



Développement pré-clinique et clinique des médicaments



I. Pharmacologie du médicament

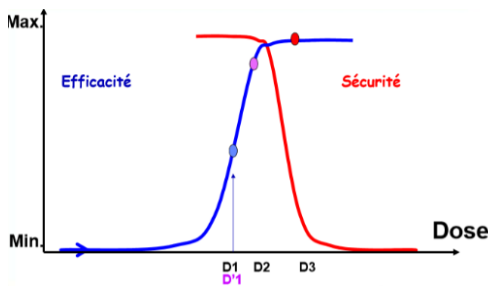
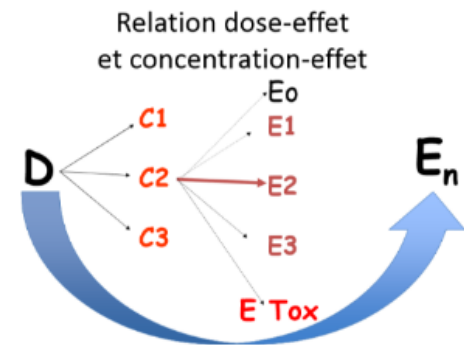
Pharmacocinétique: étude du devenir du médicament dans l'organisme
4 phases **ADME**: Absorption, Distribution dans l'organisme, Métabolisme, Elimination

Pharmacodynamie: étude de l'effet du médicament sur l'organisme

1. Relation dose-effet et concentration-effet

Une dose d'un même médicament peut donner plusieurs **concentrations différentes** (en fonction du métabolisme d'une personne)

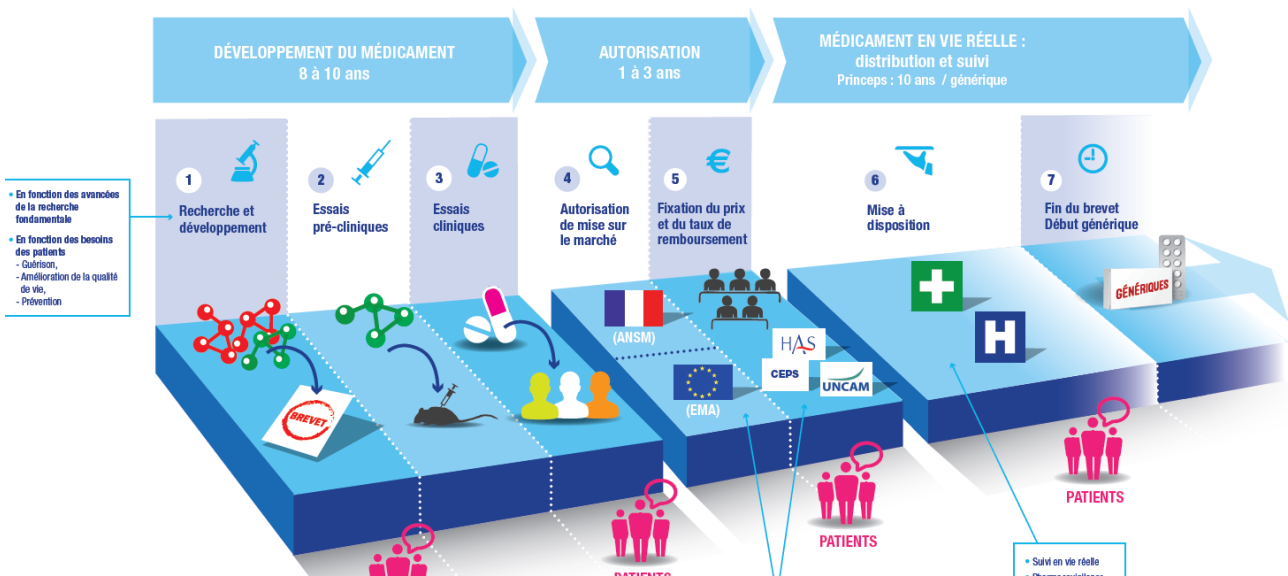
Une même concentration peut donner **plusieurs effets** (pas d'effet voire des effets toxiques)



Efficacité: augmentation de l'efficacité avec l'augmentation des concentrations de médicaments jusqu'à un effet maximum

Sécurité: diminution de la sécurité en augmentant la dose après avoir atteint l'effet maximum

Le médicament : un parcours encadré*



II. Mise au point d'un médicament

1. Le projet de recherche

Le projet de recherche est mis en place lorsque un besoin **médical existant** (Alzheimer, cancers) ou **projeté** (mdc pour augmenter la mémoire en raison du vieillissement de la pop.) apparaissent.

