

République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère de l'enseignement supérieur

et de la recherche scientifique

Université de Jijel



PC. 24/07

02
02

Faculté des sciences

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire

Mémoire

De fin d'étude en Vue de l'Obtention du Diplôme d'Etudes Supérieures

(D.E.S)

Option : Biochimie



Thème

**PLACE DE LA BIOCHIMIE DANS
DEVELOPPEMENT NOUVEAUX
PRODUITS PHARMACEUTIQUES**

Membre du Jury :

- * Encadreur : Dr LAHOURL Mesbah
- * Examineur : BOUTAGHAN Naima

Présenté Par :

- * Mr Kacem Abdelmadjid
- * Melle Boulouh Wahiba
- * Melle Hireche Khaoula

Promotion : juillet 2007

Sommaire

I-	Introduction.....	01
II-	Le besoin de rechercher un nouveau médicament.....	02
II.1	Besoin de la recherche.....	02
II.1.1	L'héritage médical du passé.....	03
II.1.2	les médicaments déjà existants.....	03
II.1.3	Besoin de nouveaux médicaments.....	04
1.	Recherche d'une molécule active en s'inspirant du ligand ou modulateur naturel.....	04
2.	Conception de médicaments optimisés en fonction de leur cible.....	05
3.	Conception de médicaments sous l'angle pharmaceutique.....	05
II.2	Le marketing pharmaceutique	06
II.2.1	D'ordre commercial.....	07
II.2.2	D'ordre publicitaire.....	08
III.	Les réservoirs des nouveaux médicaments	10
III.1	Le réservoir naturel.....	10
III.1.a	Les végétaux et place de la phytothérapie.....	11
III.1.b	Le monde microbiologique.....	14
III.1.c	Le monde marin.....	14
III.1.d	Le règne animal	14
III.1.e	Venins et toxines.....	15
III.1.f	Le règne minéral.....	15
III.1.g.	Origine biogénétique.....	15
III.2	Le réservoir chimique de synthèse.....	16
IV.	Les étapes de recherche du nouveau médicament :.....	17
IV. 1	l'étape du premier tri.....	17
1.1	Isolement et purification.....	17
1.2	Le criblage des substances isolées.....	17
1.3	Etablissement de la structure d'un composé.	18



IV.2 L'étape pré clinique expérimentale :	19
2.1 l'évaluation biologique.....	19
2.1.1 L'évaluation toxicologique.....	19
2.1.2 L'évaluation pharmacologique.....	21
2.2 teste in vivo.....	22
2.3 teste in vitro.....	23
2.4 étude de la relation structure –activité.....	23
IV.3 l'étape clinique : les essais sur l'homme	24
3.1 phase I.....	24
3.2 phase II.....	25
3.3 phase III.....	25
3.4 phase IV.....	25
3.5 Problèmes d'ordres éthiques.....	26
V. La Fabrication du nouveau médicament.....	27
V.1 Fabrication et problèmes de synthèse.....	27
V.2 La protection du médicament par le brevet.....	28
VI. Discussion-	29
VII. Conclusion.....	31
VIII. Références bibliographiques.....	32

RMERCIEMENT

Nous commençons par remercier Dieu de nous avoir donné le courage et la volonté pour mener ce travail à terme.

Nous adressons notre sincère remerciement à notre encadreur : Dr LAHOUEL Mesbah pour son aide, sa disponibilité, sa patience illimitée avec nous et le suivi continu de ce travail.

Nos remerciements s'adressent au jury BOUTAGHANE Naima pour l'honneur d'avoir accepté de juger notre travail.

Nous tenons à remercier également tout les enseignants de la biologie de l'université de Jijel surtout Mlle CHARBEL Assma pour l'aide qu'elle nous donne avec toute générosité.

Nous remercions également tous ceux qui nous ont aidé et encourager de près ou de loin, durant la réalisation de travail.

Enfin, Nos vifs remerciements s'adressent aussi aux étudiants de l'option biochimie 2006-2007 qui nous ont aidé beaucoup.

LISTE ES ABREVIATIONS :

AMM : Autorisation de mise sur le marché .

HTA : Hypertension artérielle.

HTS :High throuygh put screeming.

I R :Infra rouge.

T Q : Temps de quwicke

R-D : Recherche et développement.

RMN : Résonance magnétique nucléaire.

RSA : Relation structure activité.

INTRODUCTION GENERALE

De nos jours toute une panoplie de maladies graves menacent la société: le cancer qui prend du terrain, le sida qui se propage de façon dramatique, la toxicomanie qui évolue au point où tous les milieux de la société sont touchés ; sans pour autant négliger d'autres maladies aussi dangereuses que les précédentes (HTA, Insuffisance rénale chronique, diabète). Tout cela complique la tâche des chercheurs dans leur lutte contre ces fléaux. Cependant, les hommes du savoir n'ont jamais désarmé devant ces obstacles et continuent à rechercher, avec ardeur et obstination les remèdes efficaces qui permettront d'éradiquer ces maladies comme l'ont déjà fait pour la tuberculose, la peste ou la variole. C'est grâce à la recherche que les sciences pharmacologiques et toxicologiques ont évoluée. C'est dans ce contexte que se situe la place de la recherche de nouveaux produits pharmaceutiques et la place que peut occuper la biochimie. Nous recherchons à travers ce mémoire à montrer les difficultés rencontrées au cours des étapes de préparation des nouveaux médicaments. Des étapes (premier tri, pré-clinique et clinique) longues, fastidieuses et coûteuses en même temps.

Par ailleurs, le mémoire résume les expérimentations pharmacologiques et toxicologiques qui nous permettrons d'assurer une meilleure sécurité d'emploi des médicaments.

particulièrement contractile (muscle squelettiques, muscle cardiaque, muscle lisse) sécrétoire (cellules sécrétrices exocrines et lipides ou de glucides...) le médicament modifie aussi le fonctionnement d'un ensemble de cellules et la réponse intime de chacune est traduite par la réaction globale d'un organe avec modification d'une fonction de l'organisme idéalement perturbée dans la pathologie en cause. Par exemple, certains diabètes sont dus à une sécrétion insuffisante d'insuline par les cellules β des îlots de Langerhans.

Ainsi, pour comprendre l'effet thérapeutique d'un médicament, il est nécessaire de connaître sa cible moléculaire. Le fonctionnement intime de cette cible et les mécanismes sont appelés voies de transduction du message délivré par le médicament à sa cible, ou selon la terminologie plus récente, voies de signalisation, considérant la liaison du médicament à sa cible comme un signal. (figure1). (Landry ; Gies.2003).

II – 1-1 L'héritage médical du passé :

Il est souvent très intéressant de se pencher sur les documents que nous ont laissés les civilisations du passé ou qu'elles étaient dans le monde. dans l'ancien temps, la survie des peuplades dépendait essentiellement de flore et de la faune locale.

Les gens goûtaient les diverses baies, feuilles et d'autres racines qu'ils découvraient en vue de se rendre compte des effets produits. A la suite de ses expériences, les guérisseurs de l'endroit proclamaient que telle ou telle décoction pouvait être efficace pour guérir certaines maladies. le plus souvent, ces décoctions ne servaient à rien ou étaient véritablement dangereuses et si elles exerçaient parfois malgré toute une action, c'était parce que le patient y croyait, bref d'un effet placebo.

De temps en temps cependant, une de ces décoctions agissait réellement et de façon bénéfique Pour le patient, il est clair que le relevé de ces remèdes du passé peut faire apparaître des indices en faveur de l'une ou de l'autre plante qui mériterait d'être soigneusement examinée.

II-1-2 Médicaments déjà existant :

De nombreuses sociétés pharmaceutiques se servent des médicament mis sur le marché par leurs concurrents en considérant comme des molécules de références pour concevoir un produit qui leur ouvre le même créneau de vente. L'opération consiste à en

modifier la structure suffisamment pour échapper aux restrictions de brevets, tout en maintenant l'activité pharmacologique. Ou en encore mieux en l'améliorant.

De tels médicaments présentent de nettes améliorations par rapport au modèle dont ils se sont inspirés.

Un médicament existant est destiné à traiter une maladie donnée peut présenter une certaine activité dans le cadre d'une autre indication médicale ou encore donner lieu à des effets indésirables qui mériteraient d'être exploités dans un autre contexte. Dans ce cas, on peut considérer que ce médicament devrait servir de composé-pilote sur base de ses propriétés annexes. Le but est donc en définitive d'accentuer l'effet secondaire recherché et de supprimer l'effet biologique principal occasionné par ce médicament.

Un médicament qui est inacceptable dans un créneau de maladie peut devenir un composé phare en vue d'une autre application thérapeutique.

II 1-3 Besoins de nouveaux médicaments :

1-Recherche d'une molécule active en s'inspirant du ligand ou (du modulateur) naturel :

Il arrive souvent que l'on prenne le ligand naturel d'un récepteur ciblé comme composé tête de servie. Les neurotransmetteurs naturels que sont l'adrénaline et la noradrénaline ont constitué le point de départ du développement des agonistes Adrénergiques.

