



Développement pré-clinique et clinique



Mots clé :

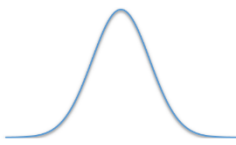
Pharmacologie = Pharmacocinétique + Pharmacodynamie

Pharmacocinétique = ce que fait l'organisme au médicament (ADME = absorption, distribution, métabolisme, élimination)

Pharmacodynamie = ce que fait le médicament à l'organisme

Médicament: substance exogène, xénobiotique

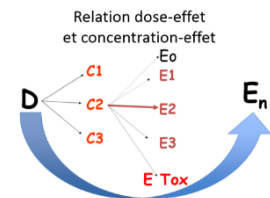
I – Efficacité du médicament



Les différents patients ne réagiront pas pareil à un même médicaments en dose unique. Une même dose = infinité d'effets, représentés par une **courbe de Gauss** (1 effet majeur mais disparités).

1 dose → plusieurs **concentrations** (en fonction du métabolisme de la personne)

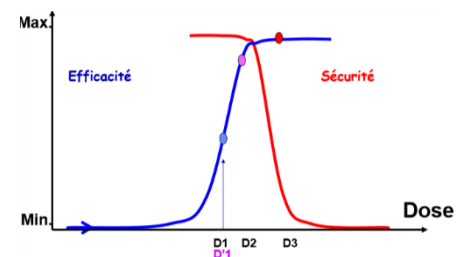
1 **concentration** → plusieurs **effets** (de pas d'effet à toxicité)



"tout est poison, rien n'est sans poison, ce qui fait le poison c'est la dose" - Paracelse

Plus on augmente la dose, plus on augmente l'effet jusqu'à l'**effet max**. Une fois ce seuil atteint, augmenter la dose va juste réduire la tolérance et des **effets toxiques** vont apparaître.

Plus les 2 courbes sont **espacées**, plus l'index thérapeutique est **large**.



La recherche pharmaceutique va permettre de passer de 100000 molécules au départ à 10 candidats médicaments pour finalement 1 spécialité commercialisée. Le développement étant **très long** la recherche pharmaceutique se doit d'être très en avance. Aujourd'hui, on travaille déjà sur des médicaments dont on aura besoin dans 10/15 ans.

II - Les différentes étapes de recherche

projet de recherche, recherche exploratoire, pré sélection, tête de série, développement préclinique, développement clinique

1 - Projet de recherche

↳ Apparaît quand il y a un besoin médical ou qu'il y en aura un dans quelques années

Il faut : **comprendre** le mécanisme de la pathologie, **identifier** la cible qu'on va utiliser, définir un modèle d'étude, **préparer le PA** dont on aura besoin et vérifier que c'est de notre niveau et qu'on a les **ressources** nécessaires pour ce projet. Il faut aussi déjà définir quels seront les **critères** pour passer dans la phase de développement.

2 - Recherche exploratoire

On fait la synthèse des molécules des chimiothèques ou grâce aux biotechnologies. On effectue les différents **screening** in silico (informatique), in vitro (en dehors de l'organisme), in vivo (dans l'organisme)

3 - Pré sélection

↳ Sert à optimiser les têtes de séries trouvées dans la recherche exploratoire

Pour évaluer la toxicité on fait le **test d'Ames** (test mutagénèse médicament salmonelle/antibiotique) :

Test d'Ames

Les salmonelles sont détruites par l'antibiotique. Si elles résistent à l'antibiotique en présence du médicament, cela montre que le médicament est **mutagène**. On abandonne donc son développement.

4 - Choix de la tête de série

↳ Estimation sur ordinateur des étapes ADME

→ APRES ces étapes: On a notre **molecule leader** et on peut lancer le développement préclinique

Développement pré-clinique : en laboratoire sur des modèles et des **animaux**, PAS sur l'homme.

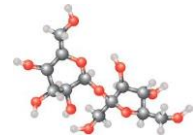
Développement clinique : essais clinique sur **l'homme**.

5 - Développement préclinique

↳ 4 dossiers

Dossier analytique

↳ on y décrit les **caractéristiques** de la molécule



Informations sur le principe actif, pharmacocinétique précoce, étude d'absorption avec les cellules caco-2 cells

Caco-2 cells :

Lignée cellulaire tumorale humaine d'origine **intestinale** isolée d'un adénocarcinome colique. Elles se différencient **spontanément** en cellules intestinales polarisées pour former un épithélium et forment donc une barrière intestinale fonctionnelle qu'on peut utiliser pour évaluer la **perméabilité intestinale** qu'aura le composé chimique. On peut donc commencer à évaluer de façon précoce la **pharmacocinétique**.

