



L'ESPOIR D'UNE GUÉRISON

De la molécule au médicament

Un voyage captivant dans les coulisses du
développement pharmaceutique

TABLE DES MATIÈRES

LE CORPS HUMAIN EST UN MIRACLE	03
LA CELLULE	04
LE CORPS HUMAIN EST VULNERABLE	06
NOTRE CONNAISSANCE SCIENTIFIQUE EVOLUE	08
UN VRAI TRAVAIL DE DETECTIVE	10
EN QUETE D'UNE CLE MOLECULAIRE	12
DE LA MOLECULE AU MEDICAMENT	14
DONNER VIE A UN NOUVEAU MEDICAMENT	16
APERCU DE LA MOLECULE AU MEDICAMENT	18
AU CROISEMENT DU DEVELOPPEMENT ET DE LA PRODUCTION	20
TARIFICATION ET INFORMATIONS	22
DONNER UN NOUVEL ESPOIR AUX PATIENTS	24

L'ESPOIR D'UNE GUÉRISON

La médecine a connu une véritable révolution, cette dernière décennie. Depuis le début des années 1990, les scientifiques ont découvert et développé plus de 300 nouveaux traitements pour plus de 150 affections. Nous pouvons désormais soulager, ralentir ou guérir de nombreuses maladies auparavant mortelles.

Il subsiste, cependant, toujours plus de maladies que de traitements. Les gens vivent plus longtemps et souffrent davantage de maladies chroniques. Une maladie ne touche pas seulement le patient, mais aussi son entourage.

Le besoin de nouveaux médicaments encore plus efficaces est ressenti avec une acuité inédite. Mais nous avons aussi besoin de moyens préventifs pour éviter les maladies, de diagnostics pour identifier les maladies au stade le plus précoce possible, ou bien encore de biomarqueurs qui permettraient de distinguer les différents types d'une même maladie afin de développer un traitement ciblé pour chaque patient. Chaque patient est unique. Il mérite, en ce sens, une approche personnelle et un traitement 'sur mesure', par exemple à travers des formes d'administration 'intelligentes' qui augmentent son confort et l'adhérence thérapeutique.

Mais nous allons encore plus loin dans notre engagement. Si vous n'êtes pas malade, nous voulons aussi vous accompagner dans le suivi permanent de votre état de santé. Des développements spectaculaires en électronique et l'accès numérique à l'information du monde entier offrent des possibilités inouïes. Grâce à des conseils à votre mesure, nous vous aidons à garder le cap 'dans la maladie et la santé'.

Cette brochure vous emmène dans les coulisses du développement pharmaceutique. Nous en étudierons le parcours complet, de la molécule au médicament : les recherches de base, les études précliniques et cliniques, les Autorisations de Mise sur le Marché, le prix et le remboursement, la production, le marketing, la vente et le suivi. Un parcours de plusieurs années, impliquant des investissements sans cesse croissants dans des techniques innovantes. Tandis que nous devons faire face à des exigences toujours plus strictes, sur le plan des Autorisation de Mise sur le Marché délivrées par les autorités de santé par exemple, la pression des prix ne diminue pas. Nous nous projeterons également dans le futur, pour donner un espoir aux patients et à leurs familles. L'espoir d'un traitement parfaitement 'sur mesure', avec un seul objectif : une guérison complète.

LE CORPS HUMAIN EST UN MIRACLE

Votre corps est un système unique, d'une incroyable complexité... mais vous ignorez bien souvent la miraculeuse alchimie intérieure qui vous permet de rester en vie, alerte et actif.

Vous êtes extraordinaire !

Rendez-vous compte : vous avez commencé votre vie sous la forme d'une cellule unique qui a été capable, en neuf mois à peine, de se multiplier pour faire de vous un petit être humain à part entière. Le résultat de cette croissance vertigineuse ? Un adulte est composé de 100 trillions (100 000 000 000 000) de cellules. Pour vous donner un ordre de grandeur, votre corps compte 10 000 fois plus de cellules qu'il y a d'habitants sur Terre !

Votre corps comprend plus de 200 types de cellules différentes. Les unes forment votre cœur, les autres votre cerveau ou tous les organes qui permettent à votre organisme de fonctionner. Les globules rouges, par exemple, transportent l'oxygène des poumons aux tissus, tandis que les globules blancs protègent votre corps contre les infections. Un miracle né de la division initiale d'une seule cellule. Fabuleux, non ?

Quelques faits... surprenants

- En 70 ans, un cœur humain aura battu plus de 2,5 milliards de fois.
- Les voies aériennes et les cavités des poumons d'un adulte ont la même superficie qu'un court de tennis.
- Toutes les quatre secondes, un être humain génère suffisamment d'énergie pour propulser une pomme au sommet de la tour Eiffel.
- Votre corps compte des millions de cellules nerveuses qui, en une seconde, peuvent convoyer un message entre les orteils et le cerveau à dix reprises.



LA CELLULE

Une merveille d'ingénierie à l'échelle de l'infiniment petit.

Les cellules humaines sont si petites que certaines structures ne peuvent être vues qu'à l'aide d'un microscope électronique... des appareils pourtant tellement puissants qu'ils peuvent grossir une cellule 500 000 fois, de quoi donner l'impression qu'une fourmi mesurerait deux kilomètres de long !

Vos cellules contiennent des organites. Ces petites structures sont chargées de fonctions spécifiques, à l'image de vos organes. Les mitochondries alimentent vos cellules en transformant la nourriture en énergie. Le cytosquelette, quant à lui, comprend de petits tubes et filaments qui, à l'instar de vos os, donnent sa structure à la cellule. Le noyau de la cellule constitue le plus grand organite.

Les secrets de la cellule : votre manuel d'instructions

Les scientifiques ont découvert un trésor d'informations dans le noyau de la cellule. Chacune de vos cellules contient, en effet, un manuel d'instructions moléculaire de trois millions de 'lettres', appelées bases, composant plus de 20 000 'mots' : vos gènes. Les scientifiques impliqués dans le Projet Génome humain entendent bien en lire chaque mot. Car ce 'livre de la vie', votre génome, décrit la manière de dupliquer, de construire et de préserver vos molécules, tissus et organes. Il est aussi ce qui vous rend unique.

Votre manuel d'instructions est codé dans une substance appelée l'ADN, l'acide désoxyribonucléique. Ce dernier se compose de deux longs brins de molécules répétitives, enlacés l'un autour de l'autre comme une vigne dans une structure appelée double hélice.

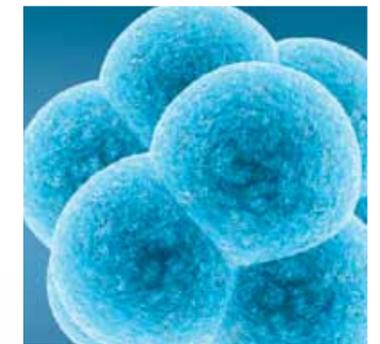
Les quatre 'lettres' de l'ADN font saillie

de ces brins. Il s'agit des molécules d'adénine (notée A), de cytosine (notée C), de guanine (notée G) et de thymine (notée T). A est liée à T comme C l'est à G, appariant les deux brins à la manière d'une fermeture éclair.

Même si les tissus du cœur ou du foie, la peau ou le sang sont très différents et jouent tous un rôle spécifique, chaque cellule contient étonnamment le même ADN.

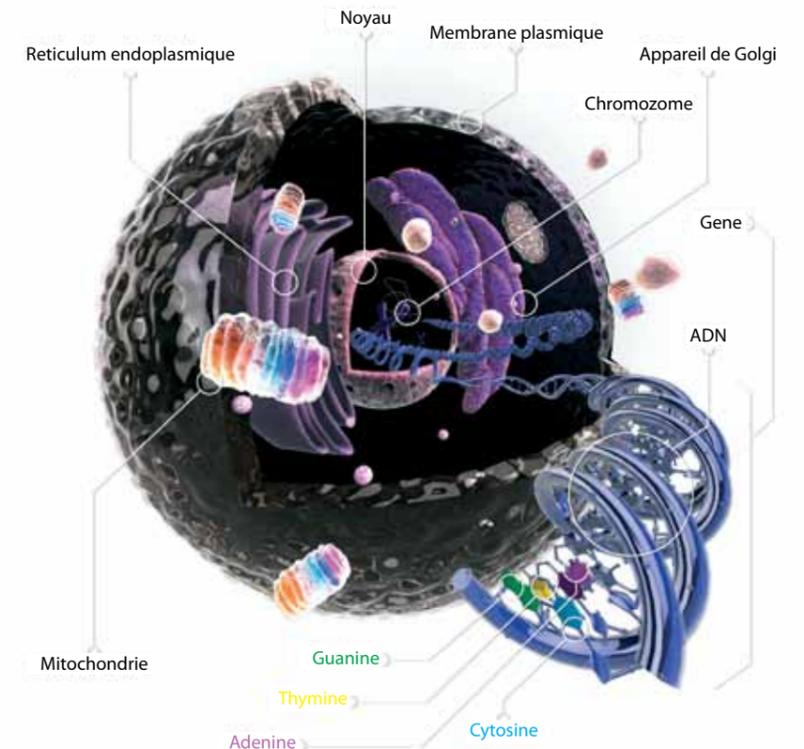
Plus merveilleux encore : bien qu'elles soient incapables de penser, vos cellules ont des lettres ! Saviez-vous, par exemple, qu'elles lisent, écrivent... et modifient même ce manuel d'instructions ? Lorsque la cellule se réplique ou doit créer de nouvelles protéines, les molé-