Le substrat naturel d'une enzyme est souvent tout indiqué pour servir de modèle lors de la conception d'un inhibiteur enzymatique. Les encéphalines, par exemple ont été mises à projet comme composés de référence pour développer des inhibiteurs des encéphalinases. On se rappellera que les enzymes catalysent les réactions dans le sens aller comme dans le sens retour, de sorte que le (ou les) produit (s) qui résultent d'un processus catalytique peut (peuvent) très bien servir de modèle (s) en vue de concevoir des inhibiteurs.

De nombreux récepteurs et enzymes sont sous contrôle allostérique. Les composés chimiques naturels qui exercent ce contrôle (modulateurs) peuvent également servir de modèles pour concevoir des médicaments.

Dans certains cas, on suspecte l'existence d'un modulateur propre à une enzyme ou à un récepteur mais qui n'a pas pu être mais en évidence.

Ainsi par exemple, on sait que les benzodiazépines exercent un effet modulateur sur le récepteur de l'acide γ aminobutyrique (GABA) en venant s'ancrer dans un site de

fixation allostérique qui ne sert pas au GABA lui-même. Or, les benzodiazépines sont des composés synthétiques, bref qui ne sont pas produits par l'organisme.

conception de médicaments optimisés en fonction de leur cible :

Lorsque les groupes importants et le pharmacophore d'un composé tête de série sont identifiés, les biochimistes se lancent dans la synthèse de molécules analogues qui contiennent le même pharmacophore. Mais pourquoi donc faire tout cela ? si un produit naturel présente une activité biologique intéressante, pourquoi se donner la peine de synthétiser des molécules analogues ? La réponse est que bien peu de médicaments sont au départ parfaits. Beaucoup présentent des effets secondaires sérieux, de sorte qu'il est préférable de trouver des analogues qui en sont dépourvus. En général, le pharmacochimiste, a quatre objectifs à l'esprit lorsqu'il cherche à obtenir des analogues médicaux :

- Il faut que l'activité soit augmentée.
- Il faut que les effets secondaires soient amoindris.
- Il faut que le médicament puisse être administré au patient de manière aisée et efficace.
- Il faut que le médicament soit facile à synthétiser.

La conception des médicaments optimisés en fonction de leur cible consiste à modifier le composé tête de série de façon à ce qu'il puisse interagir plus efficacement et plus sélectivement avec sa cible moléculaire au sein de l'organisme. Des interactions plus fortes entre un médicament et sa cible reviennent à augmenter l'activité de celui-ci. Quant à une amélioration de la sélectivité d'un médicament pour sa cible, cela se traduit par moins d'effets secondaires. Etant donné qu'il s'agit ici d'un secteur extrêmement important de la chimie pharmaceutique.

3- Conception de médicaments sous l'angle pharmaceutique:

La conception de médicaments en fonction de leur cible vise à rendre optimales des interactions liantes d'un médicament avec sa cible. Toute fois, un composé donnant lieu aux meilleures interactions avec sa cible n'est pas toujours nécessairement le meilleur médicament du point de vue chimique. Certains médicaments, se révélant être très actifs in vitro, ne présentent en effet parfois aucune activité in vivo. Ceci provient du fait qu'un médicament, réputé pharmacologiquement actif, doit circuler au sein de l'organisme avant de pouvoir atteindre sa cible. Or, il existe de nombreuses barrières et autres obstacles qui peuvent empêcher un médicament d'atteindre sa cible.

La conception de médicaments sous l'angle pharmacocinétique se focalise sur la mise au point de molécules qui soient capables de franchir ces barrières. Le but recherché est de concevoir des médicaments qui pourront « survivre » suffisamment longtemps pour exercer l'effet attendu, mais qui seront excrétés après avoir exercé leur effet.(Graham ; Patrick. 2003).

II-2Le marketing pharmaceutique

2-1 Industrie pharmaceutique :

L'industrie pharmaceutique est, dans le monde entier, un élément important des systèmes de santé. Elle comprend de nombreux services et entreprises, publics ou privés, qui découvrent , mettent au point, fabriquent et commercialisent des médicaments au service de la santé humaine et animale (Gennaro ; 1990). L'industrie pharmaceutique repose principalement sur la R-D (recherche – développement) de médicaments destinés à prévenir ou à traiter des affections ou des troubles divers .les différents médicaments ont une action pharmacologique et des propriétés toxicologiques très variables (Hardman et Limbird .1996 ; Reynolds .1989).Les progrès scientifiques et technologiques accélèrent la découverte et la mise au point de produits pharmaceutiques plus efficaces et aux effets secondaires réduits.les spécialistes de biologie moléculaire et de chimie mondiale et les pharmaciens améliorent les effets des préparations médicamenteuses en augmentant leur puissance et leur spécificité. Ces progrès suscitent néanmoins de nouvelles préoccupation pour la sécurité et la santé des travailleurs de l'industrie considérée (Agius .1989 ; Nauman .1996 ; Sargent et Kirk .1988 ; Teichma,n . 1988)

L'industrie pharmaceutique subit l'influence de plusieurs facteurs dynamiques de nature scientifique, sociale ou économique. De nombreux groupes pharmaceutiques sont présents sur le marchés nationaux et multinationaux, de sorte que leurs activités et leurs produits sont soumis aux lois, aux règlements et aux politiques qui s'appliquent à la mise au point, à la fabrication , à l'autorisation, au contrôle de la qualité et à la commercialisation des médicaments dans de nombreux pays (Spilker .1994).

L'industrie pharmaceutique a pour moteur principal la R-D . A laquelle s'ajoutent les connaissances toxicologiques et l'expérience clinique , il y a des différences considérables entre les grands groupes qui se livrent à de multiples activités de R-D, de fabrication, de contrôle de la qualité et de commercialisation, et les firmes moins importantes qui se concentrent sur un aspect particulier. La plupart des sociétés pharmaceutiques multinationales mènent de front toutes ces activités, mais elles peuvent aussi se spécialiser dans un domaine particulier, en fonction des données du marché local.

Les biotechnologiques contribuent de plus en plus à l'innovation pharmaceutique (Swarbick et Boylan. 1996). Des accords de collaboration sont souvent conclus entre des centres de recherche ou des hôpitaux et de grands groupes pharmaceutiques pour explorer et tester le potentiel de médicaments nouveaux.

De nombreux pays appliquent aux spécialités pharmaceutiques et à leurs procédés de fabrication un système de protection juridique spécifique qui relève de la propriété intellectuelle. Lorsque cette protection est limitée ou fait défaut, certaines sociétés se spécialisent dans la fabrication et la commercialisation de médicaments génériques (Medical Economics Co, 1995). L'industrie pharmaceutique doit consentir des investissements massifs en raison de dépenses élevées liées au secteur de la R-D, aux autorisations réglementaires, à la fabrication, à l'assurance et au contrôle de la qualité, à la commercialisation et à la vente (Spilker. 1994).

Beaucoup de pays ont des règlements très détaillés régissant la mise au point et l'homologation des médicaments destinés à la vente et fixent des exigences rigoureuses pour les opérations de fabrications ainsi que pour la qualité, la sécurité et l'efficacité des produits (Gennaro.1990).

2-2D'ordre commerciale :

Une fois l'AMM accordée, le médicament va pouvoir être commercialisé, sous réserve d'une dernière formalité : le choix de son mode de distribution. En effet, un médicament peut être disponible à l'hôpital exclusivement, ou également en officine de ville. Schématiquement, un médicament disponible en officine peut être prescrit par tout médecin alors qu'un médicament uniquement réservé à l'hôpital ne peut être prescrit que par un médecin hospitalier. Ce choix du mode de distribution ou de délivrance du médicament peut être réalisé soit par l'entreprise qui le commercialise, soit par les pouvoirs publics. En effet, si l'administration ne peut imposer à un industriel qu'un médicament soit distribué en ville si telle n'est pas sa volonté, elle peut, en revanche, imposer qu'un médicament reste à usage hospitalier. Cette décision est prise pour des raisons de santé publique et concerne des médicaments innovants dont le maniement, compte tenu de leur tolérance, nécessite une expérience de la part des équipes médicales qui les utilisent, ou demande une infrastructure adaptée

Tableau 1 : Le marché mondial par classe thérapeutiques (1997)(Halali.2005)

rang	Classe thérapeutique	Chiffre d'affaire (milliards)	% de croissance par rapport à 1997
1	Anti ulcereux	12.9	+3
2	hypocholestérolémants	9.6	+20
3-	Antidépresseurs	9.4	+21
4	céphalosporines	6.8	-1
5	inhibiteurs de l'enzyme de conversion	6.5	+4
6	analgésiques non narcotiques	6.2	-4
7			
8	anti inflammatoires non stéroïdiens AINS	6	+4
9	neuroptiques	3.9	+30
10	penicillines à larges spectres	3.8	+4
totale		73.8	Moyenne= 8.2

2-3D'ordre publicitaire :

La promotion des médicaments passe désormais par des stratégies de marketing extrêmement élaborées dans lesquelles le médecin prescripteur n'est plus nécessairement un personnage central. La publicité pharmaceutique s'adresse de plus en plus au grand public, contribue à redéfinir les contours des maladies et favorise la médicalisation de la vie quotidienne. Les médecins doivent être conscients des enjeux de ces nouvelles stratégies commerciales .

