

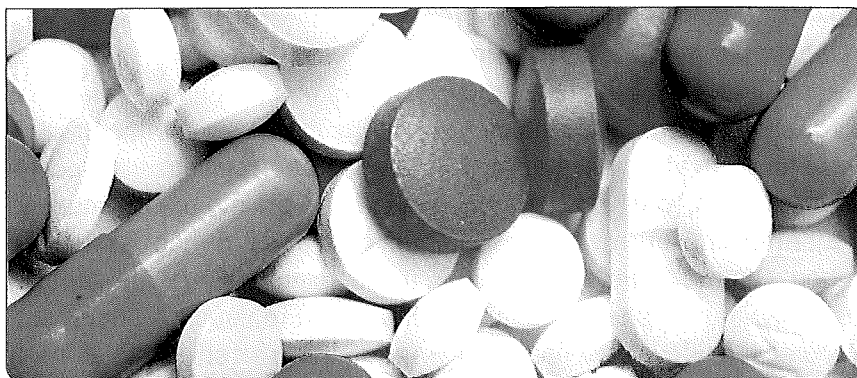
De la molécule au médicament : comment ça se passe ?

Dr Régis Radermecker et Edith Sepulchre (MD Student)

Service de Diabétologie, Nutrition et Maladies métaboliques - CHU Sart Tilman, Liège

Entre la découverte d'une nouvelle molécule active et son utilisation thérapeutique, il s'écoule généralement une période de 10 à 15 ans et plusieurs centaines de millions d'euros sont déversés. Sur des dizaines de milliers de molécules testées, une seule sera finalement mise sur le marché et utilisée en santé publique.

Le développement d'un médicament est donc un travail long et fastidieux qui est intimement surveillé par l'EMA (Agence européenne d'Evaluation du Médicament), et heureusement pour tous ! Le processus de développement fait aujourd'hui l'objet d'une standardisation internationale reconnue par tous les pays. Il est divisé en plusieurs étapes. Tout d'abord, la **phase de recherche** qui consiste à explorer de nouvelles cibles ainsi qu'à synthétiser de nouvelles "substances candidates". Il existe deux méthodes pour parvenir à la sélection de molécules candidates : le screening systématique et la modélisation. La première, qui reste la plus utilisée actuellement, consiste en la soumission de milliers de molécules à une batterie de tests systématiques afin d'étudier leurs propriétés chimiques et pharmacologiques. Cela permet d'effectuer une première sélection et d'éliminer celles qui ne représentent aucun espoir thérapeutique. On soumet alors les molécules ayant répondu aux critères recherchés à une nouvelle série de tests plus poussés afin d'effectuer un



deuxième élagage. On procède ainsi, de sélection en sélection, jusqu'à obtenir des substances dont les propriétés pharmacologiques paraissent suffisamment intéressantes que pour poursuivre leur développement. La deuxième méthode, plus rationnelle, consiste en la modélisation d'une molécule à l'aide d'un ordinateur. Il s'agit en fait de procéder «à l'envers» par rapport à la méthode précédente. En effet, dans ce cas-ci, on étudie d'abord la structure de la cible (récepteur), puis on essaye de modéliser une molécule ayant une configuration dans l'espace lui permettant de se fixer à cette cible. En effet, la plupart des médicaments agissent en se fixant à un récepteur afin de stimuler

ou d'inhiber l'action associée à celui-ci (synthèse, sécrétion, *transmission synaptique**, ...).

Lorsqu'un laboratoire découvre une molécule assez intéressante que pour poursuivre son développement, celui-ci soumet généralement une demande de brevet. Ce brevet confère à l'inventeur la propriété intellectuelle de la molécule, lui permettant l'exploitation commerciale de celle-ci pour une durée de 20 ans. A la fin de cette période, le brevet tombe dans le domaine public, ce qui ouvre la possibilité à d'autres laboratoires spécialisés de copier la molécule afin d'en produire des médicaments génériques. La poursuite du développement de la nouvelle molécule consiste

à effectuer des études précliniques d'abord, puis cliniques chez l'homme ensuite.