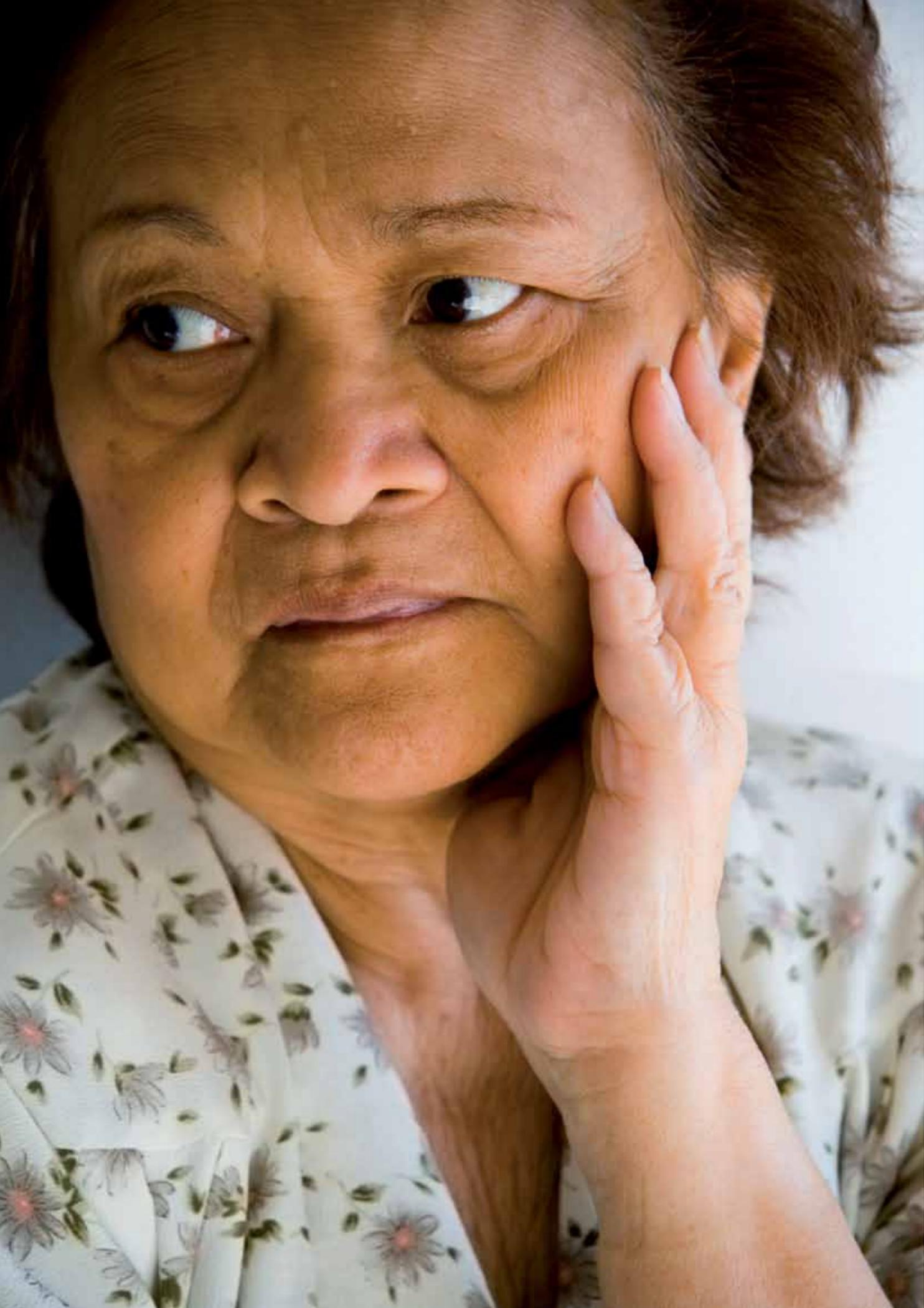
cules les plus importantes d'une cellule, elle décode son ADN. Les molécules polymérisées font alors office de stylos intelligents, en transcrivant la séquence de base sur de nouveaux brins.



Molécules

L'élément fondamental de tout objet physique, vous et cette brochure y compris, se compose de particules microscopiques appelées atomes. Les molécules sont une combinaison relativement stable de deux ou plusieurs atomes unis par des liens chimiques. De nombreuses molécules sont composées de différents types d'atomes – elles sont alors appelées 'composés'. L'eau contient, par exemple, deux atomes d'hydrogène et un atome d'oxygène. Les molécules telles que l'ADN renferment de nombreux atomes.



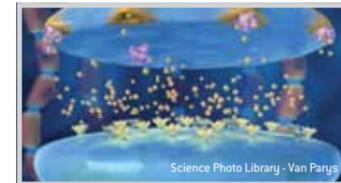


LE CORPS HUMAIN EST VULNERABLE

Bien que merveilleux, votre corps n'est pas invincible.

Et comme toute machine complexe, il peut tomber en panne.

Le corps peut tomber en panne



Votre code ADN recèle des erreurs. Votre style de vie peut porter atteinte à votre organisme. Vous n'êtes jamais à l'abri d'un souci... et vous vieillissez, tout naturellement. Un cocktail complexe de toutes ces causes provoque de nombreuses maladies.

Un intrus dans le système

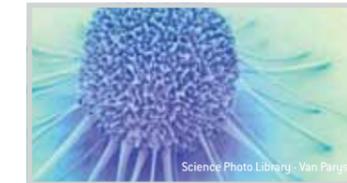
Les virus, tels que ceux de la grippe ou la varicelle, se comportent comme des virus informatiques. Ces petits bouts de codes ADN s'immiscent dans les cellules, détournent leurs fonctionnalités et les utilisent pour se répliquer à l'infini. Les bactéries, comme celles qui provoquent les intoxications alimentaires, sont de petites créatures qui se développent rapidement, s'alimentent et se reproduisent dans votre organisme.

Votre système immunitaire est un peu l'armée de votre corps. Il traque et détruit inlassablement les intrus. Il identifie les cellules, les virus ou les bactéries dont le code génétique est différent du vôtre et les élimine. Il n'est hélas pas parfait... et les envahisseurs peuvent parfois s'immiscer incognito ou prendre le contrôle de votre organisme.

Un 'bug' dans votre code

Tout comme un code informatique, votre code ADN peut receler des erreurs susceptibles de provoquer des dysfonctionnements. Certains de ces 'bugs' passent de génération en génération, d'autres peuvent vous toucher tout au long de votre vie. Dans le cas du cancer,

une cellule commence à se répliquer à l'infini parce que son 'logiciel système' a été incorrectement dupliqué ou endom-



magé. Chaque jour, vos cellules se reproduisent et dupliquent leur ADN des milliards de fois... et en faisant tellement peu d'erreurs que seule 1 personne sur 27 court le risque de souffrir d'un cancer avant 50 ans !

Vivre à la limite

L'infection au VIH, qui a déjà fait 25 millions de victimes dans le monde, constitue à ce jour la pandémie la plus destructrice de l'histoire. Cette maladie infectieuse est due au virus VIH qui a comme cible principale les cellules du système immunitaire, affectant ainsi les défenses de l'organisme contre les infections qui deviennent alors potentiellement mortelles. Le virus VIH s'intègre à l'ADN d'une cellule et permet alors à celle-ci de fabriquer de nouveaux virus. Lors de la synthèse de ces nouveaux virus des erreurs se produisent au niveau de leur matériel génétique ; par conséquent, ces nouveaux virus créés diffèrent de l'original.

Le VIH est donc un virus en constante mutation, ce qui rend impossible la guérison à l'heure actuelle. Mais grâce aux progrès thérapeutiques, la maladie a changé de statut : de rapidement mortelle elle est devenue chronique.