Si le médecin pouvait se limiter à prescrire, en fonction de la pathologie diagnostiquée, la molécule la plus adéquate, en DCI (dénomination commune internationale), il reviendrait au pharmacien de fournir la présentation la moins chère parmi les produits disponibles, en tenant compte de la posologie indiquée. Cette attitude désamorcerait une concurrence entre les firmes pharmaceutiques basée sur des arguments spécieux ou erronés, ne reposant quasi jamais sur une étude qualité/prix. Ce rapport, omniprésent dans les lois du marché, est, la plupart du temps, absent dans le marché des médicaments. La rationalisation des soins, parmi lesquels la prescription de médicaments, peut rester scientifique en s'inscrivant dans des contraintes économiques. La liberté de choix se situe à ce niveau, si le débat se fait sur des bases scientifiques solides et en pierre dehors de pressions économiques ou publicitaires de l'industrie pharmaceutique.

Tableau 2 : Classement des 20 premières firmes pharmaceutiques internationales (base 1998)(Halali2005).

ring	Firme multinationale	Chiffre d'affaire en millions se \$	Part de marché mondial
1	GLAXO WELLCOME- SMITHKILINE BEECHAM	20966	7
2	MERCK & co	15297	5
3	Aventis	13650	4.5
4	Astra zenica	12754	4.2
5	Pfizer	11788	3.9
6	Bristol-meyers- squibb	11300	3.7
7	Novartis	10001	3.3
8	Lilly	8622	2.9
9	Jonhson & jonhson	8562	2.8
10	ROCHE	8181	2.7
11	American home products	8103	2.7
12	Abbort	7123	2.4
13	Shering plough	6695	2.2
14	Warner Lambert	5604	1.9
15	Sanofi SYNTHELABO	4830	1.6
16	BAYER	4823	1.6
17	PHARMACIA UP JOHN	4756	1.6
18	SEARL	2894	1.6
19	SCHERING AG	2655	1
20	BASF	2563	1

III -Les réservoirs des nouveaux médicaments :

Les substances médicamenteuses sont des substances pharmacologiquement actives qui peuvent être subdivisées en produits naturels et en médicaments de synthèse. Les produits naturels sont d'origine végétale ou animale, alors que les médicaments de synthèse sont obtenus par des techniques microbiologiques et chimiques. La recherche s'intéresse de plus en plus aux médicaments de synthèse, compte tenu des progrès récents de la biologie moléculaire, de la biochimie de la pharmacologie et de l'informatique. (Gennaro.A, 1990)

III-1 Le réservoir naturel :

Depuis des millénaires, les produits naturels ont fournis des quantités innombrables de composés qui présentaient une activité biologique intéressante. De nos jours encore, un bon nombre de médicaments proviennent, soit directement d'une source naturelle, soit du paufinement d'un composé-phare ,isolé à partir d'un matériaux naturel. La plupart des produits naturels qui sont dotés d'une activité biologique sont des métabolites secondaires dont la structure est souvent très complexe. Ceci est un avantage en ce sens qu'il s'agit ainsi de composée faisant office de têtes de séries très originales. Malheureusement, une telle complexité rend leur synthèse extrêmement difficile, de sorte que le plus souvent, ces composés doivent être extraits de leur source naturelle, ce qui est laborieux, onéreux et inefficace. Voilà pourquoi il est souvent plus intéressant de concevoir des analogues plus simples.

1-a) Le règne végétal :

Les plantes et les-arbres ont toujours été un réservoir très riche dans lequel des composés très intéressants comme têtes de séries ont pu être isolée. Que l'on songe, par exemple, à la morphine, la cocaïne, la digitaline , la quinine , la tubocurarine, la nicotine, la muscarine et à bien d'autres substance encore. Certains, parmi ces composées têtes de séries sont des médicaments très efficaces comme tel (par exemple, la morphine et la quiquine), tandis que d'autres ont plutôt servi de modèles pour élaborer des médicaments de synthèse. Le règne végétal constitue une réserve très prometteuse et sans doute inépuisable, de médicaments à découvrir !

III -Les réservoirs des nouveaux médicaments :

Les substances médicamenteuses sont des substances pharmacologiquement actives qui peuvent être subdivisées en produits naturels et en médicaments de synthèse. Les produits naturels sont d'origine végétale ou animale, alors que les médicaments de synthèse sont obtenus par des techniques microbiologiques et chimiques. La recherche s'intéresse de plus en plus aux médicaments de synthèse, compte tenu des progrès récents de la biologie moléculaire, de la biochimie de la pharmacologie et de l'informatique. (Gennaro.A, 1990)

III-1 Le réservoir naturel :

Depuis des millénaires, les produits naturels ont fournis des quantités innombrables de composés qui présentaient une activité biologique intéressante. De nos jours encore, un bon nombre de médicaments proviennent, soit directement d'une source naturelle, soit du paufinement d'un composé-phare ,isolé à partir d'un matériaux naturel. La plupart des produits naturels qui sont dotés d'une activité biologique sont des métabolites secondaires dont la structure est souvent très complexe. Ceci est un avantage en ce sens qu'il s'agit ainsi de composée faisant office de têtes de séries très originales. Malheureusement, une telle complexité rend leur synthèse extrêmement difficile, de sorte que le plus souvent, ces composés doivent être extraits de leur source naturelle, ce qui est laborieux, onéreux et inefficace. Voilà pourquoi il est souvent plus intéressant de concevoir des analogues plus simples.

1-a) Le règne végétal :

Les plantes et les arbres ont toujours été un réservoir très riche dans lequel des composés très intéressants comme têtes de séries ont pu être isolée. Que l'on songe, par exemple, à la morphine, la cocaïne, la digitaline , la quinine , la tubocurarine, la nicotine, la muscarine et à bien d'autres substance encore. Certains, parmi ces composées têtes de séries sont des médicaments très efficaces comme tel (par exemple, la morphine et la quiquine), tandis que d'autres ont plutôt servi de modèles pour élaborer des médicaments de synthèse. Le règne végétal constitue une réserve très prometteuse et sans doute inépuisable, de médicaments à découvrir !

Parmi les médicaments les plus utiles en médecine et qui ont été isolés récemment de plantes, on se doit de citer la **paclitaxel (taxol)**, un antitumoral isolé de l'écorce de l'if du pacifique (N.D Tr : *taxus breveifolia*) ainsi que l'**artémisinine**, un antipaludique isolé d'une plante chinoise (N.D Tr : *Artemissia annua*).

Les plantes constituent une banque de molécules caractérisées par des structures riches, complexes et fort variées que les chimistes auraient bien du mal à synthétiser dans leurs laboratoires. Qui plus est, l'évolution a déjà réalisé un premier criblage en fonction du critère selon lequel les plantes ont plus de chances de survivre si elles contiennent des substances capables de dissuader les animaux les autres insectes prédateurs de les manger ? Lorsqu'on songe à tout ce que doit la chimie pharmaceutique au règne végétal, on peut raisonnablement estimer que très peu de plantes ont été vraiment bien étudiées et qu'une grande majorité attend qu'on s'y intéresse. Les forêts pluviales qui sont disséminées sur notre planète sont particulièrement riches en espèces végétales qui restent à être découvertes et qu'ils faudrait de surcroît tester. Qui soit le nombre de molécules-phares passionnantes qui seront ainsi découvertes pour lutter contre le cancer, le SIDA ou n'importe quelle maladie parmi toute celle qui nous affecte ? Voilà une des raisons qui rend si tragique la destruction des forêts ombrophiles

Avec la destruction de ces écosystèmes, ce sont des espèces végétales uniques en leurs genre qui sont supprimées, la médecine a déjà perdu à tout jamais des plantes qui auraient pu être très utiles. Ainsi, par exemple, le **silphion**, une plante qui était cultivée près de Cyrène, en Afrique du Nord, et qui était réputée comme contraceptif en Grèce antique, a disparu. Il est certain que toute une série de plantes, qui auraient pu être intéressantes, sont tombées en extinction sans que la médecine n'ait en connaissance de leurs vertus. (Graham.L.,2003)

Qu'est ce que la phytothérapie ?

La phytothérapie est le traitement des maladies par les plantes. Elle remonte à l'origine de l'humanité, c'est donc à la fois la plus ancienne et la plus actuelle des thérapeutiques. En médecine tout a débuté par les plantes. D'une certaine façon. On peut dire que la phytothérapie, l'art de se soigner par les plantes, est la médecine originelle.

