



Xplore Health

DISCOVER THE LATEST ON HEALTH RESEARCH



**Guide de l'enseignant
sur la fabrication des
médicaments
(Informations générales)**

➔ AUTEURS



Parc Científic
Barcelona
B:KC
Barcelona Knowledge Campus



➔ FINANCÉ PAR:



European Commission

www.xplorehealth.eu



Table of contents

I. Introduction	3
II. État des connaissances actuelles	3
1. D'où viennent les idées de nouveaux médicaments	4
2. Recherche interdisciplinaire : chimie / biologie / calcul informatisé	4
3. Phases cliniques	6
4. Enregistrement / Homologation / Phase de commercialisation	7
III. Aspects éthiques, juridiques et sociaux du développement de médicaments	8
1. Consommation de médicaments: rare, adaptée ou excessive?	8
2. Traitement des symptômes ou traitement des patients ?	10
3. Le coût économique des patients	11
4. Essais cliniques de médicaments pour l'homme	13

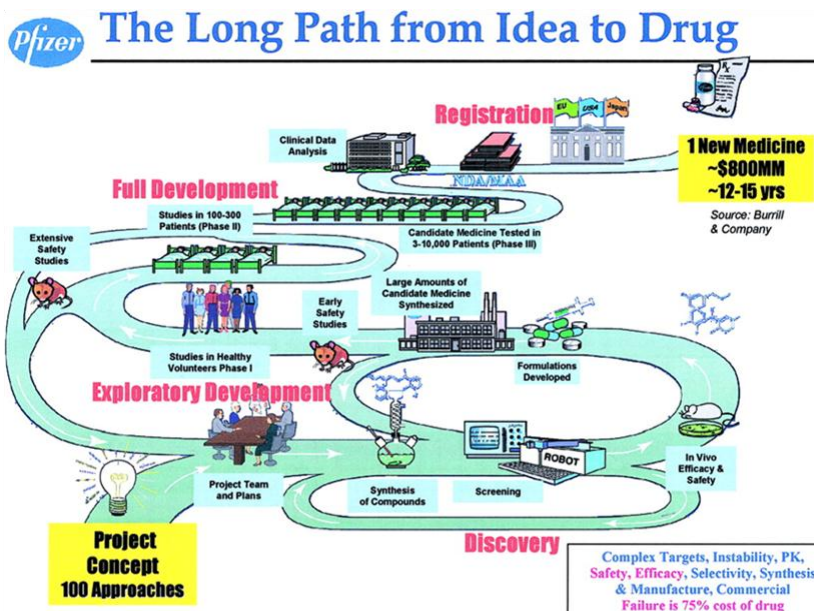


I. Introduction

Les présentes grandes lignes vous fournissent des informations sur le premier module de Xplore Health : Comment les médicaments sont-ils développés? Ce guide vous présentera d'abord le sujet pour vous permettre de préparer votre cours et vous donnera toutes les informations nécessaires pour enseigner à vos élèves les connaissances préalables indispensables et pour organiser des activités de base. Le présent guide procure des renseignements sur l'état des connaissances actuelles dans le domaine de la recherche et sur les aspects éthiques, juridiques et sociaux du développement des médicaments.

II. État des connaissances actuelles

Le premier module de Xplore Health aborde le thème de la « recherche de nouveaux médicaments » et examine les phases de développement d'un médicament d'un point de vue scientifique et technique. Il passe en revue les longues étapes de recherche et de développement, de la recherche scientifique à la collaboration entre les industries pharmaceutiques et biotechnologiques et les chercheurs universitaires en passant par les coûts de développement d'un médicament, les derniers essais et la phase d'enregistrement. Ce processus de longue durée, qui peut prendre plusieurs années, est représenté dans l'image ci-dessous.



From: Scott P. Kennedy and B. J. Bormann, *Experimental Biology and Medicine* 231:1690-1694 (2006)



Les points suivants devraient être discutés avec les élèves lorsque vous présentez ce module :

1. D'où viennent les idées de nouveaux médicaments

Le processus de développement d'un nouveau médicament, de l'idée à la mise sur le marché, dépend de chaque produit. Par le passé, de nombreux médicaments ont été trouvés par un heureux hasard. Dans la dernière partie du 20^e siècle, la conception rationnelle d'un médicament a commencé à contribuer à la découverte et au processus de développement de médicaments, et les nouvelles technologies ont montré leur importance pour le développement de nouveaux médicaments. Les substances découvertes au 21^e siècle sont peut-être le résultat d'une connaissance plus précise du fonctionnement de nos cellules et de notre organisme, et d'une analyse des génomes humains et autres.