Dossier toxicologique

On étudie la



- Toxicologie aiguë
 - DL50 (dose qui tue 50% des rats et souris)
 - DL10 (dose qui tue 10% des animaux)
 - NOAEL (dose max qui ne donne aucun effet adverse)
- Toxicologie chronique
 - Subaiguë (0-1 mois)
 - Subchronique (1-3 mois)
 - Chronique (>3 mois)
- Mutagénèse, cancerogénèse, immunotoxicité et
- Repro-toxicité
 - Fertilité
 - Embryogénèse
 - Péri-post natalité



Dossier galénique/pharmaceutique

C'est l'étude de la forme finale qui va être utilisée (excipients, forme, couleur, conditionnement)

Dossier pharmacologique (avec 2 sous dossiers pharmacocinétique et pharmacodynamique)



Dans le sous-dossier **pharmacodynamique** on utilise des animaux spécifiques comme modèles:

- ↳ Hamster syrien (insuffisance cardiaque)
- ↳ Poulet obèse (thyroïdite)
- ↳ Rat hypertension

- ☞ Souris «nude» (médicaments topiques)
- ☞ Bergers allemands porteurs d'arythmies cardiaques
- ☞ Souris cyclophosphamide (douleur), natation (anti dépresseurs)
- ☞ Lapins Watanabe (dyslipidémies)

Au bout de 2 a 4 ans le developpement pré-clinique est fini, on décide alors selon la méthode du go-no go de continuer son développement où on le testera chez l'homme, c'est le **développement clinique**.

5 - Développement clinique

4 phases

- 1- Sécurité chez l'homme
- 2- Efficacité
- 3- Comparaison avec les autres médicament existant (+ efficace ?)
Puis on demande **AMM** (en France)
- 4- Surveillance

📖 **Phase 1** : sur **volontaire sain** , on veut déterminer la **Dose Maximale Tolérée** (DMT)

C'est donc la **première fois** qu'on administre chez l'homme, on prend entre **10 et 100** volontaires sains.

Exception en cancérologie et grossesse.

📖 **Phase 2** :étude **pilote**, recherche **dose minimale efficace** et bien tolérée

Sur patient **volontaire**, quelques **centaines** de patient, etudes **courtes**

📖 **Phase 3** étude **pivot**

On **compare** avec un placebo ou un médicament de « référence »,de 1000 à 5000, **40000** patients.
On etudie sur du **long terme**

Les études sont en intention de traiter, prospectives, multicentriques, en double insu, randomisées.

→ L'AMM est alors demandée

📖 **Phase 4** en **post-AMM**

Il y a plusieurs posologies données aux patients, les essais sont ouverts et sur de grandes cohortes, on détecte les **effets indésirables**, les nouvelles interactions médicamenteuse et on vérifie la **sécurité** de l'emploi du mdc.

Mais on cherche aussi de **nouvelles indications**, pour demander de nouveaux remboursement pour le meme produit dans une indication différente.

	Sur	Nombre	On cherche	Durée
Phase 1	Volontaires sains	10 à 100	DMT	Court terme
Phase 2	Patients	Qq 100s	Dose minimal efficace	Court terme
Phase 3	Patients	1000 à 40000	Comparaisons	Long terme
Phase 4	Patients	Tout le monde	EI, nouvelles indications	Long terme

III - La méthodologie d'essai de la recherche clinique

La base d'un essai de recherche clinique sur un nouveau médicament est le **PROTOCOLE**.

- ☞ La méthodologie doit refléter le protocole dont il est issu : **méthodologie** rigoureuse, **cadre législatif** approprié.

On écrit son évolution dans le **cahier d'observation** (CRF) qui peut être électronique (eCRF).

1 - Le protocole

Contenu du protocole

- ✍ Introduction sur la maladie à traiter
- ✍ **Objectif principal** → **unique**, mesuré grâce au **critère principal de jugement**, permet de calculer le nombre de sujet nécessaire

Le nombre de sujet nécessaire est important à calculer pour **extrapoler** notre essai. On peut interpréter un essai mais on ne peut l'extrapoler que si on a un échantillon représentatif de la population à traiter.

- ✍ Critère de jugement
- ✍ Méthode de mesure
- ✍ Méthode de recueil et d'analyse des résultats
- ✍ Définition des patients éligibles (critère d'inclusion, critère de non-inclusion)
- ✍ Traitements (étudiés et associés)

Cahier d'observation (CRF : Case Report Form)

- ☞ Est le reflet **exact** du protocole, rédigé avec soin en **collaboration** médecins/statisticiens, il contient le **consentement** informé et signé du patient.
- ☞ Plusieurs exemplaires de feuillets, ajd sur ordinateur.

