il a délivrée.

« Un décret en Conseil d'Etat précise les conditions d'application du présent article. »

II. - La première phrase du premier alinéa de l'article L. 601-6 du code de la santé publique est remplacée par deux phrases ainsi rédigées :

« Sans préjudice des dispositions des articles L. 611-2 et suivants du code de la propriété intellectuelle, la spécialité générique d'une spécialité de référence est définie comme celle qui a la même composition qualitative et quantitative en principe actif, la même forme pharmaceutique et dont la bioéquivalence avec la spécialité de référence est démontrée par des études de biodisponibilité appropriées. La spécialité de référence et les spécialités qui en sont génériques constituent un groupe générique. »

III. - L'article L. 716-10 du code de la propriété intellectuelle est complété par un alinéa ainsi rédigé :

« L'infraction, dans les conditions prévues au b, n'est pas constituée en cas d'exercice par un pharmacien de la faculté de substitution prévue à l'article L. 512-3 du code de la santé publique. »

IV. - Les deuxième, troisième, quatrième et cinquième alinéas de l'article L. 162-16 du code de la sécurité sociale sont remplacés par trois alinéas ainsi rédigés :

« Lorsque le pharmacien d'officine délivre, en application du deuxième alinéa de l'article L. 512-3 du code de la santé publique, une spécialité figurant sur la liste prévue à l'article L. 162-17 autre que celle qui a été prescrite, cette substitution ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire pour l'assurance maladie supérieure à un montant ou à un pourcentage déterminé par arrêté des ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé et du budget.

« En cas d'inobservation de cette condition, le pharmacien verse à l'organisme de prise en charge, après qu'il a été mis en mesure de présenter ses observations écrites, et si, après réception de celles-ci, l'organisme maintient la demande, une somme correspondant à la dépense supplémentaire mentionnée à l'alinéa précédent, qui ne peut toutefois être inférieure à un montant forfaitaire défini par arrêté des ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé et du budget.

« Pour son recouvrement, ce versement est assimilé à une cotisation de sécurité sociale. »

V. - Les dispositions de l'article L. 365-1 du code de la santé publique sont également applicables aux pharmaciens.

VI. - 1. Le premier alinéa de l'article L. 138-9 du code de la sécurité sociale est complété par une phrase ainsi rédigée :

« Ce plafond est porté à 10,74 % du prix fabricant hors taxes pour les spécialités génériques définies au premier alinéa de l'article L. 601-6 du code de la santé publique. »

2. Le deuxième alinéa de l'article L. 138-9 du code de la sécurité sociale est ainsi rédigé :

« Les infractions aux dispositions prévues au présent article sont passibles des sanctions pénales applicables aux infractions mentionnées à l'article L. 162-38. Les dispositions du titre VI de l'ordonnance n° 86-1243 du 1^{er} décembre 1986 relative à la liberté des prix et de la concurrence sont applicables à ces mêmes infractions. »

Article 30

I. - L'article L. 162-16-1 du code de la sécurité sociale est ainsi rédigé :

« Art. L. 162-16-1. - Le prix de vente au public de chacun des médicaments mentionnés au premier alinéa de l'article L. 162-17 est fixé par convention entre l'entreprise exploitant le médicament et le comité économique du médicament conformément à l'article L. 162-17-4 ou, à défaut, par arrêté des ministres chargés de la sécurité sociale, de la santé et de l'économie, après avis du comité. La fixation de ce prix tient compte principalement de l'amélioration du ser-