2. Recherche interdisciplinaire : chimie / biologie / calcul informatisé

Les premières étapes de la recherche de nouveaux médicaments sont bien souvent effectuées par des équipes interdisciplinaires, provenant fréquemment des sphères scientifiques comme la chimie, la biologie et le calcul informatisé (pour prévoir les interactions chimiques-biologiques d'une part et pour analyser le grand nombre de données obtenues dans les essais).

Les domaines de recherche sont les suivants :

- **Génomique et Bio-informatique**

L'accessibilité de la séquence génomique des êtres humains et des autres espèces permet aux scientifiques d'analyser la position des gènes dans les chromosomes des espèces, et de là, d'identifier les protéines qui constituent le protéome des espèces. Toutes ces analyses nécessitent une expertise dans le domaine de la bio-informatique, les résultats étant la disponibilité des cibles, principalement des protéines, qui sont susceptibles d'être associées à certaines maladies (cibles thérapeutiques).

- **Biologie structurale et conception de médicaments**

Les cibles thérapeutiques sont des entités tridimensionnelles dont les structures peuvent être déterminées par des techniques telles que la cristallographie par rayon X ou la résonance magnétique nucléaire. L'interaction entre les entités chimiques ou biologiques et ces cibles thérapeutiques peut être analysée à l'aide d'ordinateurs, de futurs médicaments seront ainsi conçus et, lorsqu'ils seront synthétisés, la structure de leur



interactions indésirables soient identifiées et que des composés soient sélectionnés pour leurs propriétés et l'absence de toxicité.

Les composés qui sont sélectionnés pour les tests précliniques de sécurité doivent être produits en quantités importantes, et les éventuelles impuretés qui résultent de ces procédures synthétiques sont identifiées et séparées du principe actif dans des environnements réglementés (Bonnes pratiques de laboratoire, BPL).

Une substance active peut être approuvée pour passer des tests chez l'homme lorsque les impuretés sont en dessous d'un certain seuil de sécurité, et une fois que la toxicité de ces impuretés a également été testée.

Les candidats précliniques (les substances actives) qui ont été sélectionnés pour faire l'objet de tests chez l'homme sont préparés sous des formes qui sont biodisponibles, en fonction du mode d'administration (par voie orale, par intraveineuse, etc.). Le développement de cette formule médicamenteuse nécessite souvent de tester la combinaison (substance active + excipients) au regard de la stabilité, l'absorption, dissémination, etc.

3. Phases cliniques

- **Phase clinique I**

La première phase consiste à tester le médicament sur des sujets volontaires sains pour confirmer la sécurité d'emploi du composé qui a d'abord été observée sur des animaux, en administrant des doses de plus en plus élevées à l'être humain. Lors de ces tests, on recense la survenue d'évènements indésirables éventuels, ainsi que la concentration des composés dans les échantillons et prélèvements humains (sang, urine). Les propriétés ADMET des candidats cliniques de plusieurs sujets volontaires sont également analysés statistiquement.

- **Phase clinique II**

La deuxième phase clinique vise à déterminer la bonne dose. Une fois que les composés testés dans la phase clinique I ont été reconnus sûrs à différentes doses, les premiers tests d'efficacité des composés candidats cliniques sont réalisés sur des patients atteints de la maladie à traiter selon des conditions approuvées par les agences de réglementation des médicaments. L'objectif de ces essais cliniques de phase II consiste à déterminer la dose optimale pour observer un effet thérapeutique, et la marge thérapeutique entre l'effet obtenu et les éventuels effets secondaires mineurs. Dans la plupart des cas, ces essais cliniques de phase II sont réalisés en double aveugle : certains patients reçoivent le



composé analysé, alors que d'autres se voient administrer un placebo (sans effet recherché), et ni l'équipe médicale qui réalise les tests ou analyse les données, ni le patient ne savent quel traitement (un médicament ou un placebo) il reçoit.

- **Phase clinique III**

À ce stade, l'efficacité du médicament est évaluée en fonction de la maladie validée chez les patients. Pour les composés qui ont été reconnus comme étant statistiquement efficaces chez plusieurs patients traités lors de la phase clinique II, une dose sûre et efficace est sélectionnée pour les études cliniques de phase III de grande envergure, généralement réalisées sur un plus grand nombre de patients dans différents pays. Un système en double insu est utilisé ici aussi, et en plus, l'efficacité et la sécurité d'emploi du composé à l'étude est comparée en aveugle au traitement de référence, c'est-à-dire un traitement efficace qui a déjà été approuvé pour la même maladie. Après les études cliniques de phase III, l'effet combiné pour traiter une maladie chez les patients est validé.