C'était 4000 ans avant Jésus-Christ en Grèce, Hippocrate, le plus grand médecin de l'antiquité (460-337 av J-C) disait qu'il suffisait de quelques plantes pour guérir le corps humain. Déjà l'époque dans de nombreux écrits, il est question de la plante médicinale.

L'homme par la suite n'a cessé de poursuivre sa quête de connaissance des plantes, de leurs secrets et de leurs bienfaits. (Granchen, 1998) Le succès de la thérapeutique à base de plantes dépend de la qualité des produits administrés. (Maxwitel, 1999).

La phytothérapie a très largement inspiré la pharmacologie moderne les plantes ont ainsi donné à la médecine occidentale près de 80% de ses substances actives, comme la quinine, la digitaline. A ce jour, il existe 800000 espèces végétales à la surface du globe, on en connaît environ 250000. Parmi celles-ci, l'OMS a répertorié 22000 plantes médicinales utilisées dans les médecines traditionnelles. La phytothérapie fait partie de ces médecines : elle utilise les principes actifs des plantes médicinales à des fins thérapeutiques. La phytothérapie traditionnelle utilise la plante dans son intégralité partant du principe que les substances actives agissent en synergie ou se potentialisent entre elles, alors que la pharmacologie isole le principe actif des composants ou le produit synthétiquement.

Si autrefois les procédés d'extraction, infusion et décoction ne pouvaient recueillir qu'en faible quantité les matières bénéfiques, aujourd'hui des techniques exclusives permettent d'extraire les substances actives, puis les concentrer tout en conservant intacte l'identité de chaque plante. (Rancher, 1998).

Les herbes médicinales :

L'emploi d'herbes et de plantes pour soigner les malades est l'une des plus anciennes formes de médecine et fut presque toujours la seule forme de médecine efficace en occident jusqu'à récemment

Dans plusieurs pays en voie de développement, l'herbologie est toujours la principale forme de médecine (endossée officiellement par l'OMS) ; mais en occident, l'écart entre l'herbologie et la médecine moderne s'est creusé proportionnellement aux percées de l'industrie pharmaceutique. Cette dernière s'est implantée sur les bases de l'ancienne herboristerie et environ la moitié des médicaments sont fabriqués à partir des végétaux (Davenport ; 1998)

1-b) Le monde microbiologique :

Les micros-organismes, comme les bactéries et les champignons, ont également permis de réaliser de riches cueillettes de médicaments ou de composés-phares ces organismes produisent une grande diversité de substances antimicrobiennes, lesquelles se sont modifiées au cours de l'évolution pour conférer à leurs hôtes un avantage vis à vis des concurrents de cet univers microbiologique. Le criblage des micro-organismes fut fort à la mode au moment de la découverte de la pénicilline.

Des échantillons de terres et d'eau furent prélevés un peu partout dans le monde pour y déceler de nouvelles souches de champignons et de bactéries, ce qui a abouti à l'isolement d'un véritable arsenal de substances antibactériennes parmi lesquelles on citera les céphalosporines, les tétracyclines, les aminoglycosides, les rifamycines et le chloramphénicol. Alors que la plupart des médicaments qui proviennent de micro-organismes sont prescrits dans le cadre d'une thérapie antibactérienne, il y'a parfois des métabolites issus de microbes qui ont servi de composés-phares dans des domaines très différents. Ainsi l'asperciline, qui a été isolée de *aspergillus alliaceus*, s'est avérée être nouvel antagoniste d'une hormone peptidique appelée cholécystokinine, laquelle intervient dans le contrôle de l'appétit. Mais la cholécystokinine joue également le rôle d'un neurotransmetteur dans le cerveau et on pense qu'elle intervient dans les crises de panique.

Voilà pourquoi des analogues de l'asperciline sont actuellement à l'étude pour tenter de traiter l'anxiété.

1-c) Le monde marin :

Ces dernières années, beaucoup d'attention a été accordée à la possibilité d'isoler des composés-phares à partir d'organismes marins.

Les coraux et les éponges contiennent une profusion de produits extrêmement actifs du point de vue biologique. Ces substances semblent très prometteuses entant que futurs médicaments anti-inflammatoires, antiviraux et anticancéreux. à titre d'exemple, la curacine A qui a été extraite d'une cyanobactérie marine, présente une puissante activité anticancéreuse.

1-d) le règne animal :

Les animaux constituent parfois eux aussi une source de nouveaux composés de nouveaux composés-phares- par exemple, toute une série de peptides antibiotiques ont

été extraits de la peau d'une grenouille africaine pourvue de griffes (N.D.Tr : Il s'agit de *Xenopus laevis*), tandis qu'un puissant analgésique, l'épibatidine, a été isolé à partir d'extraits de peau d'une grenouille vénéneuse de l'équateur (N.D.Tr : Il s'agit de *Epipedobates tricolor*)

1-e) Venins et toxines

Les venins et les toxines, qu'ils proviennent d'animaux, de plantes, d'insectes ou de microorganismes, sont souvent des produits phares pour les pharmaco-chimistes. Ces produits sont toujours extrêmement actifs parce qu'ils sont le plus souvent destinés à interagir de manière tout à fait spécifique avec un récepteur ou une enzyme donnée de l'organisme.

De ce fait, ces substances sont devenues des outils de toute première importance dans l'étude de récepteurs. Des canaux ioniques et des enzymes. La plupart des toxines sont des polypeptides (par exemple : L' α -bungarotoxine des cobras). Parfois, des toxines sont de nature non peptidique tout en restant extrêmement toxique (par exemple. La tétradoxine du poisson-globe) (Graham.L.Patrick, 2003).

1-f) le règne minéral

Le règne minéral représente une part assez restreinte de la pharmacopée mais son utilisation en pharmacie est largement justifiée puisque les éléments minéraux entrent dans la composition des organismes vivants dont ils représentent une fraction du poids sec. Le manque d'affinité et de réactivité vis à vis de la matière vivante organique a favorisé l'utilisation de nombreux corps minéraux comme excipients. Certains éléments chimiques présentent toutefois de réelles propriétés pharmacodynamiques, en relation avec leurs caractéristiques physico-chimiques propres justifiant largement un emploi à finalité thérapeutique. Le plus souvent, ces propriétés sont exploitées en intégrant ces éléments dans des complexes organo-minéraux, moins toxiques et plus maniables que sous une forme exclusivement minérale. (Marc , 2000).

1-g) Origine biogénétique :

Les méthodes de « génie génétique » sont les dernières venues parmi les méthodes d'obtention de médicaments : elle permettent de faire fabriquer, par des cellules vivantes procaryotes ou eucaryotes, des substances naturelles polypeptidiques présentant toutes les caractéristiques de leur modèle humain, puisque le code génétique en a été

établi , puis incorporé dans le génome des cellules sources : celles ci –mises en culture- se multiplient ensuite à l'infini en produisant la substance dont elles portent le code . (Moulin Coquerel., 1998-2002).

III-2 Les réservoirs chimiques de synthèse :

La plupart de médicaments actuellement commercialisés sont d'origine synthétique, obtenus par :

- **Synthèse totale**
- **Hémi synthèse totale ou**
- **Analogie synthétique.**

La multiplicité de médicaments de propriétés très voisines dans une même série chimique, s'explique par la relation structure- action, c'est à dire qu'à une structure chimique donnée correspond une « palette » ou un « spectre » d'actions identiques. Ex phénothiazines neurologiques, amphétamines, acide clofibrigue, etc.... Les milliers de composés qui ont été synthétisés au fil des ans par les diverses sociétés pharmaceutiques constituent une autre source de molécules pouvant convenir comme tête de série. En général, ces substances n'ont jamais percé dans le marché pharmaceutique, mais celles-ci ont été stockées dans des « banques » de composés et sont donc toujours disponibles pour des tests. Les laboratoires pharmaceutiques réexaminent souvent leur banque de composés avant de se lancer sur un nouveau projet. On se doit cependant de signaler que la grande majorité de ces composés ne sont en général que des variations autour d'un motif donné (par exemple de milliers de structures différentes de pénicillines). Ceci diminue les chances d'y trouver un nouveau composé tête de série.

Les sociétés pharmaceutiques cherchent le plus souvent à diversifier leur gamme de produits en achetant de nouveaux composés synthétiques par des groupes de recherche extérieurs : voilà, sans nul doute, une source possible de budgets pour les laboratoires universitaires en quête d'argent facile à gagner ! Ces composés peuvent très bien avoir été synthétisé sans aucune idée de biochimie, mais au contraire dans le contexte de recherches dans un domaine fort différent. Il y'a cependant toujours des chances de constater qu'un tel produit présente une activité biologique intéressante. C'est de cette manière qu'a été découvert l'isoniazide, qui est un médicament tuberculostatique.(Moulin.Coquerel., 2002).