**Annexe 5 : Journal Officiel de la
République Française, Liste
des excipients à effet notoire,
12 juin 1999**

ANNEXE II
LISTE DES EXCIPIENTS À EFFET NOTOIRE

SUBSTANCE	NUMÉRO E	SIGNALEMENT		INFORMATION
		Voie	Dose seuil	
Acide borique et sels.		Orale, parentérale	Voie orale : si la dose administrée > 3 mg/kg/jour. Voie parentérale : si la teneur dans le médicament > 100 µg/100 mL.	Contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans.
Acide benzoïque et benzoate.	E 210 à E 213	Topique, parentérale	Pas de dose seuil.	Voie topique : peut causer de faibles irritations de la peau, des yeux et des muqueuses. Voie parentérale : peut augmenter le risque de jaunisse chez le nouveau-né.
Alcool benzylique.		Parentérale	Pas de dose seuil	Contre-indiqué chez les enfants de moins de 3 ans.
Acide sorbique et sels.	E 200 à E 203	Topique	Pas de dose seuil.	Peut provoquer un urticaire de contact.
Amidon de blé.		Systémique	Pas de dose seuil.	Peut provoquer des réactions allergiques chez les personnes allergiques au blé. Peut provoquer des intolérances chez les personnes souffrant de maladies cœliaques.
Aspartam.	E 951	Systémique	Pas de dose seuil.	Source de phénylalanine. Contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie.
Bronopol.		Systémique, topique	Pas de dose seuil pour la voie topique et à partir de 0,05 % dans le produit fini pour la voie systémique.	Source de formaldéhyde. Voie topique : peut provoquer un eczéma de contact. Voie systémique : peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées.
Butylhydroxyanisole.	E 320	Topique	Pas de dose seuil	Risque d'eczéma de contact. Risque d'irritation pour la peau, les yeux et les muqueuses.
Butylhydroxytoluène.	E 321	Topique	Pas de dose seuil.	Risque d'eczéma de contact. Risque d'irritation pour la peau, les yeux et les muqueuses.
Chlorure de benzalkonium.		Toutes les voies	Pas de dose seuil.	Risque d'irritation, d'eczéma de contact et de bronchospasme. Voie ophtalmique : risque d'altération des lentilles de contact.
Composés organomercurels.		Toutes les voies	Pas de dose seuil.	Réaction d'hypersensibilité et eczéma de contact. Voie topique : risque d'irritation de la peau. Voie ophtalmique : risque de coloration du cristallin, kératite en bandes atypiques.
Ethanol.		Systémique	Si quantité éthanol dans dose journalière > 0,05 g.	Si quantité d'éthanol contenue dans la dose maximale journalière est comprise entre 50 mg et 3 g dangereux chez les personnes souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie, de même que chez les femmes enceintes et les enfants de moins de 12 ans. Peut modifier ou augmenter l'effet d'autres médicaments. Si quantité d'éthanol contenue dans la dose maximale journalière dépasse 3 g : ce médicament ne doit pas être pris par les enfants de moins de 12 ans, les femmes enceintes et par les personnes souffrant de maladie du foie, d'alcoolisme, d'épilepsie. Les réactions au volant d'une voiture ou lors de l'utilisation de machines peuvent être diminuées. Peut modifier ou augmenter l'effet d'autres médicaments.
		Topique	Pas de dose seuil.	Les applications fréquentes sur la peau peuvent provoquer des irritations et une sécheresse de la peau.
Formaldéhyde.		Systémique, topique	Pas de dose seuil pour la voie topique et à partir de 0,05 % dans le produit fini pour la voie systémique.	Voie topique : peut provoquer un eczéma de contact. Voie systémique : peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées.

