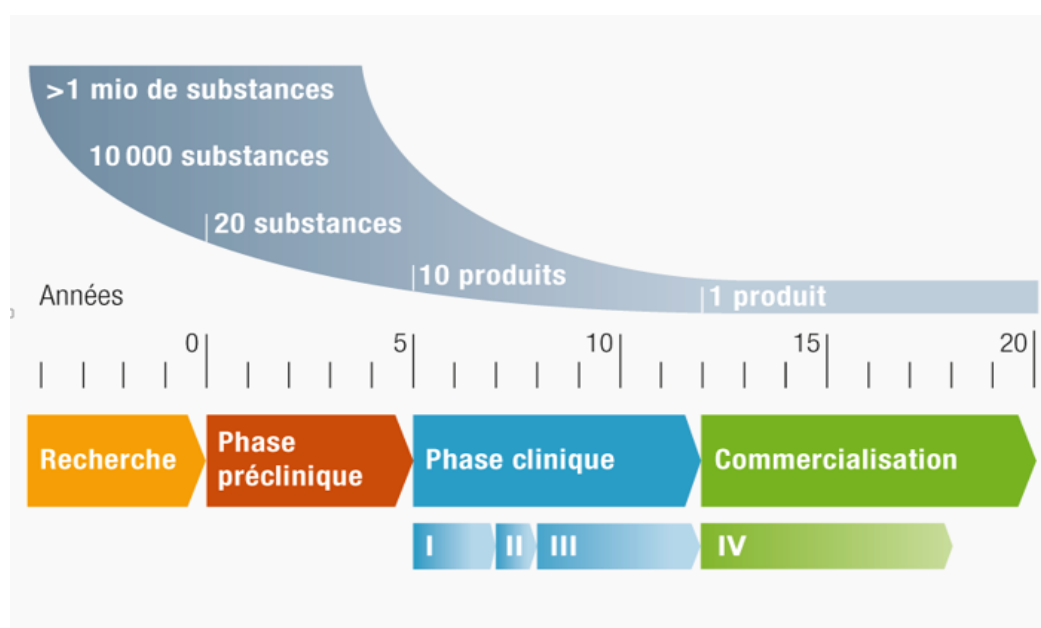


Chapitre_2

Phases de développements de médicaments

Le processus qui conduit à l'introduction d'un nouveau médicament est long et complexe qui dure 10-15 ans. Sur 10 000 molécules testées in vitro, seulement 10 d'entre elles font l'objet d'un brevet et une seule sera mise sur le marché.



Processus de développement des médicaments

Les phases de la découverte d'un médicament sont décrites ci-dessous.

1. Phase de recherche

Au cours l'histoire, la découverte de nouveaux médicaments a été réalisée grâce au hasard et à la perspicacité des scientifiques (pénicilline, sulfamidés, hypoglycémiantes, clonidine, sildénafil,...). Actuellement la découverte de nouveau médicament est réalisée à partir de plusieurs stratégies complémentaires.

Des chercheurs académiques (universités) et industriels (laboratoires pharmaceutiques) collaborent afin de comprendre la maladie. Dans la phase de la recherche c'est la phase qui

précède le dépôt du brevet. La recherche fondamentale s'effectue d'abord à comprendre les mécanismes de la maladie afin de déterminer la cible que le médicament devra atteindre. Puis c'est le criblage : de très nombreuses molécules (plusieurs milliers) sont testées afin de retenir que celles éventuellement efficaces (généralement une centaine). Ces dernières font l'objet d'un dépôt de brevet valable pendant 20 ans pour protéger l'innovation liée à ces molécules.

2. Phase précliniques

Avant son administration, le candidat médicament devra subir toute une série de tests sur des modèles cellulaires et animaux pour démontrer son efficacité et son innocuité. Les compagnies pharmaceutiques sont obligées de démontrer la sécurité du médicament pour les humains et de prouver que les avantages thérapeutiques et les risques associés aux effets indésirables causés par le composé. Ces études sont menées en respectant les règles édictées par les instances réglementaires. Les protocoles des essais cliniques doivent faire l'objet d'évaluations et de suivis étroits.

Les différentes études effectuées lors de la phase préclinique se font en parallèle.

2.1. Etude pharmacodynamique

Quel que soit le médicament que l'on désire sélectionner (un analgésique, un antibiotique ...etc.), il est nécessaire de déterminer de manière approfondie son mécanisme d'action. Ces études, se font sur l'animal, sur des organes isolés, des cellules isolées, des fractions cellulaires isolées, enzymes ou sur des récepteurs. Elles précisent les propriétés et les mécanismes d'action des médicaments.

2.2. Etude pharmacocinétique chez l'animal

Elle évalue l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination du candidat médicament. Elle est effectuée sur des modèles in vitro chez l'animal.