Un tiers de la population mondiale est actuellement infecté par la bactérie responsable de la tuberculose. Toute personne infectée, plus particulièrement les sujets dont le système immunitaire est affaibli (comme par exemple les personnes atteintes du Sida), a 10% de risques de développer cette mala-

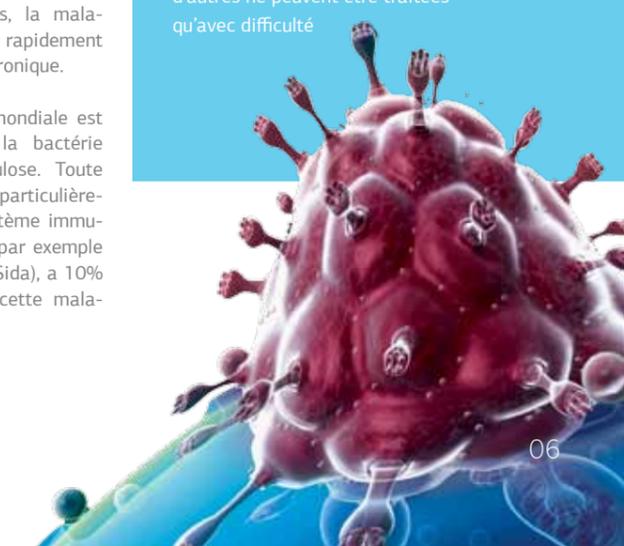
die pulmonaire souvent mortelle. C'est dans les pays en développement que l'infection par la tuberculose est prédominante. En Afrique, 30 à 50% de la population est en effet infectée par le bacille tuberculeux, contre seulement 5% dans les pays occidentaux.

Le premier antibiotique visant à traiter la tuberculose a été découvert il y a 50 ans, mais le traitement contre la tuberculose reste aujourd'hui très contraignant. Les patients doivent en effet prendre quatre antibiotiques quotidiennement et sans interruption pendant six à neuf mois, ce qui est impossible pour certains. De quoi permettre à une bactérie résistante sur dix millions de se multiplier et de se propager.

Nous poursuivons donc nos recherches sur un antibiotique qui guérit plus rapidement la tuberculose et élimine même la plupart des bacilles tuberculeux résistants. Un candidat-médicament de notre pipeline est très prometteur. En combinaison avec les antibiotiques existants et les programmes d'aide politiques et sociaux, ce médicament serait une arme puissante contre la tuberculose.

Les maladies en quelques chiffres

Nous avons recensé 30 000 maladies dans le monde. Selon l'Organisation mondiale de la Santé, aucun traitement valable n'existe pour ¾ d'entre elles, tandis que d'autres ne peuvent être traitées qu'avec difficulté





NOTRE CONNAISSANCE SCIENTIFIQUE EVOLUE

Heureusement, la science évolue constamment. Et ces avancées scientifiques nous permettent de parfaire notre connaissance du corps humain – du décryptage de la structure de l'ADN à la compréhension des erreurs de notre code génétique pouvant provoquer le cancer ou retarder la survenue de maladies cérébrales telles que la maladie d'Alzheimer..

Au cœur du code de la vie

Les scientifiques qui travaillent pour des centres de recherche, des universités ou des laboratoires pharmaceutiques doivent constamment relever le défi de

transformer cette connaissance en nouveaux traitements efficaces pour soulager les millions de patients qui souffrent de par le monde.

Les 10 prochaines années représenteront, en termes de médecine, un passionnant défi pour la science et un grand espoir pour l'humanité.

Le Projet Génome humain

Jusqu'en 1990, les scientifiques n'avaient pas décodé l'essentiel de notre manuel d'instructions génétique. Ils ne comprenaient pas non plus comment les 'lettres' et les 'mots' qu'il recèle peuvent susciter des maladies humaines. Le gouvernement américain décida alors d'aider financièrement les scientifiques à répertorier tous les gènes que compte notre génome. Des chercheurs britanniques, allemands, français, japonais et chinois s'associèrent très vite au Projet Génome humain (PGH).

Le projet était déjà en bonne voie quand, en mai 1998, une entreprise ambitieuse annonça qu'elle pouvait séquencer l'intégralité du génome humain en trois ans à peine, en utilisant la méthode radicalement innovante du 'séquençage en aveugle'. Les deux équipes se lancèrent dans la course

pour publier en premier la carte du génome humain. Elles finirent au coude à coude, avec une première esquisse du génome humain en 2000.

Le séquençage du génome humain a permis la découverte des gènes de nombreuses maladies et la recherche de nouveaux traitements. Nous savons déjà que plus de 1 000 gènes sont étroitement liés à des maladies. Leur identification est cruciale pour permettre aux scientifiques de répondre à des questions telles que : que fait le gène ? Quels gènes interagissent entre eux ? Comment un gène peut-il être rendu inoffensif pour provoquer une maladie ? Répondre à ces questions aide les scientifiques à imaginer des traitements, plus efficaces et présentant moins d'effets secondaires que ceux dont nous disposons actuellement.

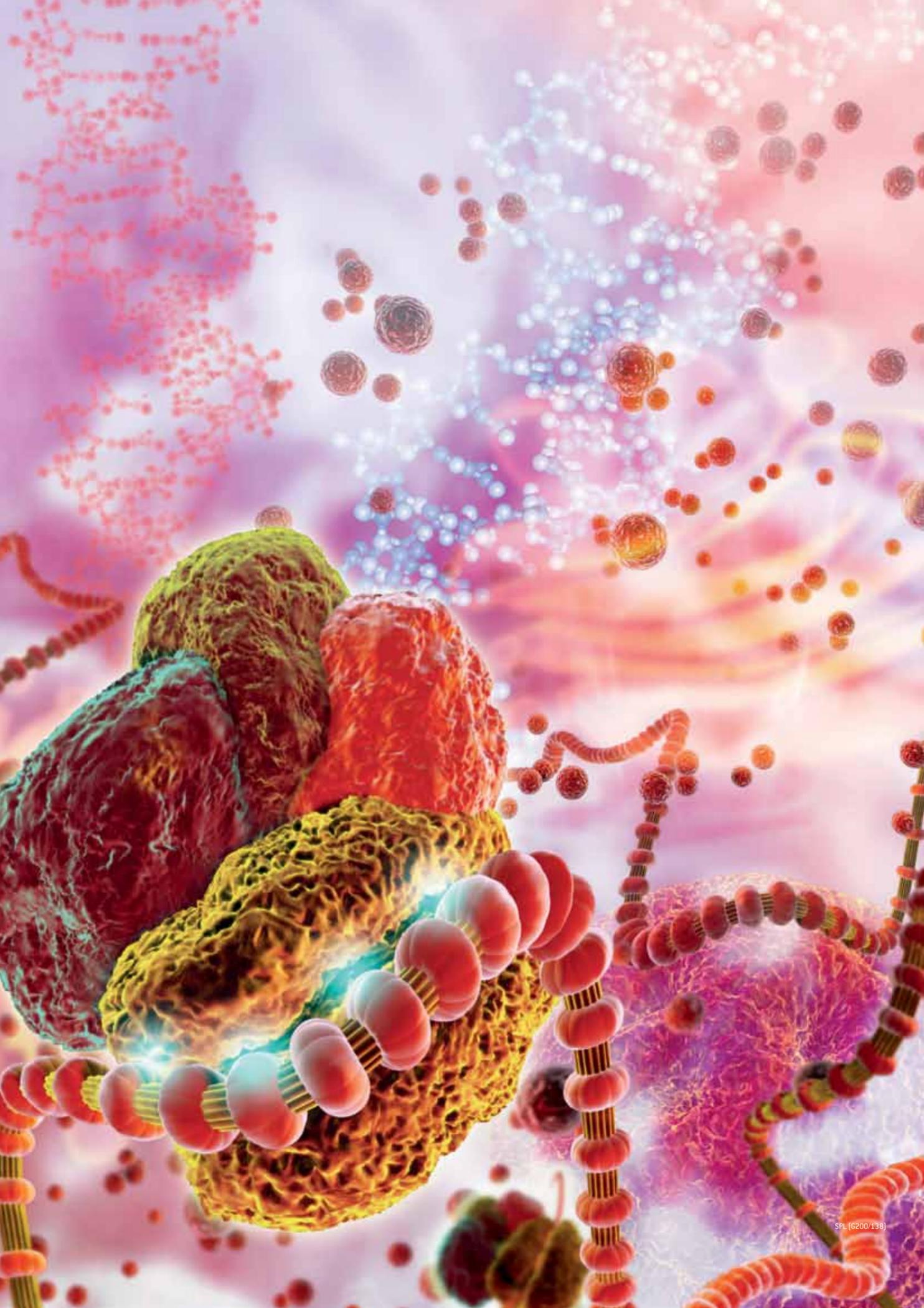


Science Photo Library - Van Parys



Le saviez-vous ?