VI-Les étapes de la recherche d'un nouveau médicament

VI-1 1^{ère} étape : Le premier Tri :

Plusieurs étapes se déroulent en parallèle et dépendent l'une de l'autre. Par exemple, les études ayant trait de métabolisme du médicament, les tests de toxicité et la mise au point d'un procédé de synthèse à grande échelle vont généralement de paire même ainsi, la découverte et le développement d'un nouveau médicament peuvent prendre 10 ans, voire davantage. Impliquer la synthèse de plus de 10 000 composés et coûter 350 millions d'Euros. (Graham..patrick, 2003).

Examinons à présent chacune de ces étapes en particulier :

1-1 Isolement et purification d'une molécule tête de série :

L'isolement et la purification d'une molécule tête de série sont indispensables lorsque celle-ci est présente dans un mélange de divers composés, que ce mélange provienne d'une source naturelle ou d'une synthèse combinatoire. La facilité avec laquelle un principe actif peut être isolé et purifié dépend de la structure, de la stabilité et de la quantité de ce composé.

La pénicilline, par exemple, a été très difficile à isoler et à purifier en raison de son instabilité, toute une série de progrès ont été réalisés dans les techniques d'isolement, en particulier dans le secteur de la chromatographie. Divers procédés chromatographiques fort performants, existent à l'heure actuelle, lesquels permettent d'isoler et de purifier assez aisément un produit naturel. (Graham.patrick, 2003).

1.2 Le criblage des substances isolées

a- Criblage à haut débit

La robotisation et la miniaturisation des tests *in vitro* sur les cellules génétiquement modifiées ont permis d'aboutir à une technique appelée criblage à haut débit (**HTS pour high throughput screeming**). Cette technique consiste à faire réagir de manière automatisée un nombre très élevé de composés avec toute une série de cible. Typiquement plusieurs milliers de composés peuvent être soumis en une fois à 30-50 tests biochimiques. Il est important de concevoir des tests qui donnent lieu à des effets aisément mesurables et qui puissent être décelés et mesurés automatiquement. De tels effets pourraient être la multiplication de cellules, une réaction sous catalyse enzymatique qui se traduit par un changement de couleur ou encore l'éjection d'un ligand isotopiquement marquer de son récepteur. (Graham.l.Patrick.2003).

b- Criblage par résonance magnétique nucléaire :

La résonance magnétique nucléaire (RMN) est une méthode spectroscopique qui peut être mise à profit pour vérifier si un composé déterminé se fixe à une protéine qui est sensée être sa cible. Pour obtenir un spectre de RMN, un composé est exposé à des radiofréquences sous forme de brèves impulsions, de sorte que tous ses noyaux passent à un état excité, ceux-ci se relaxent ensuite lentement, c'est à dire reviennent à leur état fondamental ce qui se traduit par une émission d'énergie. Cette énergie peut être enregistrée sous forme d'un spectre. Le temps mis par les divers noyaux pour revenir à leur état de repos est appelé le temps de relaxation et celui-ci varie en fonction de la taille de la molécule. Les petites molécules que sont en général les médicaments sont caractérisées par le temps de relaxation long, tandis que les molécules volumineuses présentent des temps de relaxation courts. Il est dès lors possibles de différer la mesure de l'émission d'énergie de manière à ne détecter que les petites molécules. Ceci est la clef de l'évaluation de l'ancrage d'une substance à protéine. (Graham.Patrick. 2003)

c- A la recherche d'un composé tête de série :

Dés l'instant où un choix s'est porté sur une cible et sur une technique d'évaluation des résultats, le stade suivant consiste à trouver un composé- Pilote, une tête de série pourvue de l'activité pharmaceutique voulue qui ouvre la voie à la mise au point d'autres molécules apparentes. Ce composé-pilote peut très bien ne présenter qu'une faible activité pharmacologique, accompagnée d'effets secondaires indésirables. Il représente simplement le point de départ de toute la recherche. Visant à concevoir le médicament idéal.(Graham.Patrick. 2003).

Un tel composé-pilote peut être découvert de diverses manières :

1-3 Etablissement de la structure d'un composé :

Par le passé, l'établissement de la structure d'un nouveau composé constituait un obstacle difficile à franchir, les chimistes d'aujourd'hui ont du mal à imaginer combien les élucidations des structures étaient épineuses avant l'avènement de la spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) et infrarouge (IR). Une nouvelle structure, dont l'établissement ne requiert actuellement que huit jours, nécessite dans le passé 2 à 3 décennies !

Jadis, il fallait fragmenter un composé à analyser en des composés de structure plus simple, lesquels étaient eux-mêmes dégradés en des fragments identifiables. A partir de ces petits morceaux de structure connue, il fallait reconstituer le puzzle, ce qui aboutissait souvent à plusieurs formules possibles. la seule manière de prouver irréfutablement la structure d'un composé consistait en définitive à synthétiser les structures des composés probables et de comparer ensuite leurs propriétés chimiques et physiques à celles du produit naturel.

De nos jours, déterminer une structure moléculaire est une tâche relativement aisée et ce n'est que lorsqu'un produit naturel est obtenu en quantité infime qu'une synthèse totale de celui-ci est exigée pour corrober sa structure.

Les techniques analytiques les plus performantes sont la cristallographie aux rayons X et la spectroscopie RMN.

VI-2 L'étape prés clinique expérimentale:

2-1 évaluation biologique :

Avant qu'un nouveau médicament ne puisse être évalué chez l'humain, un dossier des résultats obtenus au cours du programme prés clinique doit être révisé et approuvé sur l'animal.

Le succès d'un programme de recherche visant à mettre au point un médicament dépend énormément du choix d'un système adéquat d'évaluation biologique. Le test obtenu devra être simple, rapide et fiable, étant donné qu'habituellement un grand nombre de composés doivent être examinés.(Malmstrom.K, Rodringuez Gamez.G, Guerra.J, 1999)

A un stade aussi précoce, des essais sur des êtres humains ne sont pas pensables, de sorte que les tests devront être exécutés, soit in vitro (c'est à dire sur des cellules isolées, des tissus, des enzymes ou des récepteurs, soit in vivo (sur des animaux. En général, les tests in vitro sont choisis de préférence aux tests in vivo

2-1-1-1Evaluation toxicologique

a) Toxicité aiguë :

La plupart de ces études sont programmées pour déterminer :

- la dose létale 50 (DL 50).
- La dose minimale mortelle (DMM)

la dose létale 50 (DL 50).

La DL 50 est l'expression ou l'estimation statique d'une dose unique du produit qui est supposée tuer 50% des animaux.

objets :

- Détermination de l'effet toxique spécifique du produit.
- Détermination de l'organe cible.
- Fournir des bases pour déterminer les doses à utiliser dans les études à long terme (telle que : toxicité chronique)
- Ainsi que le calcul de l'index thérapeutique, avec $IT = DL\ 50 / DE\ 50$ (avec DE : dose efficace 50)

b)- Toxicité subaiguë (toxicité à court terme)

L'homme peut être exposé pendant de longues périodes à des doses faibles qui ne provoqueront pas de toxicité aiguë, et afin d'évaluer la nature des effets toxiques, des études de toxicité à court terme et à moyen terme ont été entreprises.

Examens :

- Détermination de l'évolution pondérale et de la consommation alimentaire et cela sur des bases hebdomadaires.
- Observations générales, comprenant : l'aspect, le comportement et toutes les anomalies visibles.
- Examens de laboratoires : hématologiques et biochimiques.
- Examens post-mortem : tous les animaux morts ou mourants devraient être soumis à des autopsies (études histologique, pesée des organes cibles).

c) toxicité chronique

L'objectif est de déceler des anomalies que n'auraient pas révélé les épreuves des toxicités précédentes.

d) pouvoir tératogène

L'objectif est d'évaluer le risque de malformations congénitales dues à l'administration d'une substance.

e) pouvoir mutagène

On appelle mutation, au sens strict, toute modification brusque et permanente de caractères héréditaires, par changement dans le nombre ou la qualité des gènes.

But des essais de la mutagène

Ce type d'essai a trois objectifs :

- détecter et évaluer le pouvoir mutagène.
- Rechercher un éventuel potentiel cancérigène.

f) Pouvoir cancérigène :

La cancérogenèse est un processus pathologique caractérisé par l'apparition de cellules différentes des cellules normales dans un organisme. Ces cellules, devenues malignes, sont caractérisées par deux propriétés qu'elles transmettent à leur descendance :

- elles se divisent de manière anarchique et n'obéissent plus aux signaux de régulation.
- Elles envahissent les zones extérieures aux tissus ou elles sont apparues, elles détruisent le tissu de voisinage et peuvent migrer à distance du foyer tumoral par voie sanguine ou lymphatique et créer des foyers secondaires (métastases) au niveau d'autres organes. (Thevenin M. 1998).

2-1-2 Evaluation pharmacologique :

Une discussion approfondie des effets connus du médicament expérimental chez l'être humain est fournie, comprenant notamment les informations sur la pharmacocinétique, la pharmacodynamie, la relation dose effet, la sécurité, l'efficacité et d'autres propriétés pharmacologiques. Les résultats des recherches biomédicales réalisées sont fournis sous forme de résumés. Des informations sont également fournies concernant toute utilisation éventuelle du médicament expérimental en dehors de recherches biomédicales, telle que les informations recueillies après sa mise sur le marché. (Bouraouia., 1998).