4. Enregistrement / Homologation / Phase de commercialisation

Un médicament peut être mis sur le marché après avoir reçu l'autorisation d'agences de réglementation dans chaque pays ou zone géographique (par exemple l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (AEEM), l'Agence fédérale américaine des produits alimentaires et médicamenteux, FDA). Ces agences analysent minutieusement le dossier pour ensuite approuver la mise sur le marché du nouveau médicament ou pour demander des tests supplémentaires, ou encore pour refuser un médicament en raison d'une absence d'efficacité ou d'éventuels effets secondaires associés à l'administration chez l'homme.

Une fois qu'un médicament est mis sur le marché, sur autorisation des médecins qui déterminent si un patient peut bénéficier du traitement à une certaine dose, le médicament sera administré aux patients. L'équipe médicale analyse les éventuels effets secondaires associés à l'utilisation d'un nouveau médicament et recense d'éventuels effets secondaires néfastes aux agences de pharmacovigilance dans différents pays. Si un nouveau médicament est consommé par un grand nombre de patients, et que certains effets secondaires inattendus surviennent de manière statistiquement significative, le médicament peut être retiré du marché.



III. Aspects éthiques, juridiques et sociaux (ELSA) du développement de médicament

Voici un certain nombre d'opinions et de mesures pour encourager les discussions en classe sur les aspects éthiques, juridiques et sociaux (ELSA) de la procédure de développement de médicaments :

1. Consommation de médicaments : rare, adaptée ou excessive ?

- **Une société surmédicalisée**

Un nombre croissant d'experts semblent penser que nous vivons dans une société surmédicalisée. Il ne fait aucun doute que les médicaments sont absolument nécessaires lorsque des personnes souffrent d'une maladie ou d'un trouble grave qui met sérieusement leur santé et leur bien-être en danger. Toutefois, nous devrions nous interroger : sommes-nous réellement d'accord avec le fait que tout puisse être soigné et guéri par des médicaments ? Faisons-nous suffisamment attention à diversifier notre alimentation et à nous nourrir correctement, à éviter un style de vie sédentaire en faisant régulièrement de l'exercice ou en pratiquant certains sports, en passant moins de temps assis devant la télévision ou l'ordinateur, en consommant moins de substances toxiques et en passant plus de temps avec les personnes que nous aimons et dont nous sommes proches, et en réduisant le plus possible notre consommation de médicaments ?

- **Prendre conscience de sa propre santé**

Notre corps est une machine extraordinaire et le résultat de millions d'années d'évolution, mais nous devons également lui prêter main-forte, en prenant en compte le bien-être de notre esprit, en lui permettant de se développer et de prendre des décisions bien plus éclairées en fonction de ce qui nous rend plus heureux.

- **Consommation de médicaments**

L'augmentation de l'espérance de vie est directement proportionnelle à l'utilisation rationnelle de médicaments, dans toutes les sociétés. Les antibiotiques permettent de sauver des vies, et leur utilisation appropriée est en corrélation directe avec l'allongement de l'espérance de vie.

En réalité, il n'existe aucun médicament inoffensif (pas même l'aspirine qui est pourtant largement consommée), et il faut garder à l'esprit que tous les médicaments, dans une plus ou moins grande mesure, ont des effets secondaires indésirables et inévitables. Pourtant, nous ne sommes toujours pas en mesure d'éviter ces effets secondaires.



déposés à la pharmacie où ils seront donnés à des organisations de recyclage (qui apporteront ces médicaments dans d'autres régions du monde où les besoins sont importants). Les médicaments dont la date de péremption est passée ne doivent pas être jetés à la poubelle ou dans les canalisations des eaux résiduelles, il faudrait idéalement les apporter dans des points de recyclage où ils seront traités et jetés de manière appropriée.

- **Interactions entre différents médicaments**

Certains médicaments risquent d'interagir avec d'autres médicaments pris par le patient. Cette éventuelle interaction doit être très sérieusement prise en considération, parce qu'elle peut soit réduire l'efficacité du médicament ou augmenter sa toxicité. Cette problématique est également expliquée dans les publicités et les notices de médicaments pour mettre en garde contre la consommation excessive de médicaments.