- Si vous écriviez votre ADN, il remplirait 200 annuaires téléphoniques de 1 000 pages chacun.
- Il vous faudrait 9 ans et demi pour lire à haute voix les 3 milliards de 'lettres' qui composent notre ADN... à raison de 10 par seconde !



UN VRAI TRAVAIL DE DETECTIVE

Les chercheurs font des découvertes scientifiques et appliquent cette connaissance à la découverte de nouveaux médicaments et des origines des maladies.

Le processus de découverte d'un médicament débute par l'identification de maladies pour lesquelles peu de traitements efficaces existent et de cibles pouvant former un point de départ pour de nouvelles thérapies. Souvent, une ou plusieurs protéines de l'organisme ne fonctionnent pas correctement. Elles forment l'essentiel des structures des cellules et participent à tout processus en leur sein. La plupart des médicaments agissent sur des protéines spécifiques. Les scientifiques doivent donc trouver les protéines associées à une maladie avant d'élaborer un médicament.



Ils peuvent, d'autre part, commencer par mesurer les effets de plusieurs 'candidats-médicaments' chez l'animal, l'homme ou en laboratoire, pour ensuite

rechercher via quelles protéines ou quelles 'cibles' ces médicaments agissent.

Une aiguille dans une botte de foin

Face à des millions de bases, des centaines de milliers de protéines, des trillions de cellules et aux innombrables processus dont chaque cellule est le théâtre chaque jour, trouver la bonne 'cible de médicament' s'apparente à chercher une aiguille dans une botte de foin. Le défi est comparable à la recherche d'un trésor... Les indices indiquent où creuser, mais ces efforts se révèlent souvent vains.

Des années sont parfois nécessaires avant de trouver une cible valable et, pour arriver à leurs fins, les scientifiques deviennent de vrais détectives. Ils utilisent et développent des technologies innovantes pour trouver, sélectionner et évaluer les cibles potentielles avant d'entamer tout programme de recherche. L'interférence ARN capable de 'paralyser' les gènes et les microréseaux d'ADN font partie des technologies les plus

prometteuses. Il s'agit d'un des maillons de la chaîne qui aide à comprendre de nombreux fonctionnements simultanés dans de nombreux gènes.

Comme le processus de découverte d'un médicament est particulièrement long, complexe et cher et que seul un nombre restreint de 'cibles' peut être évalué, les scientifiques utilisent des technologies de filtrage pour sélectionner les bonnes cibles.

Le saviez-vous ?

- Le corps humain compte environ 30 000 gènes, parmi lesquels près de 5 000 jouent un rôle clé dans la maladie.
- Parmi 100 000 protéines du corps et les nombreuses molécules découvertes dans des organismes nuisibles comme les bactéries, les scientifiques n'en comprennent suffisamment que 324 pour en faire des médicaments humains.

Microréseaux d'ADN

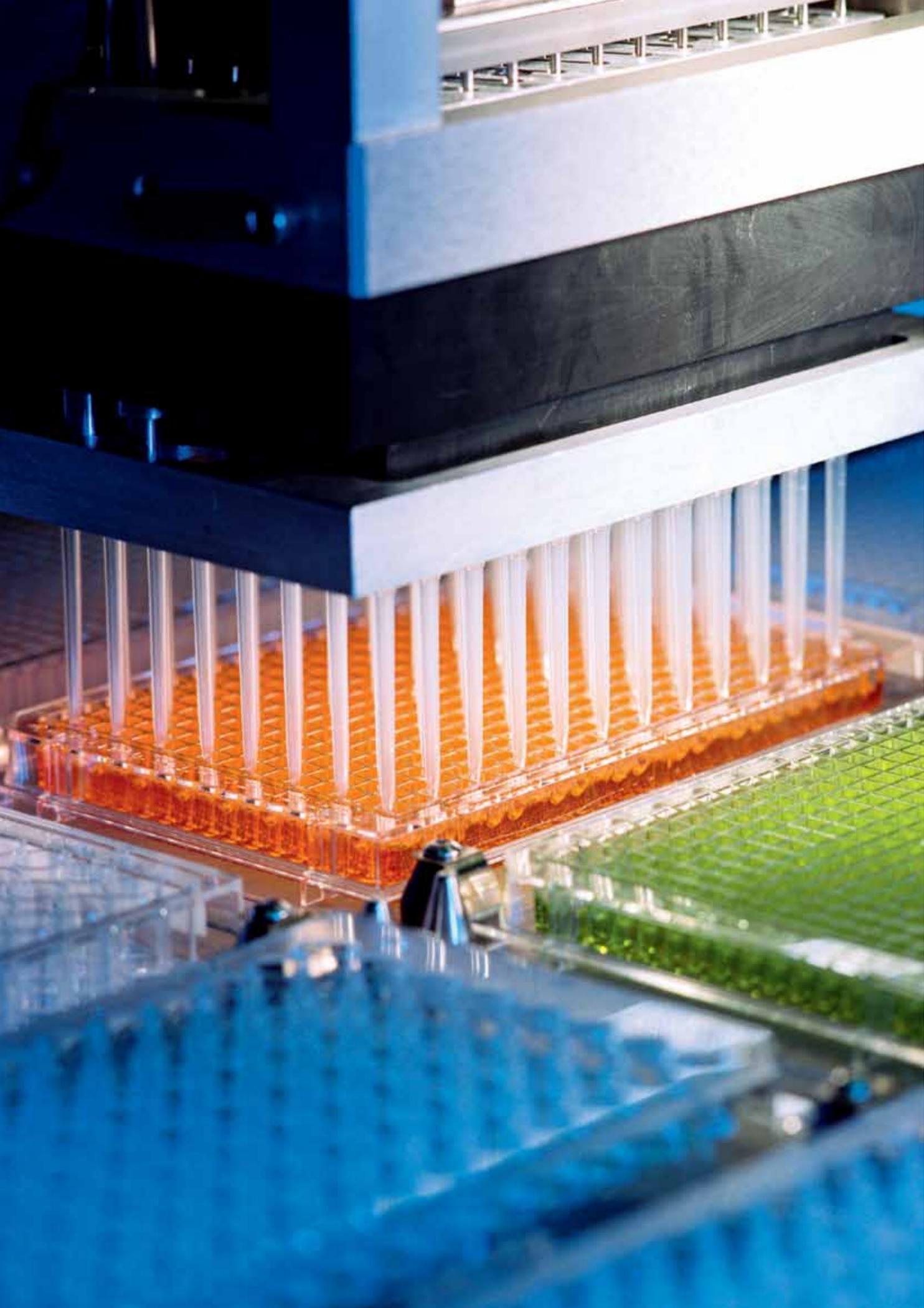
Le Projet Génome humain fut une première étape dans la compréhension de la fonction de chaque gène. Mais que dire des interactions complexes entre les gènes et les protéines qu'ils instruisent !

Les microréseaux peuvent apporter une aide précieuse en ce domaine. Ils permettent, en effet, de suivre l'activité de milliers de gènes en une expérience unique. A tout moment, une cellule n'exécute que

certaines sections de code de son programme ADN. Les microréseaux peuvent, par exemple, déceler quels gènes sont 'activés' et produisent des protéines dans des cellules malades par rapport aux cellules saines. Les microréseaux sont baptisés ainsi, car ils consistent en des milliers de molécules groupées selon un modèle régulier de points microscopiques, sur une surface solide telle qu'une puce en verre, en silicone ou en plastique.

Interférence ARN

Imaginez une molécule pouvant désactiver tout gène humain présélectionné, y compris les gènes pathogènes. La découverte récente d'une technique (l'interférence ARN) visant à inhiber les gènes a ouvert de nouveaux horizons médicaux passionnants. En étudiant l'impact d'une 'désactivation' de certains gènes, les scientifiques espèrent identifier de nouvelles cibles potentielles pour le développement plus rapide de nouveaux médicaments.



EN QUÊTE D'UNE CLE MOLECULAIRE

Une fois que les scientifiques ont compris la relation entre une maladie et une protéine, leur défi consiste à découvrir la clé moléculaire à introduire dans le verrou de la protéine.

Décider de développer un médicament contre une cible représente un investissement considérable en temps et en argent. Près de douze à quinze ans peuvent s'écouler entre la décision de s'attaquer à une cible et la naissance d'un nouveau médicament.

Certaines protéines (les enzymes) ont la forme de serrures et réalisent des réactions chimiques en se liant à des molécules spécifiques, comme une clé dans une serrure. Une fois que les scientifiques ont identifié la(les) protéine(s) responsable(s) de la maladie, ils doivent découvrir la clé moléculaire à introduire dans le verrou de la protéine pour l'empêcher de fonctionner. Il leur 'suffit' ensuite de transformer cette clé en un nouveau médicament. Un parcours effarant de complexité.