Les objectifs des études pharmacologiques d'innocuité sont les suivants : 1) déterminer les propriétés pharmacodynamiques indésirables d'une substance qui pourraient affecter l'innocuité de cette dernière chez les sujets humains; 2) évaluer les effets pharmacodynamiques et/ou physiopathologiques indésirables d'une substance observés dans les études toxicologiques et/ou cliniques; et 3) étudier le mécanisme des effets pharmacodynamiques indésirables observés et/ou soupçonnés. Le plan expérimental permettant d'atteindre ces objectifs devrait être clairement défini et précisé.

Puisque les effets pharmacologiques varient en fonction des propriétés de chaque substance étudiée, les études devraient être choisies et conçues en conséquence. Les facteurs suivants devraient être pris en compte (cette liste n'est pas exhaustive) :

1. les effets liés à la classe thérapeutique de la substance étudiée, puisque le mécanisme d'action peut laisser supposer des effets indésirables particuliers (p. ex. la pro-arythmie est un effet courant des anti-arythmiques);
2. les effets indésirables associés à des membres de la classe chimique ou thérapeutique, mais indépendants des effets pharmacodynamiques primaires (p. ex. les antipsychotiques et l'allongement de QT);
3. les données de la liaison aux ligands ou des dosages enzymatiques laissant supposer des effets indésirables potentiels;
4. les résultats d'études pharmacologiques d'innocuité antérieures, d'études pharmacodynamiques secondaires, d'études toxicologiques ou les résultats découlant de l'usage chez les sujets humains qui justifient la poursuite des recherches afin d'établir et de caractériser la pertinence de ces observations quant aux effets indésirables potentiels chez les humains. (L'ICH harmonized, 1997).

2-2 Tests in vivo

Dans la plupart des cas, l'exécution des tests in vivo implique l'induction d'un état pathologique. Chez un animal en vue d'y créer des symptômes observables. L'animal en question est ensuite traité par un médicament potentiel et on examine si les symptômes s'améliorent, bref si le médicament semble intéressant.

Dans les tests *in vivo*, ce sont surtout des animaux transgéniques qui servent de cobayes. Il s'agit là d'animaux dont le code génétique a été modifié. Ainsi, par exemple, il est tout à fait possible de remplacer des gènes de souris par des gènes humains. La souris se met alors à produire le récepteur ou l'enzyme propre à l'homme et ceci permet de réaliser des expériences *in vivo* dirigées vers cette cible. Ou encore, les gènes de la souris pourraient être transformés de manière à ce que cette souris devienne sensible vis-à-vis d'une maladie déterminée (par exemple le cancer mammaire). Ceci permettant alors de lui administrer des substances susceptibles de guérir cette maladie et de tester leur efficacité. Enfin, les résultats peuvent différer de manière importante en fonction de l'espèce animale testée. (Graham., Patrick.2003).

2-3 Tests in vitro

Les tests *in vitro* permettent d'éviter de faire appel à des animaux vivants. À leur place, on emploie des ensembles de cellules (tissus), des cellules isolées ou des enzymes particulières. L'efficacité des inhibiteurs enzymatiques peut être évaluée d'après leur action sur l'enzyme *ad hoc* en solution aqueuse. Les agonistes de récepteurs sont, quant à eux testés sur des cellules isolées ou sur des tissus, pour autant que toutes ces cellules possèdent à leur surface le récepteur qui est ciblé. Ces mêmes tissus peuvent aussi servir à évaluer l'efficacité de médicaments exerçant des effets physiologiques, l'affinité des médicaments vis-à-vis de leurs récepteurs (c'est à dire la mesure de la force de leur ancrage) peut être établie à l'aide de radioligands.

De nombreux tests *in vitro* ont été conçus en faisant appel à la génétique moléculaire : on identifie le gène qui code pour telle enzyme ou tel récepteur spécifique, on le clone puis que le laisse s'exprimer dans des cellules à division rapide, comme des bactéries, des levures ou des cellules tumorales. (Graham.Patrick.2003).

2-4 Relation structure-activité (RSA)

La puissance de l'interaction physico-chimique entre le médicament, plus généralement le ligand, et son récepteur correspondant à l'**affinité, réciproque des deux partenaires**. (Yves Landry-jean pierre Gies, 1996).

Dès l'instant où l'on connaît la structure d'un composé biologiquement actif, le biochimiste peut se mettre à étudier les relations structure-activité de ce type de composé. L'objectif d'une telle étude est de découvrir quelles parties d'une molécule sont indispensables pour conserver l'activité biologique et lesquelles ne sont pas. Pour ce

faire, le biochimiste synthétise un nombre de composés sélectionnés, dont la structure est chaque fois légèrement modifiée par rapport au modèle original, et il examine quel est l'impact de ces modifications sur l'activité biologique.

La facilité de mener à bien une telle tâche dépend des possibilités d'effectuer les transformations chimiques voulues, bref des méthodes, aisées ou non, dont on dispose pour enlever ou modifier le groupe fonctionnel envisagé. (Marc 2000).

IV-3 L'étape clinique: Les essais sur l'homme

Passer de la recherche pré clinique à la recherche clinique c'est passer à l'étude d'une nouvelle molécule que l'on introduit chez le sujet humain. Parmi les 10 ou 20 molécules étudiées en recherche pré-cliniques ; seules quelques unes seront retenues et se révéleront assez sûres pour passer à la recherche clinique. (Goodman Gilman..2006).

Le terme essai clinique d'un médicament « essai thérapeutique » désigne une technique d'expérimentation dont la méthodologie est codifiée de manière très rigoureuse et qui a pour but d'apprécier le plus objectivement possible les effets d'un médicament chez l'homme sain et malade. (Moulin.Coquerel..1998-2002).

Un essai clinique doit être conduit dans un but précis et limité

- Les évaluations de l'efficacité thérapeutique dans une indication la plus précise et la plus limitée possible.
- Détermination des paramètres pharmacocinétiques notamment avec des formes galéniques diverses ou dans des situations pathologiques particulières.
- Evaluation du mécanisme d'action.
- Evaluation de la sécurité d'emploi « études pharmacovigilance. (Giroud. Mthe. , Meyniel , 1988).

On distingue quatre phases dans les essais cliniques :

3-1 l'étude en phase I

Dans les études de phase I, on administre le médicament à des sujets sains, volontaires, afin d'évaluer la demi-vie, l'absorption, la distribution, la biotransformation et l'excrétion du médicament chez l'humain, en vue d'examiner si celui ci exerce bien les effets annoncés- ces premiers essais visent également à déterminer la puissance du médicament et la dose tolérée, ainsi que sa pharmacocinétique et ses effets secondaires. Des sujets malades peuvent intervenir dès cette phase I. (Groud..Mathe, Meyliel, 1998).

3-2 l'étude en phase II

Dans les études de phase II, le médicament est administré à de petits groupes de patients pour lesquels on estime qu'ils pourraient être utiles. On examine alors s'il exerce bien les effets attendu et à quelle concentration plasmique idéale.

3-3 Les études de phase III :

Dans les études de phase III, le médicament est administré à des groupes bien plus importants de patients et l'efficacité est comparée à celle des autres traitements disponibles. Ou encore, on compare l'efficacité du médicament testé à celle d'un placebo (il s'agit d'une substance inactive qui est substituée au médicament pour éliminer toute participation psychologique du patient). Des études comparatives de cette sorte doivent être menées de façon contrôlée, sans biais, et après une sélection randomisée des patients, c'est à dire un choix au hasard des patients qui recevront le nouveau médicament et ceux qui recevront le traitement de référence ou un placebo. quoi qu'il soit, il est toujours possible d'aboutir à des résultats discordants entre les deux groupes et ce, en raison de facteurs tels que l'âge, la race, le sexe ou la gravité de la maladie, de sorte que plus l'échantillonnage sera grand, meilleur sera la fiabilité de ces essais. Les essais eux mêmes sont réalisés en « double aveugle » c'est à dire que ni le patient ni même l'expérimentateur ne savent quel est le produit qui a été administré. Dans le passé, on réalisait des essais en simple aveugle, ce qui signifie que l'expérimentateur lui, savait quel traitement était administré au patient. De ce fait, il arrivait que l'expérimentateur ait involontairement, des idées préconçues, ce qui faussait le jeu.

Lorsqu'un médicament réussit à franchir le cap de la phase III, il peut être homologué puis commercialisé. Dans certaines circonstances, lorsqu'on se rend compte très tôt qu'un médicament exerce manifestement des effets bénéfiques, les essais de phase III peuvent se terminer dans un délai plus court que prévu.

3-4 Les études en phase IV :

Les études de phase IV également appelées études de pharmacovigilance ou de post commercialisation, sont menées afin d'obtenir une plus vaste expérience avec le médicament et vérifier l'innocuité auprès de milliers de patients dans des conditions ressemblant davantage à la vie réelle.

