

Genèse d'un médicament

Avant qu'un nouveau médicament soit développé et mis sur le marché, il faut d'abord avoir des chercheurs qui aient une idée lumineuse et faire ensuite preuve de beaucoup de persévérance. Car dix années et davantage s'écoulent jusqu'à ce que le médicament soit développé.

Savez-vous combien d'années s'écoulent en moyenne jusqu'à ce qu'un médicament soit développé et parvienne sur le marché ?

Réponse:

- a) 4 ans
- b) 7 ans
- c) 12 ans
- d) 14 ans

1. Un long parcours

Le développement d'un nouveau médicament est véritablement une tâche herculéenne: ce sont la plupart du temps des centaines de chercheurs qui y participent. Quant au parcours - depuis la première idée lumineuse d'un chercheur jusqu'au médicament prêt à l'emploi -, il réclame en moyenne douze ans et engloutit aujourd'hui environ un milliard de francs. Mais le bénéfice est également immense: dans le meilleur des cas, un médicament efficace peut sauver des millions de vie (par exemple la pénicilline et d'autres antibiotiques, mais aussi les vaccins), et rapporter beaucoup d'argent à l'entreprise. Les médicaments «vedettes», encore appelés «blockbuster», génèrent un chiffre d'affaires de 1 milliard de dollars et plus par an.

A l'origine de tout médicament figure une idée d'une chercheuse ou d'un chercheur ou bien encore une découverte faite par hasard. Souvent - mais de loin pas toujours -, ces idées viennent de la recherche fondamentale. Des milliers de chercheurs travaillent dans les universités suisses et dans les entreprises pharmaceutiques pratiquant la recherche à élucider les processus fondamentaux responsables de la survenue des maladies (recherche). Les chercheurs des entreprises poursuivent le développement de ces idées et vérifient dans la pratique leur aptitude à aboutir à un médicament (développement).

La première phase du développement d'un médicament consiste en la découverte d'une molécule cible. Une molécule cible est par exemple une protéine dont les chercheurs supposent qu'elle est impliquée dans l'apparition du cancer. De telles molécules peuvent se révéler utiles: si on les bloque ou si on les stimule - espèrent-ils -, on pourra atténuer, voire guérir la maladie. L'organisme humain est toutefois extrêmement complexe, et de nombreuses molécules différentes participent au déclenchement de la plupart des maladies endémiques. Aussi est-il rare que le fait de toucher à un «rouage» isolé permette de guérir globalement la maladie. Un appui important dans le développement des médicaments a été apporté par le génome humain, connu depuis seulement quelques années, car les informations génétiques obtenues fournissent de nombreuses indications sur les interactions entre les biomolécules dans l'organisme (voir chapitre génie génétique).

Une fois une cible identifiée, il s'agit de trouver des substances qui vont influencer sur son action. Dans ce but, les entreprises pharmaceutiques ont développé de gigantesques bibliothèques qui comportent jusqu'à deux millions de substances. Ces substances sont mises individuellement en présence de la cible. Le processus porte le nom de «High Throughput Screening» (screening à cadence élevée) et est assuré par des robots. Ces derniers assurent actuellement jusqu'à 200'000 tests par jour. Une modification identifiable (par exemple une coloration du mélange) indique que la substance s'est effectivement fixée sur la cible. Les substances qui affichent au minimum une faible action sont analysées plus en détail, puis améliorées en plusieurs étapes. Car, la plupart du temps, les substances d'origine ne conviennent pas encore comme médicament, par exemple parce qu'elles sont trop rapidement dégradées dans l'organisme ou parce qu'elles sont trop peu lipophiles. Des programmes informatiques aident aussi aujourd'hui à sélectionner les modifications de substances prometteuses. En moyenne, sur 5'000 à 10'000 principes actifs analysés au départ, seuls 20 font l'objet d'un développement ultérieur.

2. Des exigences élevées

Pour qu'une substance puisse être envisagée comme principe actif, elle doit d'abord remplir un objectif: atténuer, voire guérir, la maladie. Mais elle doit par ailleurs satisfaire encore à de multiples autres exigences, par exemple

- Elle doit dans toute la mesure du possible ne pas porter préjudice à toutes les autres molécules de l'organisme - sinon, il pourrait en résulter des effets indésirables.
- Elle ne doit pas non plus être toxique, même en cas de surdosage répété.
- Elle doit atteindre le site de la maladie avant que l'organisme ne l'ait dégradée ou éliminée. En revanche, elle ne doit pas être stable au point de ne pas pouvoir être dégradée ou éliminée par l'organisme.
- Elle doit être fiable, et ses conditions de production doivent être aussi simples que possible.