SUBSTANCE	NUMÉRO E	SIGNALEMENT		INFORMATION
		Voie	Dose seuil	
Fructose.		Systémique	Pas de dose seuil.	Contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose. Si la quantité de fructose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour: en tenir compte dans la ration journalière.
Galactose.		Systémique	Pas de dose seuil.	Voie orale: contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie ou de syndrome de malabsorption du glucose/galactose. Voie parentérale: contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie. Si la quantité de galactose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour: en tenir compte dans la ration journalière.
Glucose.		Systémique	Pas de dose seuil.	Voie orale: contre-indiqué chez les personnes souffrant du syndrome de malabsorption glucose/galactose. Si quantité de glucose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour: en tenir compte dans la ration journalière.
Glycérol.		Orale, rectale	Si quantité de glycérol > 1 g/prise ou 3 g/24 heures.	Peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées.
Huile d'arachide.		Toutes les voies	Pas de dose seuil.	Non recommandé chez l'enfant de moins de 3 ans. Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique, urticaire).
Huile de ricin et ses dérivés.		Toutes les voies	Pas de dose seuil.	Non recommandé chez l'enfant de moins de 3 ans. Voie injectable: risque d'hypersensibilité avec hypotension, dyspnée, bouffée de chaleur, trouble de la circulation. Voie orale: troubles digestifs (nausées, vomissements, coliques). Ne pas donner en cas d'occlusion intestinale. Voie topique: risque d'eczéma de contact.
Huile de soja et ses dérivés.		Toutes les voies	Pas de dose seuil.	Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique et urticaire).
Huile de sésame.		Toutes les voies	Pas de dose seuil.	Risque de survenue de réactions d'hypersensibilité (choc anaphylactique et urticaire).
Lactose.		Orale	Pas de dose seuil.	Contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une galactosémie ou de syndrome de malabsorption du glucose/galactose ou d'un déficit en lactase. Si la quantité de lactose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour: en tenir compte dans la ration journalière.
Lanoline.		Topique	Pas de dose seuil.	Peut provoquer un eczéma de contact.
Maltitol (sirop de).		Orale	Pas de dose seuil.	Source de sorbitol qui est métabolisé en fructose. Contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose. Voie orale: si > 1 g de sirop de maltitol/prise ou > 3 g de sirop de maltitol/24 heures: peut provoquer des troubles digestifs et diarrhées.
Mannitol.		Orale	Si quantité de mannitol > 1 g/prise ou > 3 g/24 heures.	Peut provoquer des troubles digestifs et diarrhées.
Paraformaldéhyde.		Systémique, topique	Pas de dose seuil pour la voie topique et à partir de 0,5 % dans le produit fini pour la voie systémique.	Voie topique: peut provoquer un eczéma de contact. Voie systémique: peut provoquer des troubles digestifs et des diarrhées.
Parahydroxybenzoates et leurs sels.	E 214 à E 219	Topique, parentérale	Pas de dose seuil.	Dermatite de contact. Exceptionnellement, des réactions immédiates avec urticaire et bronchospasmes.

SUBSTANCE	NUMÉRO E	SIGNALEMENT		INFORMATION
		Voie	Dose seuil	
Polyéthylèneglycol (Macrogol).		Orale, rectale	Si quantité de PEG > 2 g/prise ou > 6 g/24 heures.	Peut provoquer des troubles digestifs et diarrhées.
Phénylalanine.		Systémique	Pas de dose seuil.	Contre-indiqué chez les personnes souffrant de phénylcétonurie.
Potassium.		Systémique	Pas de dose seuil.	En tenir compte chez les personnes suivant un régime pauvre en potassium. Risque d'hyperkaliémie chez l'insuffisant rénal ou en cas d'association avec des médicaments hyperkaliémants. Peut provoquer une douleur au point d'injection ou une phlébite.
Propylèneglycol + sels + esters.		Topique, parentérale	Pas de dose seuil.	Peut provoquer un eczéma de contact.
Saccharose.		Orale	Pas de dose seuil.	Source de glucose et de fructose. Contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose, d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose ou un déficit en sucrase-isomaltase. Si la quantité de saccharose dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière.
Sodium.		Systémique	Pas de dose seuil pour les formes pédiatriques. A partir de 200 mg de sodium/jour pour les formes destinées à l'adulte.	En tenir compte chez les personnes suivant un régime hyposodé strict.
Sorbitol.		Systémique	Pas de dose seuil.	Métabolisé en fructose. Contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose. Voie orale : si > 1 g de sorbitol/prise ou > 3 g de sorbitol/24 heures : peut provoquer des troubles digestifs et diarrhées.
Sucre inverti.		Systémique	Pas de dose seuil.	Source de glucose et de fructose. Voie orale : contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose ou d'un syndrome de malabsorption glucose/galactose. Voie parentérale : contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une intolérance au fructose. Si quantité de sucre inverti dans la dose maximale journalière du médicament dépasse 5 g/jour : en tenir compte dans la ration journalière.
Sulfites (métabisulfites).	E 220 à E 228	Toutes les voies	Pas de dose seuil.	Peut provoquer des réactions allergiques, y compris des symptômes anaphylactiques et des bronchospasmes.
Tartrazine et colorants azoïques.	E 102, E 110, E 122, E 123, E 124, E 151	Toutes les voies	Pas de dose seuil.	Peut provoquer des réactions allergiques.
Xylitol.		Orale	Si quantité de xylitol > 1 g/prise ou > 3 g/24 heures.	Peut provoquer des troubles digestifs et diarrhées.