3-5 Problèmes d'ordre éthique :

Lors des phases d'essais classiques, l'accord du patient est obligatoire.

Quoi qu'il en soit, des problèmes d'ordre éthique peuvent toujours se poser. Ainsi, les patients inconscients et les malades mentaux ne peuvent donner leur consentement, alors qu'ils pourraient bénéficier des progrès thérapeutiques. Peut-on ou non les associer à de tels tests ? Le problème moral lié à la participation des enfants à des essais cliniques est aussi fort épineux de sorte qu'habituellement on ne fait pas appel à eux dans ce genre d'études. Ceci signifie donc que la plupart des médicaments homologués l'ont été pour les adultes. Lorsqu'il est question de prescrire un médicament à des enfants, les médecins se trouvent confrontés à des problèmes de posologie et de simples fautes d'arithmétique peuvent entraîner des conséquences désastreuses.

V. La fabrication du nouveau médicament :

V-1 Fabrication des médicaments et problèmes de synthèse :

Il arrive parfois qu'un médicament, malgré qu'il soit le plus actif d'une série de molécules, ne soit pas pris en considération pour des essais cliniques, ceci peut être dû à plusieurs raisons, mais l'une de celles-ci peut être la difficulté et le coût élevé de sa synthèse. Si le biochimiste doit faire un choix entre deux médicaments dont l'un, légèrement moins actif que l'autre, est plus facile à synthétiser, il est fort probable que ce sera celui-là qui sera retenu pour débiter les essais cliniques et mener à bien la suite du développement.

La synthèse d'un médicament doit donner de bons rendements tout en restant peu coûteuse. Toutefois, de telles priorités sont moins importantes durant la phase de design proprement dit du médicament. Au cours de cette phase, la propriété est donnée à des synthèses aussi rapides que possible de composés, de sorte qu'une attention moindre est consacrée à des facteurs tels que rendement, coûts des réactifs, sécurité d'emploi de ces réactifs, nombre d'étapes nécessaires, techniques expérimentales, etc. Mais dès l'instant où il s'agit de fabriquer un médicament à l'échelle industrielle, ces problèmes deviennent de loin les plus importants, de sorte qu'il n'est pas exclu de devoir modifier complètement le schéma de synthèse original qui permettait d'obtenir le composé voulu.

Un problème majeur se pose lorsque la molécule d'un médicament est chirale. La méthode la plus simple et la moins onéreuse de synthèse d'une telle substance consiste à la préparer sous forme d'un mélange racémique. Cependant, si ce médicament est destiné à être commercialisé sous forme de racémiques, il s'ensuit alors nécessairement que les deux énantiomères devront être testés, ce qui double le nombre des opérations à effectuer. Ceci résulte du fait que les énantiomères peuvent exercer des activités différentes. Etant donné que la mise sur le marché de médicaments sous forme de mélanges racémiques est actuellement déconseillée, les procédés de fabrication des médicaments devront, soit inclure un moyen de séparer les énantiomères du racémique obtenus, soit faire intervenir des synthèses asymétriques. Ces deux options, quelles qu'elles soient, augmenteront inévitablement le coût de la synthèse. Dans certains cas, le médicaments *peut être « revu »* par les concepteurs afin d'examiner si en modifiant sa structure il serait *possible d'y retrouver moins de centre d'asymétrie.*

En fait, les médicaments ne peuvent pas tous être obtenus par pure synthèse chimique. La plupart des produits naturels ont des structures tellement compliquées qu'ils seraient trop difficiles et onéreux d'en faire la synthèse totale à l'échelle industrielle. La pénicilline, la morphine et le taxol font partie de ces médicaments –là. De tels composés ne peuvent donc être récoltés qu'à partir de leurs sources naturelles, et il s'agit là d'un procédé qui est souvent fastidieux, long, dispendieux et occasionnant un gaspillage des ressources naturelles.

V-2 Protection de médicament par brevet :

Ayant dépensé des quantités énormes de temps et d'argent à la recherche et au développement de médicaments, une société pharmaceutique désirera à juste titre récupérer ses frais et récolter les bénéfices de tout son lourd labeur. Pour ce faire, ladite société doit disposer, pendant un nombre d'années assez conséquent, des droits exclusifs de vente et de fabrication de ses produits, à un prix qui lui permettra, non seulement de récupérer les frais investis, mais encore de générer suffisamment de bénéfices pour entamer d'autres recherches et mises au point de médicaments. En l'absence de telles protections légales, n'importe quelle firme concurrente pourrait accaparer le marché en synthétisant les mêmes molécules à des prix beaucoup plus avantageux.

C'est grâce aux brevets que les sociétés pharmaceutiques acquièrent ces droits. Un brevet accorde à une société pharmaceutique le droit exclusif d'exploiter un nouveau médicament durant un laps de temps bien déterminé. Pour obtenir ce brevet, la société en question doit tout d'abord faire enregistrer, c'est à dire « déposer » ce médicament, en précisant en quoi consiste cette nouvelle molécule, à quel type de pathologie elle s'adresse et selon quelle méthode elle peut être synthétisée, une telle tâche est loin d'être simple chaque pays dispose de ses propres brevets, de sorte que la société pharmaceutique doit commencer par faire un choix quant aux pays dans lesquels elle décide de commercialiser. Son nouveau médicament. Il lui faudra alors y déposer les marques sous forme de brevets.

Les lois relatives aux brevets sont en outre très précises et varient d'un pays à l'autre, c'est pourquoi, l'enregistrement d'un brevets est une tâche qui est habituellement réservée aux spécialistes, c'est à dire à des avocats et autres juristes spécialisés dans la législation des brevets.

DISCUSSION :

En investissant dans la recherche, l'industrie pharmaceutique a enregistré des avancées thérapeutiques spectaculaires et ce par l'amélioration de l'espérance de vie et du niveau de santé.

En effet, l'innovation est devenue un impératif pour les industries des médicaments pour leur maintien sur le marché mondial – le faut en moyenne 12 ans pour qu'une molécule sur 100000 criblées (Graham ,2003, Heinz et Pascal ,2003) .

Le développement d'un nouveau médicament , ensuit un processus parce que classique – d'abord un premier tri de substances synthétisées chimiquement ou extraites à partir de végétaux ou l'animiaux permettent de rechercher aussi bien les effets pharmacologiques que le effets toxique (c'est l'étape pré clinique ou expérimentale). Déjà pendant cette étude , seul quelques molécules seraient retenus pour être testées chez l'homme .les essais pharmacologique sont conduits ou confiées à de pharmacologique pour évoluer le dans efficaces , la pharmacologique (Halali ,2005).le essais de toxicité sont aussi et surtout de facteurs limitant la sélection de des nouveaux médicament .en effet , de médicament concéder comme non toxiques car bien tolérés par l'adulte v, peuvent être nocifs pour l'embryon et térer miné des malformation congénitales .ce le cas par exemple de la thalidomide tératogène chez le lapin et la souris mais pas pour le mat a été fatal chez la femme enceint . Selon certaines sources, plus de 20 %de femme ayant absorbé ce médicament pendant la grossesse out donné naissance à des enfants malformés.

L'étude clinique (3em étape du développement) comportant 4 phases débute par la détermination aux ces volontaires sais de propriété pharmacologique observé chez l'animal et l'établissement également de la relation entre l'effet et les doses et l'effet et le temps.

Ou cour de phase 2 et 3 le médicament est testé sur la maladie et sur un group de patients important (Heinz et al, 2003).

Une autre voie de développement de nouvelles spécialités pharmaceutiques est souvent empruntée par l'industrie du médicament. Elle utilise des techniques du

marketing. Bien entendu, les grands laboratoires pharmaceutiques reçoivent de nombreuses données statistiques émanant du CREDOC, de l'INSEE en France par exemple et du ministère de la santé.

On outre, ces laboratoires disposent de l'index pharmaceutique NIELSEN (la plus importante société internationale d'étude de marchés). Mais et surtout ils ont recours aux services de l'information médicale et statistiques (IMS) depuis 1960 et de la documentation sur la recherche et le marketing (DORMES) depuis 1963 (1998).

Enfin, pour se protéger l'industrie a recours aux brevets. Ces derniers lui confère une exclusivité commercial (15 à 20 ans) en contrepartie de la publication de l'innovation (Juès, 1998).

Une nouvelle molécule dont le brevet vient d'être dépassé , fera l'objet de recherches de mises ou point pendant une dizaine d'année avant d'être autorisé et mis à la disposition du malade.