La phase préclinique

La phase préclinique est composée de deux étapes : les études *in vitro* (sur des cultures de cellules), et les études *in vivo* (sur des animaux). Il s'agit d'études toxicologiques, visant à prédire toute toxicité et effets indésirables lors d'une éventuelle utilisation chez l'homme. Les études *in vitro* consistent en l'étude des propriétés physiques et chimiques de la molécule (taille et structure, stabilité, synthèse et purification), et en la recherche d'une forme d'administration adaptée (voie d'administration et dosage). Les études *in vivo* chez l'animal, quant à elles, visent à déterminer l'efficacité et la sécurité de la nouvelle molécule.

L'efficacité s'évalue par des études *pharmacocinétiques**,

analysant les conditions d'absorption, de diffusion et d'élimination du produit, ainsi que par des études *pharmacodynamiques**, analysant l'effet principal de la molécule, et ses effets secondaires. La sécurité, elle, s'évalue par la recherche de toxicité aiguë (suite à l'administration d'une dose unique) ou chronique (suite à l'administration de doses répétées) de la molécule. Cela permet de prédire l'éventuelle toxicité que l'utilisation thérapeutique de la molécule pourrait avoir chez l'homme, les éventuels effets secondaires

tale et la dose maximale tolérée. Après interprétation des résultats obtenus lors de ces études précliniques, les chercheurs décident de poursuivre ou pas l'exploration de la nouvelle molécule par des études cliniques chez l'homme.

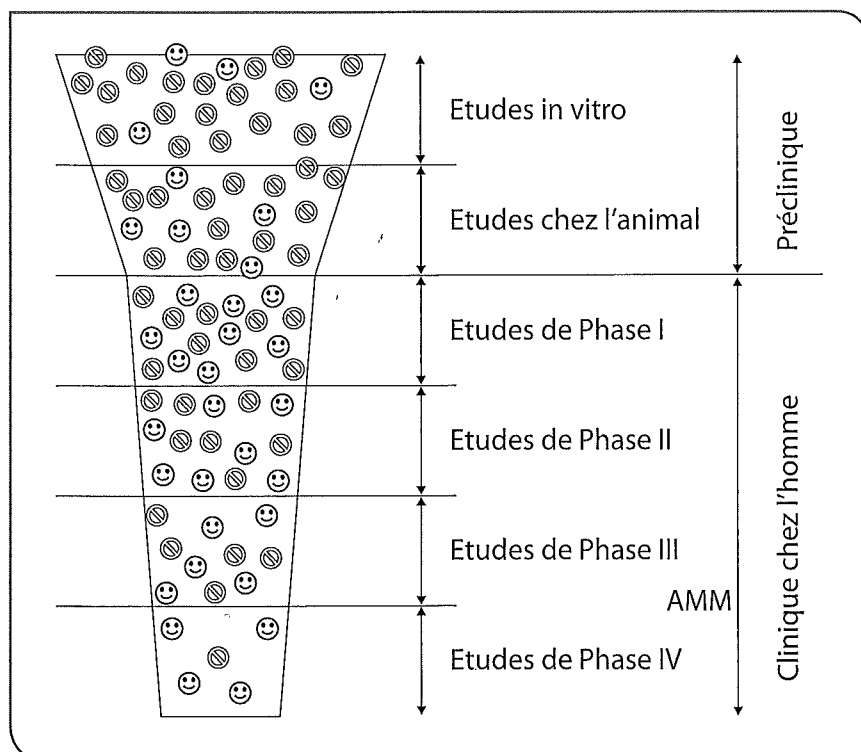
La phase clinique

Les études cliniques sont structurées en 4 phases : 3 étapes avant la mise sur le marché du médicament, et la dernière après. La première phase comporte des études menées sur

Le développement d'un nouveau médicament est long, fastidieux et évidemment coûteux.