3. Efficacité et tolérance étudiées en laboratoire

Une fois que l'on a trouvé un principe actif, on teste d'abord son efficacité en laboratoire. On étudie la manière dont la substance est tolérée ou dont elle se répartit dans l'organisme. Parallèlement, des toxicologues analysent au moyen de contrôles de sécurité approfondis si la molécule candidate est toxique (et dans l'affirmative, à partir de quelle concentration), si elle est nocive pour l'embryon, et si elle est cancérogène ou provoque des modifications du patrimoine génétique. Tous ces tests nécessitent non seulement des cultures cellulaires, mais aussi des animaux. Il est impossible de renoncer à l'expérimentation animale lors du développement d'un médicament. De nombreuses questions posées par un nouveau principe actif peuvent certes désormais être élucidées à l'aide de bactéries, de cultures cellulaires et tissulaires, de tests chimiques ou en recourant à l'ordinateur, mais aucun de ces systèmes de tests n'est en mesure de reproduire les processus complexes survenant dans l'organisme vivant. Or, cet aspect est important pour que l'on puisse identifier les effets nocifs éventuels d'une substance avant qu'on ne la teste chez l'homme.

Les substances qui franchissent tous ces tests sont considérées comme molécules candidates. Pendant plusieurs années, on élabore en permanence de nouvelles variantes,

que l'on teste et que l'on rejette en cas de résultats négatifs. Si les chercheurs sont convaincus par un principe actif, ils déposent une demande de brevet.

Dans l'optique des études cliniques constituant l'étape suivante, les chimistes doivent déterminer comment produire le principe actif en quantités aussi importantes que possible, dans le respect de l'environnement, selon des principes simples et à coût modéré. Sur les 20 substances initialement retenues, il n'en reste plus que 10 à l'issue de ces tests approfondis, et cinq années se sont déjà écoulées.

4. Des études portant sur quelques sujets sains: phase I

Le principe actif peut désormais être testé pour la première fois chez l'être humain. Mais, avant de déterminer son efficacité, il faut d'abord établir la tolérance chez l'homme d'une molécule candidate. Pour cela, on étudie chez des volontaires en bonne santé comment se comportent dans l'organisme de petites quantités de la molécule candidate, et à partir de quelle concentration elles commencent à provoquer des effets indésirables. On commence habituellement par administrer les produits à quelques douzaines de personnes. C'est le début des études dites « cliniques », qui doivent satisfaire à des critères scientifiques rigoureux. Ces études sont menées soit dans des cabinets médicaux, soit dans des hôpitaux, soit encore par des entreprises spécialisées. La participation des patients à ces études est volontaire. Pour chacune des phases de l'étude, il faut solliciter des autorisations des autorités compétentes, et ces essais sont soumis au contrôle de commissions d'éthique. A partir des données des études de phase I, des galéniciens développent la forme d'administration qui va faire du principe actif le médicament véritable. Les formes possibles sont les suivantes: comprimés, capsules, suppositoires, solution pour injection, crème ou système transdermique.

5. Des études portant sur quelques malades: phase II

Si un nouveau produit ne fait apparaître aucun effet indésirable notable chez des sujets sains, on l'administre aussi pour la première fois à des malades. De manière générale, 100 à 500 patients reçoivent alors soit le nouveau médicament, soit le produit qui constituait jusqu'alors la référence. Dans d'autres cas, un groupe reçoit le nouveau médicament et l'autre un traitement sans principe actif, appelé « placebo ». A partir de ces études, les chercheurs peuvent analyser si - et dans l'affirmative, dans quelle mesure - le nouveau médicament s'avère supérieur au traitement habituel. Il s'agit non seulement de savoir si un médicament est efficace, mais également comment il est toléré et quelle dose est la mieux adaptée et ménage le plus les patients. On étudie aussi quelles transformations chimiques le principe actif subit dans l'organisme. Si l'on observe des effets indésirables inacceptables, le traitement est immédiatement interrompu. Les effets indésirables sont souvent la raison qui motive l'arrêt total du développement d'un médicament. Les études de phase II durent entre 6 mois et un an.

6. Des études portant sur de nombreux patients: phase III

Le développement entre alors dans sa phase décisive. La phase III se caractérise par des études internationales de grande envergure: dans des hôpitaux et cliniques de nombreux pays, des médecins étudient le médicament auprès de plusieurs milliers de patients. La plus grande étude de phase III jamais réalisée jusqu'ici englobait près de 70'000 patients. Ceux-ci reçoivent à leur tour soit le nouveau médicament, soit un traitement classique. L'analyse porte sur l'efficacité, la tolérance et de possibles interactions avec d'autres médicaments. Sur les 10 produits qui avaient été étudiés en phase I, il n'en

reste désormais plus qu'un seul. Les études de phase III durent de deux à cinq ans et sont souvent menées dans différents pays.

Si tous les examens se sont révélés concluants, le fabricant peut alors déposer une demande d'autorisation de mise sur le marché auprès des autorités compétentes. Les résultats des études cliniques, des analyses relatives à la sécurité d'emploi du médicament, la documentation sur la fabrication et les contrôles de qualité comportent alors en moyenne 100'000 pages qui sont soumises aux autorités d'homologation. En Suisse, c'est Swissmedic qui est responsable de l'autorisation, mais d'autres autorités - telles que l'EMA, l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments - peuvent également être sollicitées. L'autorité américaine s'appelle la FDA. Des experts des autorités d'homologation examinent toute la documentation et réclament des données supplémentaires si elles ont des questions. Cet examen est payé par l'entreprise qui a déposé la demande. Au cours des années, le nombre des demandes rejetées est resté constant chez la FDA, avec 10 à 15 pour cent. Toutefois, si l'efficacité, la sécurité d'emploi et la qualité du médicament sont bonnes, les autorités accordent l'autorisation. La phase d'autorisation dure environ un an et demi.

