

Le cycle du médicament

▪ *Qu'est-ce qu'un médicament ?*

Selon le Code de la Santé Publique (Art. L5111-1), est qualifiée de médicament, toute « *substance possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, et pouvant être administrée en vue d'établir un diagnostic médical et/ou de restaurer, corriger ou modifier des fonctions physiologiques, en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique* ». Les vaccins, répondant à cette définition, appartiennent donc à la catégorie des médicaments.

De la conception à la commercialisation de ces composés, il existe une succession d'étapes, régies par une réglementation très stricte, et contrôlées par divers organismes indépendants, garants des bonnes pratiques de laboratoire, permettant d'encadrer les procédés de fabrication et de garantir la sécurité sanitaire de ces produits. En moyenne il faut compter entre 10 et 15 années de travail pour assurer le développement d'un médicament, depuis les phases de découverte « précoce » jusqu'à sa commercialisation.

▪ *Recherche & Développement*

Les cinq à sept premières années constituent ce que l'on appelle, les phases de « **découverte** » du médicament.

Elles s'initient par un stade de découverte dit « précoce », pierre angulaire dans le processus d'édification du médicament, durant lequel la **Recherche Fondamentale** s'attache à la compréhension des mécanismes physiologiques, mais également pathologiques des organismes.

Elle conduit à l'identification de voies et cibles moléculaires ou thérapeutiques. Ce mécanisme constitue un préalable aux travaux ultérieurs de synthèse chimique.

Le relai est assuré par la **Recherche Appliquée**, durant laquelle les procédés de criblage (ou screening) moléculaire et de synthèse conduiront à l'obtention de molécules « potentiellement » actives communément appelé « HITS » de l'ordre de 10 000 molécules.

Divers outils servent la recherche, notamment des méthodes de criblage, permettant de mesurer les interactions/affinités entre un composé et sa cible biologique précédemment définie.

Plusieurs approches peuvent être envisagées : celle du criblage *in vitro*, sur cellules et cibles biomoléculaires, ou encore *in silico*, avec les avancées majeures de la bio-informatique et la constitution de bases de données virtuelles, depuis les années 2000 (criblage haut-débit, approches *ligand-based* ou *structure-based* : SAR)

Afin de caractériser les fonctions physico-chimiques des molécules, un panel de procédés permet d'étayer les travaux de recherche: Résonance Magnétique Nucléaire, Cristallographie X, Spectrométrie de Masse, Chromatographie en phase Liquide à Haute Performance... certains pouvant se combiner les uns aux autres (Ex : CLHP/SM).

Enfin, la chimie médicinale et ses procédés de synthèse (classique, hémisynthèse, combinatoire, parallèle...), que l'on peut regrouper sous le vocable de « drug design », s'attèle à l'optimisation des propriétés pharmacologiques des molécules isolées, selon leurs spécificités/affinités avec la cible biologique d'intérêt. Elle s'appuie également sur des tests biologiques (Ex : Criblage ADME, pour les tests de toxicologie).

Lors des processus de criblage et de synthèse, l'équipe de recherche parvient à isoler un «Hit», une molécule capable de toucher une cible... lors des divers procédés de criblage et de synthèse, le profil du «Hit» est amélioré et les molécules passant avec succès ces étapes limitantes prennent alors le nom de «Lead» de l'ordre de 100 molécules testées.

L'ultime étape de cette phase de découverte s'achève par la sélection d'un « candidat médicament » : une molécule dont le profil est déjà très affiné.

Une fois la phase de « découverte » achevée, s'ouvre alors celle du **Développement Préclinique**, durant laquelle les quelques « candidats médicaments » (de l'ordre de 10) sélectionnés verront leurs paramètres pharmacologiques (galénique, biopharmaceutique, pharmacocinétique pharmacodynamique,) optimisés, à l'aide de tests biologiques

(modèles cellulaires *In vitro*, modèles animaux). L'étude préclinique apporte des clefs de compréhension sur le mode d'action d'un médicament. Deux prérequis fondamentaux conditionnent l'avancée de son processus de développement : l'innocuité et l'efficacité des substances, afin de satisfaire à l'exigence thérapeutique du rapport bénéfique/risque. C'est pourquoi des tests d'efficacité et de toxicité sont préalablement réalisés sur l'animal, avant d'envisager l'administration chez l'Homme.