- **Utilité de l'avis du médecin et des notices**

L'avis du médecin doit toujours être suivi en cas de consommation de médicaments : pour les médicaments délivrés sur ordonnance, il faudrait toujours suivre les conseils donnés, et les patients devraient toujours prévenir leur médecin, et leur pharmacie, s'ils prennent d'autres médicaments, lorsqu'ils demandent un médicament sans prescription particulière (en vente libre). Les pharmacies disposent d'un système d'information qui signale les interactions possibles de tous les médicaments autorisés. Ne vous êtes-vous jamais demandé pourquoi les notices des médicaments signalent très souvent que si la consommatrice est enceinte ou pense l'être, des précautions particulières doivent être prises avant de prendre le médicament ? Il pourrait s'agir d'un exemple de l'éventuelle toxicité évoquée plus haut, qui pourrait avoir des conséquences néfastes sur le fœtus.

Les notices des médicaments incluses dans l'emballage renferment une description très détaillée, comme prescrit par la loi, des effets bénéfiques escomptés du médicament et des éventuels effets secondaires indésirables (généralement appelés « effets indésirables ») répertoriés en fonction d'une échelle de risque, du plus rare au plus fréquent. Avec un peu plus d'attention, on peut lire qu'il est recommandé d'être prudent en cas de consommation de médicaments. Si le médecin du patient est informé de réactions indésirables, il le signale à un système central de pharmacovigilance présent dans chaque pays.

2. Traitement des symptômes ou traitement des patients ?

À quelques exceptions près, la plupart des médicaments produits ont pour objectif de soulager ou de faire disparaître des symptômes, mais ils n'influent pas sur l'origine de la



maladie (ils ne soignent généralement pas la cause sous-jacente de la maladie). En effet, dans une large mesure, les causes des maladies sont davantage liées à l'état de santé général de l'individu affecté qu'au mauvais fonctionnement d'un organe spécifique du corps, bien qu'actuellement la recherche biomédicale tende à se concentrer davantage sur l'éventuelle origine moléculaire des maladies. De plus en plus de citoyens cherchent de l'aide pour leurs problèmes de santé auprès de types de traitements alternatifs ou de traitements « non conventionnels » qui comportent moins de risques et moins d'effets secondaires indésirables. Ces autres traitements, appelés traitements « alternatifs » ou « complémentaires » (en particulier l'homéothérapie, l'acupuncture et les traitements orthomoléculaires), reposent sur une conception de la maladie ou du dysfonctionnement de la santé qui considère la personne dans son ensemble, en tenant compte des facteurs émotionnels, nutritionnels et environnementaux.

Le recours à des types alternatifs de traitement peut présenter des risques importants en fonction de la maladie. Si le patient investit son temps dans un traitement alternatif et que ce temps est vital dans la progression de la maladie, il arrive parfois qu'il soit trop tard pour administrer un médicament traditionnel parce que la maladie a trop évolué. Cette observation est pertinente pour les maladies telles que les anomalies génétiques ou le cancer.

Il existe des traitements alternatifs qui fonctionnent parce qu'ils contiennent une substance active extraite de la nature, tels que les infusions médicinales qui se sont révélées efficaces. Les détracteurs des médicaments alternatifs avancent que les essais médicaux ne démontrent aucune preuve clinique concluante en faveur d'une éventuelle efficacité de ces traitements. C'est ainsi qu'une étude publiée dans *The Lancet* en 2005 a analysé plus de 100 essais cliniques et n'a pas trouvé d'éléments prouvant que l'homéopathie fonctionnait mieux qu'un placebo.

3. Le coût économique des médicaments

Le coût économique des médicaments est déterminé par le coût élevé de la recherche, du développement et de la production des molécules. Les firmes pharmaceutiques ont tendance à souligner que, selon elles, c'est le coût élevé de la production des molécules qui constituent la substance active du médicament qui engendre leur coût global, un coût qui, en général, pourrait augmenter et passer de 900 à 1000 millions de dollars. Ce chiffre inclut tout le processus de recherche qui englobe l'innovation, le développement, la conduite d'essais cliniques, l'enregistrement et les brevets, et les stades à passer avant qu'un médicament reçoive une autorisation de commercialisation et puisse être



consommé. Il est également difficile de connaître ce que représentent les coûts réels de tout ce processus par rapport aux prix du produit sur le marché.

Les coûts de développement d'un médicament sont très élevés, et beaucoup d'incertitude entoure tout ce processus. De plus, le prix des médicaments pharmaceutiques / biotechnologiques est strictement réglementé par les autorités de nombreux pays du monde, et les firmes pharmaceutiques n'engrangent pas de marges importantes qui leur permettent de compenser les investissements et les dépenses avec des revenus provenant de la vente de leurs produits.