Un coup de pouce de la nature

De nombreux médicaments ont été extraits, à l'origine, de sources naturelles. Saviez-vous, par exemple, que le premier écrit mentionnant l'utilisation de substances naturelles pour soigner des affections comme la toux et les infections parasitaires a été retrouvé sur des tablettes d'argile en Mésopotamie il y a plus de 5 000 ans ?

Les scientifiques extraient toujours des médicaments dans la nature en isolant et en purifiant les molécules susceptibles de générer des effets bénéfiques. Un exemple ? La trabectédine, un médicament utilisé pour traiter le cancer et issu de l'ascidie, un petit organisme marin.

Briser le verrou

Le célèbre physicien Richard Feynman travaillait dans un laboratoire américain ultrasecret pendant la Seconde Guerre mondiale. Il y cassait des combinaisons de serrures et intriguait ses collègues par sa capacité à ouvrir des coffres, dévoilant leur contenu confidentiel.

Les scientifiques qui découvrent des médicaments sont, eux aussi, d'habiles casseurs de codes. Et ils utilisent les mêmes astuces que Feynman pour trouver le Graal moléculaire qui leur permettra de briser le verrou de la protéine.

Ils testent, de multiples combinaisons mais n'espèrent pas toutefois trouver la bonne clé d'un coup de baguette magique. Les biologistes structuraux utilisent la diffraction des rayons X pour décrypter la structure moléculaire du verrou protéinique (molécules en 3D). En laboratoire, les chimistes combinatoires créent des 'bibliothèques' de clés, toutes légèrement différentes, en combinant des molécules simples en ensembles plus complexes. Les chimistes peuvent aussi utiliser des bases de données et des moteurs de recherche pour déceler les composés naturels ou synthétiques présentant les caractéristiques désirées.

Ils imaginent comment fonctionne le verrou pour ne pas devoir essayer chaque combinaison. Grâce à des ordinateurs toujours plus puissants, les scientifiques peuvent modéliser le comportement et les interactions des protéines et des molécules dans les moindres détails en une fraction de seconde et créer de nouvelles clés. Cette approche s'appelle la modélisation moléculaire. Les scientifiques qui la pratiquent sont de vrais experts en bio-informatique, et utilisent l'informatique pour résoudre des problèmes biologiques.

La quête se poursuit

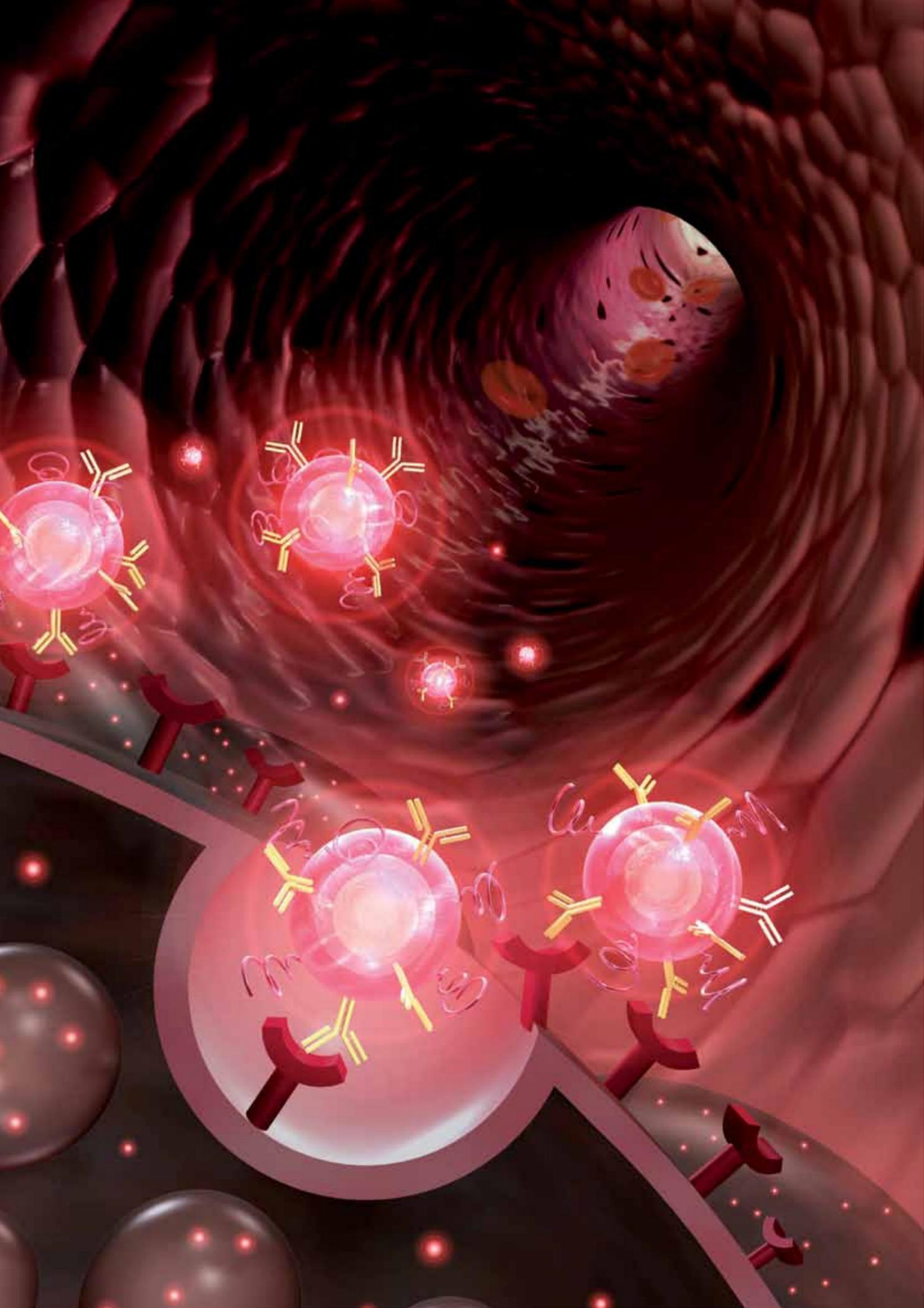
Cette quête peut aboutir à des millions de 'candidats-médicaments' potentiels. Combiner synthétiquement des molécules multiplie encore le nombre de substances possibles. Même une molécule relativement simple peut ainsi être déclinée en tant de variantes qu'elle se traduit par une bibliothèque de centaines, voire de milliers de combinaisons.

Dans leur quête de la clé, les scientifiques doivent ensuite tester chacune d'entre elles. Les laboratoires modernes ont automatisé ce processus grâce au criblage à haut débit, une méthode capable de filtrer jusqu'à 100 000 substances par jour. Des robots injectent des cellules entières, des composants cellulaires ou des protéines purifiées dans des milliers d'éprouvettes contenant toutes une clé moléculaire différente. Les scientifiques observent alors dans quelle mesure chacune des clés moléculaires convient au verrou de la protéine, en quoi elle affecte les composants cellulaires ou comment elle se comporte au sein de la cellule. Par le criblage, ils identifient des centaines de 'hits', autant de substances potentiellement capables de devenir un médicament.

Des clés moléculaires de toute taille

De nombreux médicaments sont aujourd'hui composés de petites molécules. Ils forment un groupe divers de substances dérivées de la nature ou fabriquées en laboratoire ayant généralement une masse moléculaire peu élevée. La masse moléculaire est la somme des masses de tous les atomes qui composent la molécule.

Les molécules plus grandes, les 'produits biologiques', sont de plus en plus utilisées pour développer des traitements innovants et ciblés. Ces protéines sont extraites de sources vivantes, telles que les cellules de mammifères, et cultivées dans un environnement artificiel. Elles peuvent être plus de 200 fois plus grandes que de petites molécules. Les produits biologiques joueront un rôle clé dans le traitement d'un vaste éventail de maladies.



DE LA MOLECULE AU MEDICAMENT

Les composés qui présentent le plus grand potentiel de devenir des médicaments sûrs et efficaces sont sélectionnés et perfectionnés durant le développement préclinique.

Tailler la clé

L'étape suivante consiste à confirmer le 'hit', c'est-à-dire à transformer l'essai. Les chimistes médicaux vérifient que leurs 'hits' n'ont rien de fortuit, par exemple parce que la molécule coïnciderait, par hasard, avec le mauvais verrou (dans la mesure où les protéines peuvent présenter différents verrous).

Ils examinent ensuite chaque 'hit' afin de vérifier s'il possède les caractéristiques d'un bon médicament, notamment en le dissolvant dans l'eau. Nombreux sont les 'hits' qui échouent, singulièrement parce qu'une trop grande quantité du médicament est nécessaire pour ouvrir le verrou. Une 'explosion de hit' est alors créée pour améliorer les clés restantes. Les chimistes génèrent un éventail de molécules similaires au 'hit' original dans l'espoir que l'une d'entre elles fonctionnera mieux.