Afin de préciser la nature des « paramètres pharmacologiques », il convient de définir la notion de Pharmacologie : cette discipline scientifique regroupe l'ensemble des propriétés du médicament, et balaye intégralement le spectre de son cycle de développement :

Elle **regroupe plusieurs sous-disciplines**, notamment la **Galénique** (procédés de fabrication, dosages, mode d'administration, propriétés physico-chimiques...), mais aussi la **Biopharmacie**, qui étudie l'impact des formes galéniques d'un médicament sur l'organisme (notamment les phases de libération et de dissolution du principe actif). A l'interface entre la galénique et la pharmacocinétique, la biopharmacie dépend des paramètres galéniques du principe actif, et précède la phase **Pharmacocinétique**, qui englobe quant à elle les phases regroupées sous le sigle « ADME » (Absorption, Distribution, Métabolisation, Excrétion). D'une façon simplifiée, cette phase est souvent décrite comme celle du devenir du médicament au sein de l'organisme, ou encore, comme l'effet exercé par l'organisme sur une substance. Enfin, la phase **Pharmacodynamique** décrit les effets produits par le principe actif sur l'organisme, ou encore, l'interaction entre le principe actif et sa cible. Elle débute à l'instant où le principe actif quitte le compartiment plasmatique pour diffuser jusqu'à son site d'action, et engendrer une réponse biologique.

Après avoir défini les propriétés intrinsèques de la molécule (profil et structure exacts, métabolisme et mode d'action précis du principe actif), ainsi que son efficacité thérapeutique, ses paramètres toxicologiques (passage en revue des potentiels effets mutagènes, cancérogènes, affectant la reproduction...), et enfin, les dosages (Dose Létale 50, pour laquelle 50% des animaux sont tués, doses NOEL (No Observed Effect Level) & NOAEL (No Observed Adverse Effect Level)), la phase d'essais Précliniques s'achève avec l'obtention d'une preuve de concept, indispensable à la poursuite des essais en Clinique. A l'issue de cette phase, il ne reste qu'un seul candidat médicament qui intégrera les essais cliniques avec l'homme.

▪ **Essais cliniques**

L'étude clinique, qui suit la phase de développement préclinique, ne débute qu'une fois un ensemble de paramètres (propriétés intrinsèques à la molécule, toxicité, efficacité..) validé avec succès sur modèles animaux. Cependant, les variabilités inter-espèces sont courantes : c'est pourquoi les preuves de concept obtenues doivent être confirmées sur l'Homme. Il s'agit de la phase la plus critique du processus de fabrication du médicament. C'est également la plus étroitement surveillée, par divers organismes publics. Préalablement à tout démarrage d'essai, un dossier de demande d'autorisation doit être déposé auprès de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament (ANSM), en charge de l'évaluation des aspects scientifiques (qualité, sécurité, conditions d'utilisation du produit), tandis que le Comité de Protection des Personnes (CPP) examine les aspects éthiques inhérents à la demande (information et consentement des volontaires, recrutement et exclusion, protocoles et moyens de mise en œuvre...). Les délais d'instruction pour une procédure conventionnelle sont de 60 jours. Néanmoins, il existe une procédure accélérée, dite « Fast Track », permettant d'abaisser ce délai réglementaire à 25/40 jours, pour des essais concernant des thérapies innovantes ou de nouveaux essais avec des molécules connues. A l'issue de l'instruction du dossier, l'ANSM notifie sa décision accompagnée de l'avis du CPP au promoteur. Le promoteur est l'individu, l'industriel ou l'institution responsable de la mise en place, de la gestion et/ou du financement de l'essai. Si l'instruction du dossier est positive, les essais peuvent débuter selon les conditions établies dans le protocole.