D'autre part, étant donné la durée limitée pendant laquelle une firme a l'exclusivité pour vendre un produit (qu'on appelle communément « durée de protection conférée par un brevet »), il faut s'attendre à ce que le groupe souhaite amortir rapidement les coûts de production déclarés ou « supposés ». Une solution de rechange pour ces entreprises est de présenter des médicaments avec un brevet sur le point d'expirer comme de « nouveaux » produits dont seule la forme de présentation, la formule pharmaceutique ou les formes de diffusion ont été changées, sans avoir modifié la substance active originale. En réalité, ces prétendus nouveaux médicaments seraient d'anciens médicaments déguisés.

Exemple : un autre moyen de contourner cette limite de durée est d'ajouter d'autres composés aux anciens médicaments (par exemple : aspirine avec vitamine C), cela permet d'accroître le cours du marché et de les vendre généralement à un prix supérieur simplement parce qu'ils sont considérés comme de « nouveaux médicaments ».

Il n'est pas rare pour l'industrie pharmaceutique de promouvoir et financer la recherche et le développement de médicaments susceptibles d'avoir une puissance concurrentielle par rapport à des produits similaires dans le but de gagner une plus grande part de marché. Ces médicaments sont ce qu'on appelle « les succédanés », ils appartiennent à la même famille et apportent des bénéfices et des risques très similaires aux médicaments existants.

De plus, il existe aussi les maladies dites « rares », nommées ainsi parce qu'un très petit nombre de personnes souffrent de ce type de maladie, et il est donc extrêmement peu probable que des firmes de production récupèrent un jour l'investissement qu'elles auraient dû consentir pour mettre le nouveau médicament sur le marché. Cette situation soulève la question des « médicaments orphelins », désignés ainsi parce qu'ils sont développés pour le traitement de maladies qui ne disposaient jusqu'alors d'aucun autre médicament.

Une fois que la durée de protection d'un brevet de médicament a expiré, le même médicament peut être produit par d'autres firmes, à un prix généralement beaucoup plus



faible. C'est ce que nous connaissons sous le nom de « génériques » (des médicaments qui contiennent la même substance active que la « marque », mais à un prix beaucoup moins élevé). Cela encourage les autorités sanitaires du monde entier à favoriser la distribution des médicaments génériques parce que dans ce cas d'importantes économies sont réalisées dans les dépenses de soins de santé des États et des citoyens.

Un rapport de Médecins sans Frontières, du titre très explicite « Déséquilibre fatal », révèle qu'en 2001, il n'existait et n'existe encore aujourd'hui aucune solution de rechange thérapeutique efficace ou de recherche en cours pour les maladies qui touchent les pays particulièrement pauvres et leurs citoyens, sans doute parce que l'investissement qui serait nécessaire pour mener les recherches ne serait pas assez rentable économiquement pour les grandes firmes qui développent et commercialisent ces médicaments.

4. Essais cliniques de médicaments pour l'homme

Avant qu'un médicament ne reçoive l'autorisation d'être commercialisé, il doit passer par un long processus de tests concernant sa supposée efficacité et son éventuelle toxicité, d'abord sur des animaux de laboratoire et ensuite sur l'homme, et enfin sur des sujets atteints de la maladie ou des volontaires sains. Ce processus est connu sous le nom d'« études cliniques ». L'organisme qui délivre l'autorisation de commercialisation est appelé « agence de réglementation ». L'industrie pharmaceutique doit envoyer à l'organisme de réglementation toutes les informations se rapportant au processus de fabrication du médicament, et notamment, les éventuelles indications de toxicité, les effets secondaires indésirables possibles, ainsi que les résultats des essais cliniques obligatoires.

Une question importante se pose : les fabricants transmettent-ils réellement aux agences de réglementation tous les résultats des essais cliniques qui ont été menés, indépendamment de la question de savoir si ces résultats démontrent une plus grande efficacité du médicament ou le contraire ?

Dans les essais cliniques sur des volontaires sains, la population à l'étude qui fait partie des essais cliniques sur les médicaments représente généralement un échantillon de la population considérée comme étant la « population idéale » : des sujets sains de 20 à 45 ans. Cependant, cet échantillon est-il réellement représentatif de la population qui utilisera le médicament une fois que celui-ci sera mis sur le marché? Il y a peu de chance. Les personnes âgées sont fréquemment exclues, et bien souvent, c'est précisément ce groupe de patients qui sera le plus grand consommateur du tout nouveau médicament.



Depuis un certain temps déjà, plusieurs pays en développement (notamment le Brésil, l'Inde et l'Afrique du Sud) ont décidé de contourner les réglementations du commerce international (c'est-à-dire les réglementations imposées par les pays les plus riches) en matière de brevetage et se sont lancés dans la production de médicaments génériques (à un prix très bas et de ce fait plus accessible) traitant les maladies graves qui frappent ces populations.