VIII- CONCLUSION

Les recherches actuelles portent sur un grand nombre de médicaments nouveaux. Les travaux de recherche et développement relatifs aux nouveaux composés ont pour but d'obtenir des médicaments plus actifs, plus faciles à prendre et mieux tolérés. De nouveaux médicaments apparaissent régulièrement sur le marché , et d'anciens voient leur indication étendues ou renouvelées :ce sont les voies de l'amélioration de la thérapeutique .médicamenteuse en médecine, et malgré les grands progrès qu'a connu la pharmacologie, ces dernières décennies ,en particulier,de nombreuses maladies sont toujours incurables. C'est pourquoi il est important que l'industrie pharmaceutique continue d'investir dans la recherche et développement de nouveaux médicaments. Personne ne peut affirmer avec certitude de quoi sera fait l'avenir. Mais les scientifiques pensent que les progrès médicaux suivants seront possibles au cours de ce siècle qui vient de commencer.

Bibliographie

1-Agius. R,1989. Occupationnel expos sure limite for thérapeutic substances Annales of occupationnelle hygiène. Vol 33,N'4, pp.555-562.

2-Bouraouia z . Essai de stage au laboratoire de pharmacologie SAIDALE (Alger) ; 1997, p135.

3-Devenport P.Rhumes et Gripes ; Modus vivendi(québec),1998.p186.

4-Duraffourd, ABC de la phytothérapie dans les maladies infetieuses, Grancher eds.(Paris) 1998, ch 2,p115-376.

5-Eberts. G . Papyrus Eberts Das Hermetische Bush uber die Azeeneimittel der alten Agypter in hierratisher shrift , w.englma , leipzig 1875.

6-FASC Libre circulation des médicaments et droits de propriété intellectuelle dans l'environnement communautaire et internationale, Litec eds, collection droit pharmaceutique, 2005.

7-Gennaro, A . /Reminglons phrmatical sciences é édition (Ecsiton , Pennsyvannie , MACK Publishing Company) 1990.

8-Giroud J, Mathe P et Meyniel G . pharmacologie chimique Base de la thérapeutique .Expansion scientifique française eds , 1988 ; p.

9-Goodman et Gilman , les base pharmacologique d'utilisation desz médicaments ,9é édition .Mc Grano-Hill (maison d'édition) , 2006 ;p758.

10-Graham .L.PATRICK . chimie pharmaceutique : tratuction de la 2 éme éidion anglais par Paul Depover Deboeck eds (paris) ,2003 ;p629.

11-Halali, A. , le médicament générique, ENAG eds.(Alger),2000. p183.

12-Heinz.L ; Klans.M,Albrecht.Z ; 2éme edition française. Atlas de poche de pharmacologie(Paris). 1999.p265.

13-Jean-paul. J,l'industrie pharmaceutique,(paris). 1998.p365.

14-Lamy. Droit des brevets d'inventjon, Lamy droit de la santé.eds Lamy ;2002.p456.

15-Landry .y. Gies p , pharmacologie des cibles vers l'indication thérapeutique , DUNOD eds (paris) 2003.p596.

16-Le hir Alain, Pharmacie galénique : bonnes pratiques de fabrication des médicaments (Abrégés, 8° Ed.).2004 ;p406.

17-Lhoste J.-M., Helene C Pharmacocinétique et biodistribution de médicament : thérapie génique antisens ,1997 ;p322.

18-Malms tron k , Rodriguez Gomez G , Guerra et Call «oral montelukast , inhaled beclomethasa,e , and placebo far chronic asthma. A redomised controlled . trial »1999, page 487-495.

19-Mark.A . Initiation à la chimie médicinale (les voies de la découverte du médicament) – Ellipses eds .2000 ; p223.

20-Max Wichtl , plante thérapeutique , tradition , pratique officinale , science et thérapeutique 8 é édition , Tec et Doc eds . (Marburug) ,1999.

21-Moulin. M,Coquerel. A .Pharmacologie .M.MASSON eds (paris) , 1998, 2002 ;p845.

22-Noumann B. D , E.V, starkman, B.S , fraser, W.J –n Becker , G .T. et kirk .G.D, 1996«performance – base d exporure. Co,trol limit for pharmaceutical active ingredients» , america industrial Hygiene association journal vol 57, n°1.pp33-42.

23- Rancher, ABC de la phytothérapie dans les maladies infetieuses, Grancher eds.(Paris) 1998, ch 2,p115-376.

24-Reynolds .J,1989 : martindalés : the extra pharmacopoeias 29 édition (londres , pharmaceutical press).

25-Spilker , Multinational pharmaceutical companies : principal and partices , 2é édition (New york , raven press) 1994.

26-Swarbich .J . e Boylan , J .directeur de puplication) , Encyclopedia of pharmaceutical technologie (New york ; Marol Dekker , Inc).1996.

1- [www. Pharmaciengiphar .com](http://www.Pharmaciengiphar.com).

2-[www.cultureetloisire .france 3 .fr](http://www.cultureetloisire.fr).

3-[www. Cnx.org](http://www.Cnx.org).

4-www.merckfrosst.ca.

5-www.infodoc.insrm.fr.

6-[www.lee,.org](http://www.lee.org).

7-[www.wikipédia .org](http://www.wikipédia.org).

GLOSSAIRE:

AMM Autorisation de mise sur le marché, délivrée à un titulaire responsable de la commercialisation après évaluation de la qualité, de la sécurité et de l'efficacité d'une spécialité pharmaceutique. Ce document officiel est constitué d'une décision et d'annexes dont le RCP, la notice et l'étiquetage. (Art. L.5121-8 du Code de la Santé Publique) .

Brevet : titre délivrer par une autorisation publique , conférant à son titulaire le droit exclusif d'exploitation d'une invention pendant vingt ans.

Composition en substances actives : Liste des substances actives et des fractions thérapeutiques (le cas échéant) d'une spécialité pharmaceutique avec leurs dosages.

Déclaration d'arrêt de commercialisation d'une présentation: L'arrêt de mise à disposition au public de la présentation d'une spécialité pharmaceutique autorisée (ayant une AMM) doit faire l'objet d'une déclaration par le titulaire de l'AMM. La présentation reste disponible jusqu'à écoulement des stocks ou jusqu'à sa date de péremption. (Art. L.5124-6 du Code de la Santé Publique)

Dénomination: Nom de la spécialité pharmaceutique. Il précise, le cas échéant, le dosage en substance active et la forme pharmaceutique du médicament (Exemple : comprimé, gélule, sirop ...). (Art. R.5000 du Code de la Santé Publique) .

Ethique médicale: ensemble des principes qui régissent les problèmes moraux en matière de médecine, imposant en particulier le respect de la personne humaine.

Fraction thérapeutique: Partie d'une substance active qui porte l'activité pharmacologique.

Médicament: produit chimique ou naturel utilisé pour le traitement ou la prévention des maladies.

Pharmacologie : C'est la science des effets et du devenir dans l'organisme des médicaments. Elle se différencie de la pharmacie qui fabrique et dispense le médicament.

pharmacothérapie: traitement médical par administration de médicaments

Pharmacovigilance : surveillance des risques d'effets secondaires indésirables résultant de l'utilisation de médicaments

Phytothérapie : utilisation et préconisation des plantes médicinales comme remèdes .

Spécialité pharmaceutique: Médicament fabriqué industriellement identifié par une dénomination et par une ou plusieurs présentations. (Art. L.5111-2 du Code de la Santé Publique).

Substance active :Composant d'une spécialité pharmaceutique reconnu comme possédant des propriétés thérapeutiques.

Pharmaceutique, industrie: secteur industriel chargé de la conception, de la fabrication, du conditionnement et de la commercialisation de spécialités pharmaceutiques, pour la prévention et le traitement des maladies.

Résumé:

Les recherches actuelles portent sur un grand nombre de nouveaux médicaments. Les biochimistes ont un rôle considérable dans la démarche de ces recherches. Leur objectif essentiel est de concevoir et de synthétiser des médicaments qui améliorent la qualité de vie de l'humanité.

Ces substances ont plusieurs origines : naturelle, ou la phytothérapie occupe une place importante, ou synthétique.

Chacune de ces recherches passe par trois grandes étapes : l'étape du premier tri, l'étape pré clinique, et l'étape clinique.

Après sa synthèse, chaque médicament sera protégé par des brevets.

Abstract :

Current research relates to a great number of new drugs. Biochemists have a chief role in these researches. Their aim is to conceive and to synthesize drugs which may improve the quality of life of humanity.

These new substances have many sources: natural, where phytotherapy has a big place, or synthetic.

Any research should go by way of three major steps: first sorting step, experimental step, and clinical step.

After its synthesis, any drug will be protected by patents.

المخلص :

تجري الأبحاث الحالية على العديد من الأدوية الجديدة. للبيوكيميائيين دور معتبر في سير هذه الأبحاث، وهدفهم الأساسي هو تجسيد و تصنيع أدوية قادرة على تحسين نوعية الحياة البشرية. هذه المواد لها عدة مصادر: صناعية أو طبيعية، أين يحتل التداوي بالأعشاب مكانة هامة. كل من هذه الأبحاث يمر بثلاث مراحل أساسية: مرحلة الفرز الأول، المرحلة التجريبية، و المرحلة الإكلينيكية. بعد صناعته، فإن أي دواء يستفيد من إجازات من أجل حمايته.