Les essais cliniques se scindent en trois phases, chacune ayant pour objectif d'évaluer différents paramètres, et de répondre à une exigence fondamentale : l'évaluation du rapport Bénéfice/ Risque du médicament

- **La Phase I**, centrée sur un échantillon restreint (20 à 80 individus) de volontaires **sains*** a pour objectif d'évaluer l'innocuité (la tolérance) du médicament. Schématiquement, cette phase permet de répondre à la question fondamentale qui conditionnera la poursuite des essais en phase II : « **ce médicament est-il sûr ?** ». Le médicament est généralement administré à dose unique, dans une unité de pharmacologie clinique, où les volontaires font l'objet d'une très haute surveillance.

*sauf dans les traitements contre le cancer et le VIH

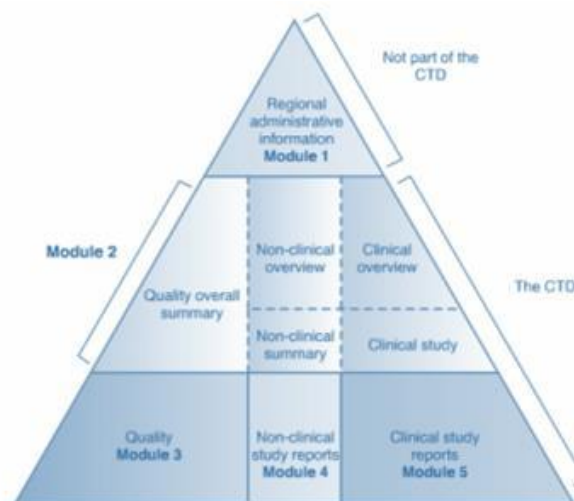
- **La Phase II** est conduite sur un petit nombre de patients volontaires (100 à 200 individus), généralement réfractaires aux thérapeutiques conventionnelles disponibles sur le marché. En plus de l'innocuité, il s'agit de tester l'efficacité du médicament, et de définir son dosage thérapeutique... C'est à l'issue de cette étape cruciale que la preuve de concept établie en Préclinique est confirmée chez l'Homme.
- **La phase III**, opérée sur une cohorte de patients (1 000 à 10 000 sujets), permet d'évaluer le ratio efficacité / innocuité sur une plus longue durée. Les effets du traitement sont comparés à un placebo, ou à un traitement de référence s'il existe. Afin d'éviter tout biais, les tests sont effectués en double aveugle (ni le médecin, ni le patient ne sont informés du traitement qu'ils reçoivent). A l'issue de cette phase, en France, l'organisme (institution, laboratoire) fait une demande de mise sur le marché (AMM) à L'ANSM et/ou à l'EMA en fonction de la procédure choisie.

▪ **Commercialisation & pharmacovigilance**

A l'issue de résultats concluants, un dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché est déposé auprès de l'autorité compétente. La procédure d'AMM peut être nationale, ce peut être une procédure européenne (reconnaissance mutuelle, décentralisée ou centralisée).

Le format de dossier pour la soumission a fait l'objet d'une harmonisation, afin de partager le maximum de caractéristiques communes entre les autorités de santé internationales. Fruit d'une refonte effectuée par l'Agence Européenne du Médicament, la Food & Drug Administration (FDA = autorité compétente aux Etats-Unis) et l'instance de contrôle japonaise, il porte le nom de Common Technical Document (CTD).

Il se compose de 5 modules :



Le module 1 est administratif : il est spécifique à chaque région (Europe, USA, ...).

Le module 2 regroupe les Résumés des modules 3, 4 et 5.

Le module 3 est le module Qualité. On y trouve le procédé de fabrication du principe actif, mais également du produit fini

Le module 4 contient les informations pré-cliniques, recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal.