**Annexe 6 : Trovafloxacine : Traduction
du *Public Statement*, mai 1999**

Traduction du Public Statement

Atteintes hépatiques imprévisibles, sévères et graves

La Commission Européenne a accordé une Autorisation de Mise sur le Marché pour les pays de l'Union européenne, à Pfizer Ltd le 3 Juillet 1998 pour Trovan (trovafloxacin) et Trovan IV (alatrofloxacin), à Roerig Farmaceutici Italiana S.p.a. le 8 Juillet 1998 pour Turvel (trovafloxacin) et Turvel IV (alatrofloxacin). Trovan / Trovan IV est commercialisé dans 8 états de l'Union Européenne (Autriche, Danemark, Finlande, Allemagne, Hollande, Portugal, Espagne et Suède). Trovan est disponible sous forme comprimé à 100 et 200 mg, et Trovan IV solution à diluer pour perfusion 5 mg/ml (Flacons de 20, 40, et 60 ml). Turvel n'est commercialisé que dans un seul pays de l'Union Européenne, l'Espagne, sous forme de comprimés à 100 et 200 mg. Les indications sont détaillées ci après.

Environ 2 500 000 prescriptions de trovafloxacin/alatrofloxacin dans le monde ont été rédigées, dont approximativement 200 000 en Europe, depuis la première autorisation de commercialisation (USA, Décembre 1997). Depuis la mise sur le marché en Europe de la trovafloxacin/alatrofloxacin, le comité scientifique (CPMP) de l'agence européenne du médicament (EMEA) a évalué les nouvelles informations de sécurité d'emploi lorsqu'elles apparaissaient.

En Mai 1999, les titulaires de l'AMM ont informé l'agence européenne du médicament (EMEA), de nouveaux événements hépatiques sévères et/ou graves. Depuis Février 1998, 140 cas documentés d'événements hépatiques graves ont été notifiés. Ces événements graves comprennent 8 cas spontanés (dont 4 cas de nécroses hépatiques) où les patients décédèrent ou nécessitèrent une transplantation hépatique. La relecture de ces cas montre que dans 35% des cas les événements hépatiques ou biliaires étaient accompagnés d'une réaction d'hypersensibilité. En plus, la survenue de ces atteintes hépatiques variait de 1 à 60 jours après le début du traitement. Ces données suggèrent que le début et la sévérité de ces atteintes hépatiques sont imprévisibles. A la lumière de ces informations, le CPMP a commencé à réévaluer le rapport bénéfice/risque de ces produits.

- Après une première analyse, le CPMP souhaite informer les patients et prescripteurs de l'imprévisibilité et de la potentielle sévérité des atteintes hépatiques. Le bénéfice attendu du traitement doit être évalué au cas par cas par le médecin prescripteur en tenant compte de ces nouvelles informations.
- L'actuelle notice destinée aux patients mentionne le fait que les patients doivent immédiatement arrêter le traitement et consulter leur médecin si des symptômes de réaction d'hypersensibilité (rash cutané, urticaire, Œdème de la face, arthralgie...) apparaissent.
- Le risque de ré-exposer un patient au produit devra être évalué au cas par cas du fait de la possible nature immuno-allergique de cet effet.