Des études approfondies sont réalisées avant que le médicament ne soit mis sur le marché.

Une fois obtenue l'autorisation, on passe à la préparation de l'introduction sur le marché: la forme d'administration (forme galénique) est définitivement fixée, et la production des médicaments en grandes quantités doit être préparée. Dans le cas des produits biopharmaceutiques (protéines ou autres molécules biologiques comme principes actifs), il faut entamer la construction des fermenteurs avant même l'homologation afin de garantir une transition sans heurts vers l'introduction sur le marché.

Conditions-cadre légales pour les études sur les médicaments

En Suisse s'appliquent différentes lois pour la mise en oeuvre d'études sur les médicaments, par exemple la loi fédérale sur les médicaments et les dispositifs médicaux (Loi sur les produits thérapeutiques). On trouve les dispositions qui en découlent dans l'Ordonnance sur les essais cliniques de produits thérapeutiques (Oclin). Swissmedic et les commissions d'éthique cantonales veillent à ce que les règles soient respectées.

Les essais cliniques sont en outre contrôlés sur la base des règles des «Good Clinical Practice» (Bonnes Pratiques Cliniques), qui s'appliquent à l'échelle internationale. Ces règles se rapportent non seulement aux droits des patients, mais aussi à la sécurité et à l'efficacité de la recherche clinique. Elles prescrivent la manière dont les essais cliniques doivent être menés.

7. Utilisation, observation, développement ultérieur: phase IV

Une fois le médicament homologué, il peut être prescrit par des médecins et bénéficie aux patients concernés. Médecins, fabricants et autorités de contrôle des médicaments veillent à l'apparition d'éventuels effets indésirables rares. Des effets indésirables extrêmement rares - n'apparaissant par exemple que chez un patient sur 10'000 - ne peuvent être identifiés qu'à partir du moment où un très grand nombre de patients prennent le médicament. C'est pourquoi l'on procède aussi à ce que l'on appelle des études d'utilisation, qui soumettent un médicament à l'épreuve de la réalité quotidienne. L'information à l'intention des patients - la notice d'utilisation - est désormais adaptée en

permanence aux nouvelles connaissances. Les études de phase IV peuvent durer des années. Mais les résultats de ces études peuvent aussi contribuer à élargir l'éventail de traitement du principe actif : une molécule conçue pour combattre une certaine forme de cancer peut par exemple s'avérer également efficace contre une forme apparentée de la maladie. Dans ce cas, de nouvelles études cliniques sont toutefois nécessaires.

8. Aspects éthiques: peut-on mener des recherches chez des enfants?

Peut-on mener des recherches en recourant à des enfants? La recherche utilisant des enfants n'est-elle pas inadmissible, puisque les enfants ne peuvent pas porter de jugement ? Ou bien existe-t-il une responsabilité morale en matière de recherche chez des enfants, pour que ceux-ci reçoivent des médicaments plus sûrs?

Les enfants malades devraient recevoir des médicaments et des traitements qui soient spécifiquement adaptés à leurs besoins et à leur organisme en plein développement. Or, la réalité est pourtant bien souvent tout autre: selon des estimations, plus de la moitié des médicaments utilisés chez les enfants n'ont pas été testés chez ces derniers. Une étude publiée dans le British Medical Journal et portant sur plus de 600 enfants a montré par exemple que, durant un séjour à l'hôpital, les deux tiers d'entre eux avaient reçu des médicaments qui n'étaient pas autorisés pour un usage pédiatrique. Ces utilisations hors indication («off-label») concernaient essentiellement la dose, l'âge et la fréquence de l'administration - un procédé qui recèle des risques, car il peut aisément entraîner des effets indésirables.

Pour pouvoir développer des médicaments conçus sur mesure pour les enfants, il faut que l'on mène également des études cliniques élaborées spécifiquement avec des enfants. Or, la recherche portant sur des patients incapables de discernement - des enfants, par exemple, mais aussi des personnes âgées, lorsqu'elles ne peuvent plus prendre de décisions elles-mêmes - soulève des questions éthiques délicates. Les enfants sont particulièrement fragiles et réclament donc une protection. Peut-on mener des recherches avec et pour des enfants sans mettre leur autonomie en danger? Qui peut décider si l'on a le droit de faire porter des recherches sur un enfant ?

Différentes associations souhaiteraient mettre un frein à la recherche sans bénéfice direct pour les enfants. En Suisse, ce type de recherche menée chez des patients incapables de discernement est parfois considéré comme critique, mais n'est pas interdit à l'échelle de la Confédération. La Loi sur les produits thérapeutiques autorise dans certaines conditions les essais cliniques chez des patients incapables de discernement, même lorsqu'aucun bénéfice direct ne peut en être attendu pour la personne concernée.

Pour en savoir plus: biotechlerncenter.interpharma.ch