Le module 5 contient les informations cliniques, recueillies lors de l'usage du médicament chez l'homme (données des études cliniques, et les données de pharmacovigilance avec les PSUR, après commercialisation).

Si elle est accordée, l'AMM comportera la définition des conditions d'utilisation du médicament rassemblées dans le Résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice d'information aux patients et les conditions d'étiquetage des boîtes de médicaments.

L'AMM comporte également les conditions de surveillance post-AMM du médicament avec un plan de pharmacovigilance et un plan de gestion des risques qui rassemblent toutes les mesures à prendre pour encadrer l'utilisation du médicament et minimiser si nécessaire les risques auxquels les patients seront exposés lors de la prise du médicament, en fonction des données enregistrées lors du développement préclinique et clinique du médicament (PSUR).

Parallèlement au développement des médicaments chez l'adulte, les industriels doivent déposer et suivre un plan de développement des médicaments chez l'enfant afin que les présentations galéniques et les doses puissent être correctement adaptées chez l'enfant. Il s'agit des plans d'investigations pédiatriques (PIP).

- **Remboursement**

Les modalités de remboursement du médicament font l'objet d'une procédure particulière.

En effet, AMM et remboursement sont deux éléments distincts. Si le remboursement est conditionné par la délivrance d'AMM, la réciproque n'est pas vraie : un médicament peut recevoir une AMM, sans pour autant faire l'objet d'une prise en charge par la Sécurité Sociale. La Commission de transparence de la Haute autorité de santé (HAS) donne son avis sur le service médical rendu (SMR) ou sur l'amélioration du service médical rendu (ASMR). Le niveau de remboursement par la sécurité sociale dépend du niveau de SMR (une échelle de cotation de l'effet thérapeutique du médicament est établie, et le taux de remboursement en dépendra).

Ces éléments sont capitaux dans les étapes de négociation, de fixation des prix et du taux de remboursement par les instances dédiées (en France, la Sécurité Sociale pour le prix et l'UNCAM pour le taux de remboursement).

- **Pharmacovigilance**

La Pharmacovigilance est également une sous discipline de la pharmacologie, dont l'objet consiste en la surveillance de potentiels effets secondaires ou indésirables d'un médicament, ou la mise en évidence d'une potentielle inefficacité, qui viendrait remettre en cause le rapport bénéfice/risque... Cette procédure de contrôle permet l'ajustement des modalités d'usage du médicament.

Le laboratoire poursuit donc l'essai clinique au-delà de la mise sur le marché du médicament : il s'agit de l'étude dite *post-AMM*, (également appelée phase IV). Elle permet une surveillance du médicament en conditions « réelles » d'utilisation. C'est elle qui permet la mise en évidence d'effets indésirables apparaissant sur le long terme, d'éventuelles interactions avec d'autres substances... et conduisant parfois au retrait du médicament du marché.

Les procédures de pharmacovigilance sont effectuées par des professionnels de santé (médecins, pharmaciens...), qui ont obligation de déclarer tout effet indésirable observé auprès des Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Toute personne (patient, association de patient...) a néanmoins la possibilité de déclarer un effet indésirable observé.

Enfin, la discipline de la **Pharmaco épidémiologie**, fondée sur l'analyse de biostatistiques, effectue des recherches plus systématiques sur des bases de données, afin de mettre en évidence des effets indésirables « rares ».

La Recherche & développement pharmaceutique répond donc à l'enjeu crucial et hautement technique de mettre au point de nouvelles thérapeutiques (préventives, curatives, ou diagnostiques), tout en respectant l'exigence fondamentale de la balance bénéfice/risque, inhérente à la pratique.

Toute sa vie durant, un médicament suit donc un parcours très balisé, réglementé, afin de satisfaire un maximum aux exigences de sûreté, de sécurité, d'éthique (lors des procédés de développement et de fabrication) ; cela de sa conception jusqu'à son utilisation.