- En plus, les patients doivent être informés du fait qu'ils doivent immédiatement interrompre le traitement et consulter leur médecin si des signes et/ou des symptômes évoquant des atteintes pancréatiques et/ou hépatiques (fatigue, anorexie, jaunissement de la peau et des conjonctives, ou douleur épigastrique avec nausées et vomissements, ou urines foncées) apparaissent.

Les informations disponibles pour l'instant sont préliminaires, le titulaire de l'AMM demande l'ajout le 19 Mai 1999, en procédure rapide, de changement provisoire dans l'information aux prescripteurs et aux patients. La partie révisée est disponible ci-après. Cette procédure est terminée et le titulaire de l'AMM a informé l'EMEA qu'il communiquait ces changements aux médecins en expédiant une "Dear Dr Letter".

Trovan IV / Turvel IV (alatrofloxacin) est actuellement autorisé pour le traitement intraveineux des pneumonies d'origine communautaire, des pneumonies nosocomiales (bénignes, modérées et sévères), des infections intra-abdominales compliquées et pelviennes aiguës, des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

Trovan / Turvel est actuellement autorisé pour le traitement oral des pneumonies d'origine communautaire, des pneumonies nosocomiales (bénignes, modérées et sévères), des exacerbations aiguës de bronchite chronique, des sinusites aiguës, des infections intra-abdominales compliquées et pelviennes aiguës, des salpingites, des urétrites et cervicites non compliquées à gonocoques, des cervicites à chlamydia, des infections compliquées de la peau et des tissus mous.

L'EMEA continuera à évaluer toutes les informations de tolérance liées à cette question et prendra toutes les décisions réglementaires nécessaires.

Prof. Rolf BASS
Head of Human Medicines evaluation Unit

Index : signification des sigles

AFSSAPS : Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé.

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ASMR : Amélioration du Service Médical Rendu

CMB : Concentration Minimale Bactéricide

CMI : Concentration Minimale Inhibitrice

CNAMTS : Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés

CPMP : Committee for Proprietary Medicinal Products

CSP : Comité des Spécialités Pharmaceutiques

DCI : Dénomination Commune Internationale

DMF : Dossier Matière Fabricant (Drug Master File)

EMA : European Agency for the Evaluation of Medicinal Products

IMS : International Medical Statistics

NS : Non Substituable

OEB : Office Européen des Brevets

PBP : Penicillin Binding Protein

PLP : Protéines de Liaison à la Pénicilline

RCP : Résumé des Caractéristiques du Produits

Bibliographie

1. Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé, direction de l'évaluation, *Avis aux demandeurs d'Autorisation de Mise sur le Marché des médicaments à usage humain*, Mars 1995.
2. Agence Française de Sécurité Sanitaire et des Produits de Santé, *Investigation of bioavailability and bioequivalence*, document interne, 1999.
3. BAUMGARTNER J-D. et BILLE J. Pharmacologie des agents antimicrobiens, *In* : SCHORDERET M. et al, *Pharmacologie, des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*, Ed. Frison Roche et Slatkine, 1998 : 721-871.
4. BECHTEL P. Pharmacologie clinique, essais thérapeutiques, *In* : *Encyclopaedia Universalis*, 1989 : 1034-1042.
5. BERESNIAK A. et al *Comprendre la pharmacoéconomie*, Ed. John Libbey Eurotext, 1996.
6. BINGEN E. Mécanismes de résistance aux bêta-lactamines, *In* : AUJARD Y. et al *Les résistances bactériennes en pédiatrie*, Ed. Médecine-Sciences Flammarion 1997 : 32-33.
7. BOUVENOT G. et al. *Prescription et consommation des antibiotiques en ambulatoire*, Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments dans les secteurs ambulatoire et hospitalier, *Bull. Soc. Fr. Microbiol*, 14, 1999 : 27-36.
8. BOUVENOT G, ESCHWEGE E, SCHWARTZ D. Première partie : Comment on devient un médicament, *In* : BOUVENOT G, ESCHWEGE E, SCHWARTZ D. *Le Médicament : Naissance, vie et*