Les clés moléculaires qu'ils sélectionnent s'apparentent à des clés brutes, capables de se glisser dans la serrure, mais pas encore de tourner. Durant la phase d'optimisation des chefs de file, les chimistes médicaux améliorent chaque clé, ou 'chef de file', en modifiant certains de ses atomes et molécules. Ce faisant, ils cherchent à maximiser l'innocuité et l'efficacité du nouveau médicament, tout en minimisant ses effets secondaires. Ils peuvent parfois se livrer à des centaines de tests et de permutations ! Une fois le laboratoire satisfait du résultat, il fait breveter le médicament. Personne ne peut plus alors copier le fruit de ce long travail.

Développement préclinique

A cette étape, les scientifiques ont découvert un trousseau complet de clés potentielles. Mais traitent-elles la maladie ? Et sont-elles sûres ?

Le développement préclinique consiste à identifier, rapidement et en optimisant le rapport coût/efficacité, les composés ayant peu de chances de succès sur les êtres humains. Les scientifiques testent la toxicité du médicament, ses effets sur l'organisme (pharmacodynamique) et ce qu'il en advient (pharmacocinétique), notamment la manière dont il se déplace dans le corps, dont il est assimilé et finalement éliminé dans les urines ou les matières fécales (les 4 critères ADME, soit absorption, distribution, métabolisme et excrétion). Un candidat potentiel peut être rejeté à tout moment s'il s'avère nocif ou inefficace. Comme il revient très pénalisant de découvrir qu'un médicament est toxique lorsqu'il est prêt à être commercialisé, les scientifiques tentent de déceler tout risque de toxicité très tôt.

Les tests précliniques sont réalisés dans des éprouvettes ou sur des animaux. La législation en Europe, aux Etats-Unis et dans d'autres pays limite les expérimentations animales au strict nécessaire et fixe des conditions draconiennes à leur réalisation. Les laboratoires essaient, en outre, de réduire le recours aux expérimentations animales en adoptant, par exemple, de nouvelles techniques de mesure de doses infimes de médicament dans le corps humain – des doses tellement limitées qu'elles ne peuvent s'avérer nocives.

Les scientifiques s'assurent également que le nouveau médicament peut être synthétisé en quantités suffisantes pour satisfaire la demande des patients.



Administration de molécules difficiles

Durant le développement préclinique, les scientifiques examinent aussi si le médicament doit être administré par voie orale ou injecté afin d'atteindre la zone utile dans le corps. Ils parviennent ainsi à minimiser les effets secondaires susceptibles de toucher certaines parties du corps.

Oublier de prendre vos médicaments peut altérer l'efficacité du traitement. De récents progrès en matière d'administration permettent de surmonter ce problème. Certains comprimés libérant leur principe actif sur 24 heures améliorent considérablement la vie des patients souffrant de maladies mentales telles que la schizophrénie dans la mesure où ils n'ont plus à se souvenir de prendre de nombreux médicaments à différents moments de la journée.

Certains médicaments ont du mal à atteindre certaines parties du corps ou à y rester, par exemple parce qu'ils ne se dissolvent pas bien dans l'eau. Lorsque les scientifiques identifient ce type de problèmes, ils peuvent adapter la manière dont le médicament est administré pour en maximiser l'efficacité... et poursuivre le développement de la substance en un médicament prometteur.



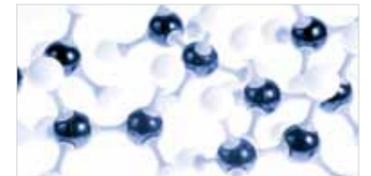


DONNER VIE A UN NOUVEAU MEDICAMENT

Durant le développement préclinique, le nouveau médicament était testé hors du corps humain. Les scientifiques sont maintenant prêts à étudier son impact sur les êtres humains et à tester sa capacité à traiter la maladie.

Les essais cliniques forment la dernière étape cruciale avant l'Autorisation de Mise sur le Marché d'un médicament. Le chemin que suit un médicament entre le laboratoire et l'armoire du pharmacien

est certes long, mais l'assurance que la substance sera efficace et bien tolérée exclut tout raccourci, en effet, des vies sont en jeu !



L'univers des essais cliniques est complexe, chaque étape est un défi !

Le médicament doit passer par trois étapes cliniques avant d'être commercialisé. Cette phase, la plus longue du processus de développement, dure environ six ans.

1

Phase 1: Les scientifiques testent le nouveau médicament sur un groupe de 20 à 100 volontaires afin de parvenir à la meilleure posologie possible et d'identifier d'éventuels effets secondaires. Les volontaires sont généralement des personnes en bonne santé, désireuses de contribuer à lutter contre les maladies.

2

Phase 2: La sécurité d'emploi et l'efficacité du nouveau médicament sont ensuite testées sur 100 à 500 patients volontaires souffrant de la maladie. Ces derniers font l'objet d'un suivi minutieux et sont les premiers à bénéficier du nouveau traitement potentiellement efficace. Cette phase permet de conforter l'efficacité et de mieux connaître le profil de tolérance du nouveau médicament.

3

Phase 3: Des milliers de patients dans de nombreux hôpitaux reçoivent le nouveau médicament qui est comparé au meilleur traitement existant. L'objectif consiste à déterminer l'efficacité et la sécurité d'emploi du médicament en comparaison du médicament de référence déjà sur le marché.



De nombreux 'candidats-médicaments' échouent durant les études cliniques, car ils n'ont pas le même effet sur les personnes qu'en laboratoire. Les résultats d'essai sont envoyés à l'agence de régulation désignée par les autorités : la Food and Drug Administration (FDA) aux Etats-Unis, l'Agence européenne des médicaments (EMA) en Europe et l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) en France. La mission du régulateur consiste à protéger la santé publique en vérifiant que le laboratoire a réalisé les tests nécessaires et que ces derniers ont démontré un rapport efficacité sécurité d'emploi positif... L'autorisation de mise sur le marché ne sera délivrée que si les autorités de santé sont convaincues que le rapport entre les bénéfices et les risques présentés pour les patients est favorable.

Les tests ne s'arrêtent pas avec la mise sur le marché. Le médicament fait, en effet, l'objet d'études de phase 4, destinées à en mesurer la sécurité à long terme, à déceler d'éventuels effets secondaires plus rares et à identifier d'autres maladies qu'il pourrait traiter.

Pourquoi de tels délais ?

Seuls certains profils de patients peuvent participer à chaque essai clinique et le principal écueil à la réalisation d'études complètes est précisément d'encourager suffisamment de personnes à y contribuer. Par leur nature, certains essais contre des maladies comme le cancer peuvent, en outre, prendre des mois ou des années, un laps de temps minimal pour évaluer l'efficacité et la sécurité d'emploi du traitement sur une personne.