2.3. Etude toxicologique

Cette étude est menée partiellement in vitro chez l'animal. On distingue les études de toxicité aiguë (dose unique) et les études de toxicité subaiguë (doses répétées sur plusieurs semaines ou mois). La toxicité ne sera pas seulement jugée sur la survie ou la mort des animaux, mais aussi sur des critères cliniques (évolution pondérale, activité motrice...).

3. Phase clinique

Au terme de l'étude chez l'animal, on décidera si la molécule étudiée mérite d'être essayée chez l'homme ou doit être abandonnée. L'analyse complète des résultats permet d'évaluer le rapport efficacité/toxicité. La mise en route des essais chez l'homme dépendra de ce rapport et de sa comparaison avec ceux de principes actifs de même type, éventuellement déjà commercialisés. La pharmacologie clinique évalue les propriétés des médicaments (efficacité, tolérance, pharmacocinétique, la pharmacodynamie...) très souvent chez l'homme sain et malade. Cette phase de développement correspond à la succession de différents types d'études conduite sur l'homme : les études cliniques de phase **I**, **II** et **III**.

3.1. Etude clinique Phase I

Le candidat-médicament est administré à l'homme pour la première fois effectuée sur des centaines de volontaires sains (non malade) durant 6 à 18 mois sous surveillance étroite au sein de structures particulières agréées, jusqu'à ce qu'apparaissent les premiers signes d'intolérance, repérés grâce à la surveillance clinique et au suivi des constantes biologiques. Cette phase permet d'évaluer les grandes lignes du profil de tolérance du produit et de son activité pharmacologique. Classiquement les études de phase I se déroulent à de très faibles doses. Cette phase comprend les premières études de pharmacocinétique permettant de déterminer la biodisponibilité, la résorption, la diffusion, le métabolisme et l'élimination du médicament. Ces essais sont en général réalisés sur nombre restreint de volontaires et sains (100/200) répartis en petits groupes (10/20) et par des médecins ayant une compétence en pharmacologie clinique. Si le médicament se montre plus toxique que prévu, ou encore est mal toléré, les essais sont immédiatement arrêtés. Le composé est retiré du programme. Le but de cette phase n'est pas de mettre en évidence l'efficacité du produit, mais sa tolérance. En général entre 1 à 3 molécules sont retenues pour la phase II.

3.2. Etude clinique de Phase II

Se déroule en général en milieu hospitalier. Il s'agit ici de vérifier la dose optimale en termes d'efficacité et de tolérance du candidat médicament chez un petit nombre de personnes malades. Cette étude est réalisée avec un nombre limité de patients sélectionnés (de 100 à 400). Cette phase dure de 1 à 2 ans. Une mise en évidence et preuve du ou des activités du principe actif. Elles sont complétées par la détermination des paramètres pharmacocinétiques en vue de déterminer la vitesse d'absorption du principe actif, d'établir son taux de fixation aux protéines plasmatiques, sa distribution dans divers tissus, son métabolisme éventuel, son élimination et sa demi-vie, permettant d'établir le mode d'emploi. De telles études sont initialement réalisées sur des animaux avant d'être transposées à l'homme. Toutefois, la tendance actuelle s'oriente vers l'usage de cultures cellulaires humaines appropriées au cours d'une étape préliminaire.

3.3. Etude clinique Phase III

C'est la phase réelle d'essai thérapeutique. Elle est conduite chez les patients atteints de la maladie à traiter. Les règles méthodologiques sont très précises et l'essai doit être mené en comparaison entre deux groupes, l'un sous traitement, l'autre sous placebo, afin de diminuer la part de subjectivité de l'évaluation.

Il s'agit le plus souvent d'études comparatives entre le candidat médicament et le traitement de référence de la maladie, études au cours desquelles le nouveau produit doit au minimum montrer une équivalence au traitement de référence et au mieux à une supériorité par rapport à celui-ci. Durant cette dernière étape, la forme galénique définitive est mise au point et les études d'efficacité thérapeutique seront complétées par celles nécessaires à la qualité pharmaceutique du produit. Elle conduit à la demande d'autorisation de mise sur le marché est délivrée en cas de succès et le suivi post commercialisation constitue la phase IV (phase de commercialisation).

4. Phase IV commercialisation

Études des effets à long terme et de l'utilisation du médicament sur d'autres populations de malades. Après la mise sur le marché, les études de phase IV surveillent le profil d'efficacité et de tolérance du produit, évaluent ses effets dans des sous-groupes de patients spécifiques non étudiés auparavant, ou en comparaison à de nouveaux produits de référence. Cette phase se déroule en parallèle du suivi de sécurité du produit par les programmes de pharmacovigilance.