Base du protocole : l'objectif

Le but ou objectif doit être défini avec soin. On compare notre médicament soit avec un placebo (de plus en plus rare) soit avec un médicament de référence.

2 – Inclusion des sujets dans l'étude

Plusieurs critères : inclusion, non-inclusion (\neq exclusion)

Critères d'inclusion

On fait des essais **AVEC** et non SUR les malades

Il faut vérifier la **clause d'ambivalence** : le patient doit pouvoir prendre l'un ou l'autre des traitements, comme ils sont attribués aléatoirement.

Les résultats seront traités en intention de traiter.

Critère principal de jugement

- ☞ **Unique**
- ☞ Bien défini
- ☞ Le plus **objectif** possible
- ☞ **Précis**
- ☞ Il peut être composite (=agrégat de plusieurs critères de jugement) mais il est **UNIQUE**

Sa mesure est **aisée, spécifique, reproductible, standardisée.**

Calcul du nombre de sujets nécessaires

Indispensable pour **extrapoler** les résultats. Représente **l'échantillon représentatif** de la population à traiter. Se calcul en fonction du **critère principal** grâce à **4** facteurs :

- Risque alpha α : prédéfini, =conclure à une différence qui n'existe pas
- Risque bêta β : = ne pas conclure à une différence qui existe
Puissance du test= 1-bêta
- Différence à mettre en évidence Δ : **plus** elle est grande, **moins** il faut de sujets pour le prouver.
- L'écart type σ : **plus** elle est grance, **plus** il faut inclure de sujets.

3 – Les différents types d'essais

Les essais comparatif

Groupes parallèles/crossover

Diviser par **tirage au sort** les patients par autant de grp qu'il y a de ttt.

Le TAS est le seul moyen scientifiquement valable pour pouvoir comparer les grp.

Essai croisé

Chaque sujet reçoit **successivement** deux ou plusieurs ttt, dans un ordre aléatoire

+	-
<ul style="list-style-type: none"> - Moins de sujets - Prends en compte la variabilité interne 	<ul style="list-style-type: none"> - La maladie doit être stable dans le temps

Les essais en ouvert

Le médecin et le patient **connaissent** la nature du tt administré

- Ouvert simple (le sujet est son propre témoin : poids, tabagisme,...)
- Ouvert comparatif (TAS)

Les essais en aveugle

Le mieux, le patient et/ou l'observateur **ne connaissent pas** la nature du ttt administré.

Diminue les biais dûs à l'observateur (interprétation des résultats) ou aux patients (subjectivité de ses symptômes)

Simple aveugle : ne supprime qu'une source de biais, très inégale s'il s'agit du patient ou de l'observateur.

Double aveugle : le patient et le médecin ignorent la nature du tt jusqu'à la fin de l'essai. La présentation des ttt doivent être indiscernable. Besoin de randomisation. Il faut faire attention à l'effet placebo (je plairais) et l'effet nocebo (je ne plairais pas).

La méthode du double placebo

On présente en double aveugle des produits d'aspect différents (ex : comparaison crème/injectable). On associe :

- Médicament A + placebo de B
- Médicament B + placebo de A

+	-
- Comparaison de 2 formes galénique différentes (ex : même la couleur des comprimés à de l'importance)	- Multiplication du nombre de prise

En général, quand on veut comparer 2 ttt ou plus on doit faire :

- ☞ Randomisation
- ☞ Double aveugle
- ☞ Analyse en intention de traiter

A la fin des essais de phase 3 , le mdc est proposé dans plusieurs indications en définissant : les patients, la posologie, les précautions d'emploi, les CI. Les agences choisissent de donner l'AMM ou pas.

IV – Les bonnes pratiques cliniques

Assurance qualité du mdc.

- ✍ Bonnes pratiques de fabrications (1985) → GMP
- ✍ Bonnes pratiques de laboratoire (1986) → GLP
- ✍ Bonnes pratiques cliniques (1987) → GCP

Les BPC servent à protéger les personnes se prêtant à la recherche biomédicale.

- 3 protagonistes des BPC :
 - ✓ **Le promoteur** : décide de l'essai (souvent industriel ou CHU), choisi de l'investigateur, souscrit à une assurance, soumet le dossier au CPP (donne un avis favorable) et à l'ANSM (autorise) avant le début de l'essai.
 - ✓ **L'investigateur** : médecin, chirurgien dentiste, réalise l'effet et recueille le consentement informé signé du patient.
 - ✓ **L'assistant/moniteur de recherche clinique** : fait le lien entre les 2 protagonistes, vérifie l'inclusion des patients.