APERÇU DE LA MOLÉCULE AU MÉDICAMENT



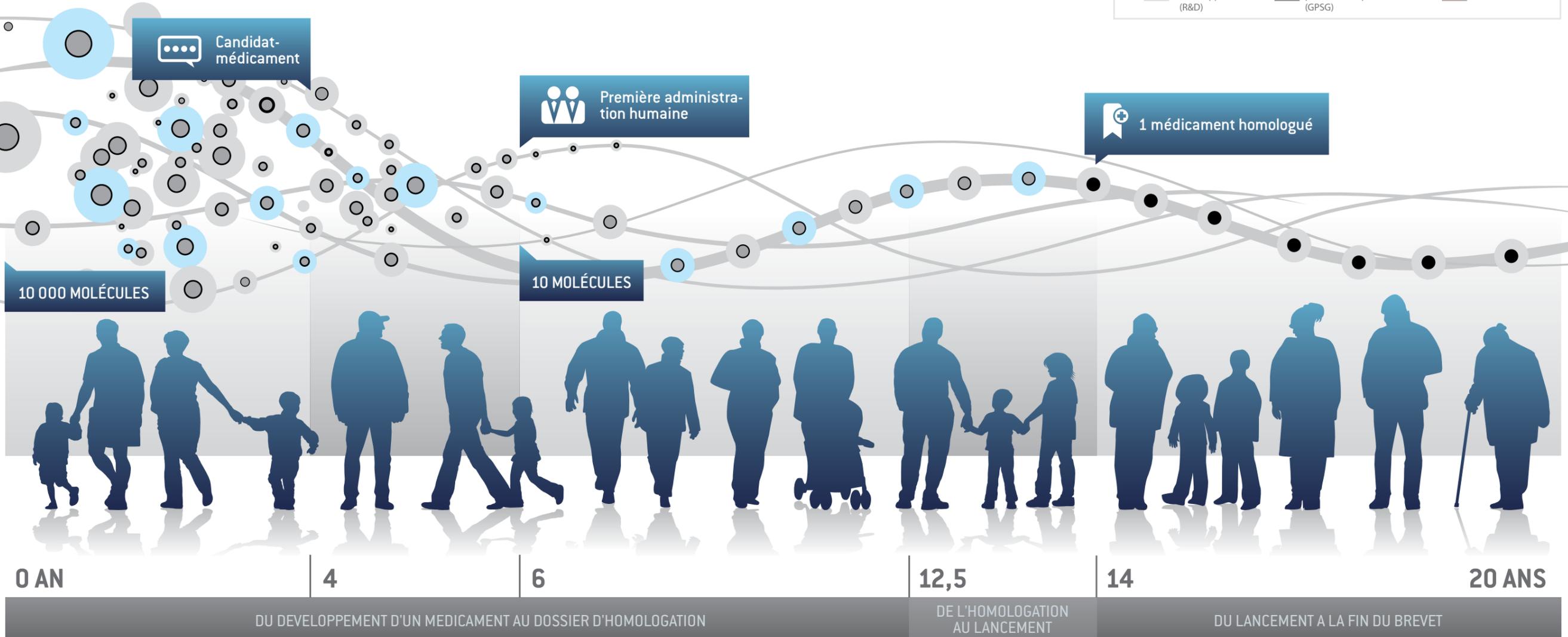
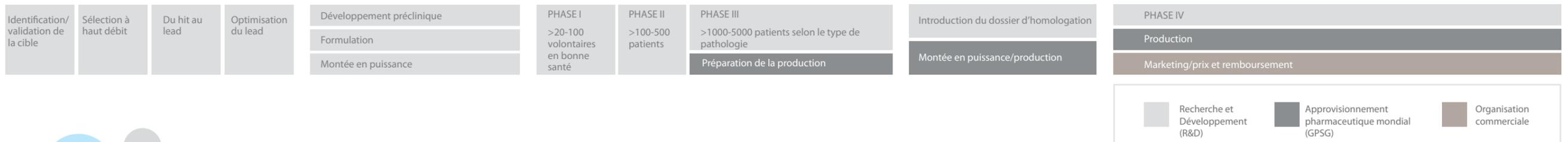
RECHERCHES DE BASE
Nos chercheurs recherchent une cible (généralement une protéine défectueuse) que nous devons atteindre pour lutter contre la maladie. Ils recherchent ensuite une molécule qui agira sur cette cible.

DEVELOPPEMENT PRECLINIQUE
Les molécules les plus prometteuses se transforment en candidats-médicaments ! Nous les testons sur des cellules dans une éprouvette (in vitro) ou sur des animaux vivants (in vivo).

ETUDES CLINIQUES
Si le candidat-médicament est suffisamment sûr pour être testé sur l'être humain, les études cliniques commencent sur des volontaires en bonne santé (phase I) et des patients (phases II et III). Nous examinons l'innocuité et l'efficacité du candidat-médicament et son comportement dans l'organisme (absorption, assimilation, élimination).

AMM
Seuls les médicaments autorisés peuvent être commercialisés. Nous déposons donc un dossier auprès des autorités comportant les informations qualité, clinique et préclinique disponibles.

COMMERCIALISATION
Une fois l'Autorisation de Mise sur le Marché obtenue, la production est possible. Nous présentons le médicament au corps médical et demandons un prix et le remboursement aux autorités. Après obtention, nous pouvons produire et/ou distribuer le médicament qui devient disponible pour les patients. Sa sécurité est constamment surveillée chez les patients de par le monde.



COÛT MOYEN D'UN MÉDICAMENT 1,250,000,000 EURO

AU CROISEMENT DU DEVELOPPEMENT ET DE LA PRODUCTION

L'obtention d'une Autorisation de Mise sur le Marché pour un médicament était jadis l'objectif final de la Recherche & Développement (R&D) et le point de départ de la production. La production est désormais déjà initiée lors de la phase de développement, bien avant le lancement d'un médicament. Et la R&D continue d'apporter son appui à la production après le lancement.

La production d'un médicament est déjà lancée dans l'attente de son Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), de la fixation de son prix et de son remboursement par les autorités de santé. Une fois l'obtention du remboursement, le médicament peut être distribué dans les pays où il a obtenu une Autorisation de Mise sur le Marché. Une fois le remboursement octroyé, le médicament est immédiatement distribué dans tous les pays où il a obtenu son Autorisation de Mise sur le Marché. Généralement, tous les pays membres de l'Union européenne sont concernés en même temps, car la plupart des médicaments sont désormais homologués par une procédure européenne centralisée. A la date du lancement, une énorme réserve de médicaments doit être prête dans notre entrepôt.

Equilibrer les objectifs

Alors que la R&D passait jadis le flambeau à la production après l'Autorisation de Mise sur le Marché, les deux départements collaborent désormais pratiquement pendant tout le cycle de vie d'un médicament. A un stade très précoce déjà, la R&D et la production fixent la définition du produit : de la formulation à la production, en passant par l'analyse, le conditionnement et la distribution. La R&D se focalise sur la formulation du médicament (forme pharmaceutique, composition...). La production, quant à elle, vise à produire, analyser, conditionner et distribuer le médicament à grande échelle, en optimisant le rapport coûts/efficacité de manière réaliste.

Intégrer la qualité

L'étroite collaboration entre la R&D et la production élève encore le niveau de qualité du processus de développement et de production. La R&D tient compte des expériences de la production. Les formulations créées en laboratoire de développement grâce à de petits appareils en infimes quantités (kilos)

doivent être produites par la production à l'échelle commerciale (tonnes) dans d'autres appareils plus grands. Lors de cette montée en puissance, la production est parfois confrontée à des problèmes qui ne se posaient pas en laboratoire. La R&D apporte, en outre, son appui à la production grâce à des informations détaillées sur les paramètres de production qui influencent la qualité du produit fini.

Innovation technologique

L'augmentation du rendement par lot et la diminution des frais de production par unité constituent un défi permanent pour la production. Concrètement ? Il convient de suivre de près les innovations technologiques et de les appliquer aux processus de production et d'analyse. Nous restons ainsi compétitifs sur le marché pharmaceutique. Nous pouvons également anticiper les demandes des autorités de santé ou y répondre de manière détaillée. Par exemple, sur la présence d'impuretés ou de produits recyclés dans notre médicament qui sont désormais plus faciles à détecter grâce à l'amélioration des méthodes d'analyse (plus sensibles). Si nécessaire, nous adaptons le processus de production ou la formulation du médicament afin d'obtenir un produit toujours plus pur.

Des médicaments de qualité supérieure

Le contrôle de la qualité garantit la conformité de l'intégralité du processus de production aux bonnes pratiques de fabrications (BPF). Toutes les procédures sont ainsi définies dans des consignes de travail (Procédures opératoires Standards), et le personnel est formé et qualifié pour les exécuter. Les laboratoires d'analyse contrôlent en permanence la qualité et la stabilité des médicaments fournis par la production.

Ils doivent parfaitement correspondre aux modalités du dossier d'Autorisation de Mise sur le Marché. La production recherche aussi, en collaboration avec la R&D, comment marquer le médicament de manière invisible, par exemple en y ajoutant une substance marquante inoffensive. Cette technique permet de différencier un produit original des contrefaçons.

Un processus bien rôdé

Peut-être vous demandez-vous comment le médicament fini arrive à temps chez le client ? Grâce à l'unité de planification de la production qui convertit les prévisions de vente en un planning concret pour la production et la distribution. Elle donne, par exemple, le signal pour créer de nouvelles machines (ingénierie) pour la production, pour le conditionnement de médicaments, ou pour imprimer l'emballage et la notice conformément aux exigences liées à l'homologation. Elle régit également le transport des médicaments sous des conditions optimales (par ex. à basse température) vers les clients.





TARIFICATION ET INFORMATIONS

Qui décide du prix et du remboursement d'un médicament ? Quels aspects sont pris en compte ? Qui présente le médicament aux professionnels de santé ?

En France, après l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché pour le médicament (AMM), le laboratoire doit demander son inscription sur la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (pour permettre un remboursement en ville) et/ou faire une demande d'agrément aux collectivités et divers services publics (pour que le médicament soit disponible dans les hôpitaux). Cette demande se fait auprès de la Commission de la Transparence qui est spécialisée sur l'admission au remboursement des médicaments. Elle constitue l'une des commissions de la Haute Autorité de Santé (HAS), autorité indépendante. Pour rendre son avis sur un médicament, la Commission de la Transparence détermine le Service Médical Rendu (SMR), une évaluation de l'intérêt intrinsèque du médicament fondée sur des critères objectifs, et ce dans chaque indication, en termes d'efficacité, de sécurité et d'intérêt pour la Santé Publique. Elle évalue également l'Amélioration du Service Médical Rendu (ASMR), une évaluation comparative mesurant le progrès thérapeutique et la valeur ajoutée du médicament dans chaque indication par rapport aux autres médicaments remboursés dans l'indication considérée.