- mort d'un produit pas comme les autres*, Dossiers documentaires Nathan, Ed. Nathan 1993 : 11-63.
9. BRYSKIER A. Etapes biologiques du développement d'un nouvel antibiotique, In : BERGOGNE-BEREZIN E. et BROGARD J-M, *Bases biologiques de l'antibiothérapie*, Ed. Masson 1999 : 7-23.
 10. CAMPON G. *Clefs pour l'Europe du médicament*. Ed. de Santé, Paris, 1996.
 11. CARBON C. et al, *Etude de la prescription et de la consommation des antibiotiques en ambulatoire*, Observatoire National des Prescriptions et Consommations des Médicaments, Agence du Médicament, document interne, Mai 1998.
 12. CNAMTS, *Guide des Equivalents thérapeutiques par DCI*, Ed. n°1-1999 : Liste arrêtée au 16 Février 1999.
 13. Commission of the European Communities, *Legal basis of the procedure : annex to Directive 75/318/EEC, Part C, 1, « Control or starting materials »*, Document interne, Juin 1993
 14. Commission of the European Communities, *Note for Guidance « European Drug Master File Procedure for active ingredients » published in « The Rules governing medicinal products in the European Community »*, Volume III, Addendum de juillet 1990, ISBN 92-826-0421-7
 15. Commission of the European Communities, *Note for Guidance « Use of the European Drug Master File Procedure »*, Juin 1993.
 16. DANGOUMAU J. et al *Les médicaments génériques en France*, Ed. Communication Partenaire Santé 1997
 17. Dictionnaire VIDAL des Médicaments, Ed. du VIDAL 1999.
 18. EBERLIN T. *Les antibiotiques : classification, mode d'action, utilisation thérapeutique*, Ed. Nathan Université 1994.
 19. EMEA, *The rules governing medicinal productst in the European Union, Notice to Applicants, Procedures for marketing autorisation*, Volume 2A, Juillet 1997.

20. EMEA, *The rules governing medicinal products in the European Union, Notice to Applicants, Presentation and content of the application dossier*, Volume 2B, Janvier 1997.
21. FRAGONARD *Equivalents thérapeutiques, publication de la première liste de la CNAMTS*, In : D&P ACTUALITES, 1998.
22. HENIN C. *Le Médicament en droit communautaire*, Ed. de Santé, Paris, 1997.
23. *Journal Officiel de la République Française*, Loi n°98-1194 du 23 décembre 1998 de financement de la Sécurité Sociale pour 1999, JO du 27 décembre 1998 : 19652.
24. *Journal Officiel de la République Française*, Décision du 23 Juin 1998 portant inscription au répertoire des groupes génériques mentionné à l'article R.5143-8 du code de la santé publique, JO du 7 juillet 1998 :10348-10367.
25. *Journal Officiel de la République Française*, Arrêté du 11 juin 1999 relatif aux marges des médicaments remboursables, annexe I, répertoire des groupes génériques, JO du 12 juin 1999 : 8583-8615.
26. KAZMIERCZAK A., DUEZ J.M et BRYSKIER A. Mécanisme d'action et de résistance des bêta-lactamines et des 4-fluoroquinolones, In: ZRIBI A. et BRYSKIER A. *L'antibiothérapie d'aujourd'hui et de demain*, Ed. Arnette 1989 : 53-67.
27. LE FLOCH J.P., PERLEMUTER L. Les différents types d'études cliniques et leurs acteurs, In : LE FLOCH J.P., PERLEMUTER L. *Essais thérapeutiques et études cliniques*, Ed. Masson 1995 : 3-7.
28. LE HIR A. Formes pharmaceutiques, comprimés, In : LE HIR A. *Pharmacie galénique, bonnes pratiques de fabrication des médicaments*, 7^eEd., Ed. Masson 1997.
29. *Loi de financement de la Sécurité Sociale pour 1999*, In : Liaisons Sociales, 1999, 7958 : 17-18.
30. *loi de financement de la sécurité sociale pour 1999*, In :Les Nouvelles pharmaceutiques, 1999, 362, 67-76.