qu'elle pourrait causer, mais aussi, pour la toxicité chronique, de prédire les éventuelles lésions dues à une exposition à long terme (tératogenèse, mutagenèse, oncogenèse, ...). C'est durant cette étape également que l'on définit la dose lé-

des petits groupes de volontaires sains lorsque cela est possible (pas de tests sur volontaires sains pour des médicaments anticancéreux ou antibiotiques par exemple). Cette première phase vise à déterminer la dose minimale active et la dose maximale tolérable. On cherche également à déterminer les caractéristiques pharmacocinétiques du médicament chez l'homme (étude de l'absorption, du métabolisme, de l'excrétion) à partir d'analyses du sang, de l'urine et des *fèces** des sujets. Tout événement indésirable se manifestant est systématiquement enregistré, qu'il soit grave ou non. La deuxième phase est constituée de tests de biodisponibilité et d'efficacité menés sur un nombre un peu plus important de patients volontaires. Ces tests ont pour but d'établir la relation dose-effet du produit, et d'approfondir la recherche en matière de sécurité (toxicologie et effets secondaires) et sur les plans pharmacocin-



Les différentes phases de développement d'un médicament



tique et pharmacodynamique. Tout effet secondaire est à nouveau enregistré, et si ceux-ci sont trop importants par rapport à l'intérêt thérapeutique du médicament, le développement de ce dernier est arrêté. La troisième phase est la dernière phase avant la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) du médicament. Cette étape est réalisée sur un large spectre de sujets atteints (500 à 10 000 patients) et vise à établir le rapport bénéfices-risques du médicament. Il s'agit en fait de confirmer à nouveau l'efficacité et la sécurité de ce dernier, en l'étudiant sur un beaucoup plus grand nombre de personnes. La nouvelle molécule est comparée à l'ancien médicament de référence, ainsi qu'à un placebo quand cela est possible (un patient souffrant de diabète de type 1 ne peut se passer d'insuline durant la période de l'étude par exemple !). Pour ce faire, une randomisation (tirage au sort) est effectuée pour chaque patient afin de déterminer quel type de molécule lui sera administré durant l'étude. Une grande partie des études de phase III sont réalisées en double-aveugle, ce qui veut dire que ni le patient, ni son médecin ne savent quelle molécule est administrée. Au terme de la troisième phase, toutes

les données récoltées depuis la découverte de la nouvelle molécule sont rassemblées en un dossier qui est dès lors soumis à l'Agence médicale européenne (EMA) dans le but d'obtenir l'AMM. Si l'autorité estime que les informations récoltées sont suffisantes, elle autorise la commercialisation du médicament à condition que les indications cliniques approuvées soient respectées.

Une fois le nouveau médicament mis sur le marché, la phase 4 est mise en place. Il s'agit d'évaluer l'efficacité et la tolérance dans les conditions usuelles de prescription et dans une population encore plus large. Cette phase consiste aussi en l'étude à plus long terme de la mortalité, de la qualité de vie et du rapport médico-économique associés à ce nouveau médicament.

Conclusion

Comme on a pu le voir, le développement d'un nouveau médicament est long, fastidieux et évidemment coûteux. La plupart des développements se font dès lors par l'industrie pharmaceutique. La mise sur le marché après son autorisation entraînera inévitablement une autre étape cruciale, à savoir celle de l'obtention/de la négociation du

remboursement de la molécule. De son côté, l'industrie voudra, avec une certaine logique, obtenir le remboursement de sa molécule au prix le plus élevé que pourra soutenir le marché. Cela lui permettra d'une part d'amortir les coûts liés à la mise au point du médicament et, d'autre part, d'en tirer un profit financier tant qu'elle reste propriétaire de son brevet. D'un autre côté, les autorités publiques tenteront de négocier le prix acceptable dans le cadre des budgets alloués aux soins de santé. Ces « négociations » se font, en Belgique, au niveau de la commission de remboursement du médicament. Non seulement les représentants des autorités publiques en font partie mais aussi les mutuelles ainsi que des experts universitaires qui analyseront les données scientifiques ainsi que le rapport coût-efficacité. Cela engendre, pour certains médicaments, des critères de remboursement stricts auxquels les médecins doivent souscrire afin que le médicament soit remboursé à son patient. ■

Pour en savoir plus

Transmission synaptique :

message chimique entre deux neurones

Pharmacocinétique : étude de ce que deviennent les médicaments dans l'organisme (absorption, transformation, élimination, etc.)

Pharmacodynamique : qui se rapporte à la pharmacodynamie qui étudie les effets des médicaments sur l'organisme.

Fèces : synonyme d'excréments