L'entreprise souhaitant commercialiser le médicament présente des données à la Commission de la Transparence sous la forme d'un dossier répondant à un plan type. La Commission dispose alors de 3 mois pour émettre un avis, qui sera transmis à l'entreprise. Celle-ci aura ensuite 8 jours pour faire des commentaires ou faire appel si elle estime que certains points doivent être précisés. Par la suite, la Commission émet l'avis définitif.

Un avis expose les données cliniques et les conclusions de la commission de la Transparence sur le SMR et l'ASMR. Le SMR comprend 4 niveaux (important, modéré, faible ou insuffisant) qui vont justifier du taux de remboursement du médicament (remboursement à 65%, 30%, 15% ou insuffisant pour être pris en charge par la solidarité nationale donc 0%). L'ASMR comprend 5 niveaux : une amélioration majeure (ASMR 1), importante (ASMR 2), modeste (ASMR 3), mineure (ASMR 4) et absente (ASMR

5) par rapport au médicament de référence ou dans la stratégie thérapeutique. Sur la base de cet avis, pour les médicaments commercialisés à l'hôpital uniquement, un arrêté sera publié au JO inscrivant le médicament sur la liste des spécialités pharmaceutiques agréées à l'usage des collectivités et divers services publics. Les prix seront négociés directement entre les hôpitaux et l'entreprise.

En ce qui concerne la commercialisation en ville, le prix de vente est fixé par convention entre le laboratoire et le Comité Economique des Produits De Santé (CEPS). Dans les 90 jours (délai théorique) qui suivent la date à laquelle l'avis de la Commission de la Transparence est devenu définitif, le CEPS propose un prix au laboratoire. La fixation de ce prix tient compte principalement du niveau de l'ASMR, des prix des médicaments à même visée thérapeutique et des volumes de vente prévus. Environ 180 jours après la demande d'inscription au remboursement d'un médicament, l'inscription sur la liste des spécialités remboursées actée par le Ministre de la Santé, le taux de remboursement décidé par l'Assurance Maladie, ainsi que le prix fixé par le CEPS seront publiés de manière concomitante au JO rendant officiels le remboursement et le prix du médicament. L'inscription sur la liste des médicaments remboursés est accordée pour 5 ans pour les produits délivrés en officine de ville et doit être renouvelée. De plus, les Autorités peuvent à tout moment demander la réévaluation d'un médicament ou d'une classe de médicaments.

le cadre du bon usage du médicament et l'éthique.

Un délégué peut être amené notamment à réaliser des entretiens de promotion et de conseil, à développer des relations entre différents professionnels de santé, à répondre à leurs questions, ou encore à recueillir et transmettre des informations à la pharmacovigilance.

Si le médecin a une question d'ordre médical auquel le délégué ne peut répondre car elle sort du cadre réglementaire, le délégué les transmet aux médecins des affaires médicales qui sont alors les seuls habilités à pouvoir répondre à sa demande.

Toutes les activités que nous organisons pour les collaborateurs travaillant dans le domaine des soins de santé sont strictement réglementées par les autorités. Nous avons, en outre, développé un règlement intérieur auquel toutes les entreprises du groupe doivent se conformer. Toutes ces règles sont réunies sous la dénomination de Health Care Business Integrity.

Après le lancement, le médicament est distribué à l'échelle mondiale. Certains effets secondaires sont alors parfois mis en lumière, via des déclarations spontanées de médecins ou de pharmaciens ou grâce aux recherches systématiques de l'entreprise elle-même (parfois imposées par l'Agence européenne des médicaments - EMA - pour les molécules biologiques par exemple).

Informations et publicité

Nos délégués médicaux, une fois l'AMM obtenue et le prix fixé par les Autorités de santé, ont pour mission d'assurer la promotion et l'information médicale du médicament mis sur le marché auprès des professionnels de santé dans le respect des règles régies par la charte de la VM mais aussi en respectant



DONNER UN NOUVEL ESPOIR AUX PATIENTS

La miniaturisation de l'électronique et l'autoroute numérique nous offrent des possibilités inouïes. Notre objectif ? Suivre encore mieux votre état de santé et développer une thérapie sur la base de médicaments 'intelligents' sur mesure.

Notre défi consiste à développer et produire de nouveaux médicaments pour encore mieux traiter les patients de par le monde. Mais nous sommes bien plus que de simples fabricants de médicaments. Chaque patient est unique à nos yeux et mérite un traitement 'sur mesure'. Notre objectif ? Assurer un suivi continu de votre état de santé pour permettre un diagnostic précoce de toute maladie. Identifier des médicaments efficaces et simples d'utilisation pour vous. Apporter un soutien dans la gestion de vos soins personnels et vous suivre après le traitement. En collaboration avec votre médecin, votre pharmacien et les autres prestataires de soins de santé, nous voulons devenir votre guide personnel dans la 'maladie et la santé'.

Quelles seraient nos perspectives d'avenir si toutes les pièces du puzzle, que nous avons déjà décelées et que nous perfectionnons, coïncidaient ? Levons un petit coin du voile...

Un capteur en ligne avec votre téléphone mobile ...

La miniaturisation de l'électronique nous permet de développer des capteurs toujours plus petits qui peuvent être intégrés à l'organisme sans susciter de gêne. Ils enregistrent les paramètres corporels (par ex. la tension artérielle, le rythme cardiaque, la glycémie, les mouvements, l'activité cérébrale). Vous êtes à proximité de votre téléphone mobile ? Ces deux petits bijoux de technologies interagissent et les capteurs envoient automatiquement les données (via Bluetooth) à un site web où elles sont converties en informations médicales. Vous et votre médecin pouvez ensuite les consulter. L'idéal pour obtenir des conseils spécialisés sur mesure.

Des solutions sur mesure

Quel médicament est le plus efficace pour vous ? Des biomarqueurs (par ex. dans votre sang) nous permettent de déceler toute éventuelle maladie à un stade très précoce. Notre connaissance des maladies (cause précise, sous-types, etc.) et des gènes évolue chaque jour. Sur la base du diagnostic (du sous-type) de votre maladie et de votre profil génétique, nous sélectionnons le médicament qui présente les plus grandes chances de guérison pour vous. Notre traitement actuel contre le VIH est un bel exemple de ce travail sur mesure.

Conditionnement et forme d'administration 'intelligents'

Il n'est pas toujours facile de suivre votre traitement correctement et régulièrement. Des pictogrammes clairs sur l'emballage vous donnent déjà la plupart des informations nécessaires. Une photo personnelle sur la boîte (de votre famille par exemple) vous encourage à prendre votre traitement tous les jours. Vous avez oublié un jour de prendre votre médicament ? Rassurez-vous ! Une sonnerie intégrée dans l'emballage vous le rappelle. Et lorsque vous sortez le comprimé de la tablette, l'emballage enregistre automatiquement la date, l'heure et le comprimé que vous avez pris. Il vous suffit ensuite (à vous, votre médecin ou votre pharmacien) de lire l'emballage pour connaître votre profil d'adhérence au traitement. Et les formes d'administration 'intelligentes' des médicaments, comme les effets prolongés ou la délivrance automatique (par ex. après le signal d'un capteur) augmentent encore votre confort.

Autoroute numérique

Pour aboutir à ce travail sur mesure, nous utilisons des données de patients anonymes du monde entier. Nous élargissons nos connaissances sur les maladies et la réaction des patients aux médicaments. L'échange de données de patients anonymes entre les portails de santé, les hôpitaux, les médecins et les laboratoires de par le monde est essentiel. Et les portes d'accès numériques qui ouvrent ou conservent et gèrent ces données constituent notre ultime défi pour l'avenir.



Rêves d'avenir ...

Un patient atteint d'un cancer subit l'ablation d'une partie de sa tumeur qui est ensuite posée sur une puce. Elle déterminera en quelques minutes le type de tumeur et le profil génétique du patient. Le médecin connaît ainsi immédiatement la meilleure arme médicamenteuse pour lutter contre cette tumeur. Il l'administre ensuite directement dans la tumeur sous la forme d'un minuscule fil.

Un patient épileptique porte une casquette ou un chapeau qui cache un appareil capable de mesurer en permanence l'activité de son cerveau. Il s'agit en fait d'un minuscule appareil d'électroencéphalogramme, de la taille d'un morceau de sucre. S'il mesure une activité cérébrale anormale annonciatrice d'une épilepsie, le patient se voit immédiatement administrer un médicament via une forme d'administration 'intelligente' pour contrer la crise. Et le patient peut poursuivre sa route en toute sécurité.

UNE EQUIPE, UNE MISSION

Notre équipe s'engage chaque jour à améliorer la vie de millions de gens.