31. MARCIANO C. *Le médicament : éthique et réalité industrielle : tome 3 : La réglementation pharmaceutique, principes et philosophie*. Ed. de Santé, Paris, 1996 .
32. Merck génériques, *Génériques PRO®*, document interne, juillet 1999.
33. Ministère des Affaires Sociales et de l'Intégration, extrait de « *Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale* », Guide des textes législatifs (t.2), BO n°91/13 bis, septembre 1991.
34. MOUTON Y. et al, *Antibiotiques et antibiothérapie*, Ed. Bristol-Myers Squibb Infectiologie, 1993.
35. NEUMAN M. *Vade-mecum des antibiotiques*, 5° édition, Ed. Maloine, 1990.
36. PEYRET M. Mécanismes de résistance aux antibiotiques, *In* : FRENEY J. et al, *Manuel de bactériologie clinique*, volume I, Ed. ELSEVIER 1994 :413-430.
37. POUZAUD F. *Génériques, tous les outils pour substituer*, Le Moniteur des Pharmacies, 1999, **2310**, 3-15.
38. ROBERT-DERNUET S. *Antibiotiques et antibiogrammes*, Ed. Décarie-Vigot 1995.
39. RPG, *Le médicament générique : de sa conception à sa naissance*, document interne, Novembre 1997.
40. SCHENCKERY J. *Les médicaments les plus vendus*, Le Moniteur des pharmacies, 1998, **2278**, 72-76.
41. SIELER M. *Vision génériques*, laboratoires BAYER, document interne 1997.
42. TAREX, Ed. 1998-99

REFERENCES INTERNET

43. <http://www.eudra.org/emea.html>

-
44. <http://194.81.127.12/abouemea.html>
 45. <http://www.eudra.org/othesite.html>
 46. <http://heads.medagencies.org/main.html>
 47. <http://www.cellsalive.com/helico.html>
 48. <http://falcon.cc.ukans.edu/~jbrown/ulcer.html>
 49. <http://www.helico.com/newsite/aboutpylori.html>
 50. <http://www.ims-global.com>.

RÉSUMÉ

Dans la loi de financement de la Sécurité Sociale pour 1999, le générique est considéré comme un outil essentiel à la réduction des dépenses de santé. L'allègement du dossier de demande d'AMM, le droit de substitution récemment accordé au pharmacien sont autant de mesures visant à favoriser la production du générique par les laboratoires et son utilisation par le patient.

La question de l'antibiotique dans la politique du générique est particulièrement délicate car les anti-infectieux doivent évoluer en même temps que les bactéries contre lesquelles ils luttent. Ainsi le choix de la molécule à générer par les laboratoires pharmaceutiques doit se baser sur des données scientifiques rigoureuses établissant le large potentiel thérapeutique de l'antibiotique et la manière de contourner les résistances. C'est en ce sens que les bêta-lactamines et en particulier l'amoxicilline ont su monter leur intérêt.

Cependant, si les génériques constituent un moyen de réduire les dépenses de santé, ils représentent une part importante des investissements pour les laboratoires pharmaceutiques part qui ne profite pas à la recherche scientifique. Pourra-t-on persister longtemps dans cette politique d'intérêt à court terme ? Ne risque-t-on pas de perdre un temps précieux en « clonant » sans limite des antibiotiques alors que les bactéries continuent d'évoluer ? On peut se demander si, dans un objectif de protection de la santé publique, il ne serait pas raisonnable de cerner la production massive de génériques en ne laissant commercialiser que quelques copies par spécialité de référence. Cela irait dans le sens d'une meilleure gestion des dépenses en matière de santé publique.