Pour cela, il faut:

- Comprendre le **mécanisme** de la pathologie
- **Identifier** la cible
- Définir un **modèle et une méthode d'étude**
- Connaître les techniques de préparation du ou des principes actifs (PA)
- Avoir un savoir-faire et des ressources
- Définir les **critères de sélection**

2. La recherche exploratoire

- Le chimiste du laboratoire pharmaceutique synthétise un grand nombre de molécules nouvelles
- Le pharmacologue teste leurs activités sur des modèles (*in vitro*, *ex vivo*, *in vivo*)
- La molécule ayant le plus d'activité (**molécule lead**), est optimisée par le chimiste avant d'être soumise à de nouveaux tests nécessaires au **pré-développement**
- Déposition du brevet

⚠ Le brevet (20 ans) peut être prolongé par un **certificat complémentaire de protection (CCP)** qui le protège pendant **5 ans supplémentaires**
→ pour le développement de mdc chez les **populations sensibles**

Au-delà du brevet, les industriels peuvent fabriquer des génériques

- Passage en développement **pré-clinique et clinique**

3. Développement pré-clinique

5 dossiers ★★★

- **Dossier analytique**

On y décrit les **caractéristiques** de la molécule tels que:

La **structure du PA**, ses caractéristiques organoleptiques, sa **pharmacocinétique précoce**...

Etude de l'absorption par l'intestin:

Utilisation de cellules Caco-2 ★★★: lignée cellulaire **tumorale** humaine d'origine **intestinale** isolée d'un adénocarcinome colique

Ces cellules se différencient spontanément en **cellules intestinales polarisées** pour former un épithélium semblable à une **barrière intestinale fonctionnelle**.

L'objectif est d'évaluer la **perméabilité intestinale** d'un composé chimique, c'est-à-dire sa capacité à traverser la paroi intestinale pour rejoindre la circulation sanguine.

• Dossier toxicologique:

On y mesure la:

- Toxicité **aiguë**
 - DL₅₀ (dose létale tuant 50% des animaux)
 - DL₁₀ (dose tuant 10% des animaux)
- Toxicité **chronique**
 - Subaiguë (0-1 mois)
 - Subchronique (1-3 mois)
 - Chronique (> 3 mois)
- **Répro-toxicité:**
 - Fertilité
 - Embryogenèse (*embryo-toxicité; foeto-toxicité*)
 - Péri-natalité et post-natalité
- **Mutagenèse, cancérogenèse, immuno-toxicité**

Test d'Ames: test de mutagenèse★★★

Des salmonelles sont mises en présence de concentrations croissantes de mdc avant d'utiliser un antibiotique tuant normalement les salmonelles

Si les salmonelles croissent, on démontre leur mutation à cause du mdc

• Dossier galénique/ pharmaceutique:

Choix de la forme **pharmaceutique finale:**

Formule (excipients), anticipation de la dose, **conditionnement** (primaire et secondaire), conditions de conservation, de fabrication (selon les **GMP**: good manufacturing practices)

• Dossier pré-clinique: dossier pharmacocinétique

La pharmacocinétique pré-clinique cherche à caractériser la pharmacocinétique chez les espèces animales utilisées au cours du développement pré-clinique

- **Demi-vie:** temps nécessaire à la **diminution de 50%** de la concentration plasmatique du mdc
- **Comparaison** de l'administration per os (PO) et intraveineuse (IV)
- **Étude de la distribution** du mdc par autoradioluminographie (identifier la ou les localisations d'un produit marqué après son administration à l'animal)

• Dossier pré-clinique: dossier pharmacodynamie

Modèles animaux utilisés pour tester l'**efficacité** des médicaments:

- **Hamster syrien** (insuffisance cardiaque)
- Poulet obèse (thyroïdite)
- Rat SHR (hypertension artérielle)
- Rat « doca-salt » (hypertension artérielle)
- Souris « nude » (mdc topiques)
- Bergers allemands (arythmies cardiaques)
- Souris (test d'antalgiques, psychotropes, anti-dépresseurs, mémoire)
- **Lapins Watanabe** (dyslipidémies)

Toutes ces données vont déterminer si le développement peut continuer chez l'homme (**développement clinique**) selon la méthode du **go-no go**

4. Développement clinique

Fait suite au développement pré-clinique et se déroule pendant **3 à 5 ans**

Il est constitué de **4 phases** essentielles:

1. Test de la **sécurité**
2. Test de l'**efficacité**
3. Détermination de la meilleure efficacité/ tolérance **par rapport à ce qui existe déjà**
4. **Surveillance** après AMM

• Phase 1:

Première administration chez l'homme pour déterminer la **dose maximale tolérée** (DMT)

Les sujets participant sont des **volontaires sains** (entre **10 et 100**) saufs pour les essais avec des anticancéreux

Le mdc testé est **sans risque prévisible** mais avec une possibilité de risque imprévisible

• Phase 2 (A et B): étude pilote

Les sujets participant sont une **centaine** de patients **volontaires** (ayant la même forme clinique de la maladie à traiter)

La durée du traitement est **courte**, dans des conditions **optimales**

Le but est de prédire la dose **minimale efficace et bien tolérée**

• Phase 3: études pivots

Les sujets participant sont entre **1 000 et 5 000** patients voire 40 000 (ayant **différentes formes** cliniques de la maladie)

Ce sont des études toujours **multicentriques** (sur 2 ou 3 sites différents) sur un traitement de **longue durée**

L'objectif est de **comparer le rapport efficacité/ tolérance** avec médicament de « référence » ou placebo

Cf. Cours structures de régulation +++

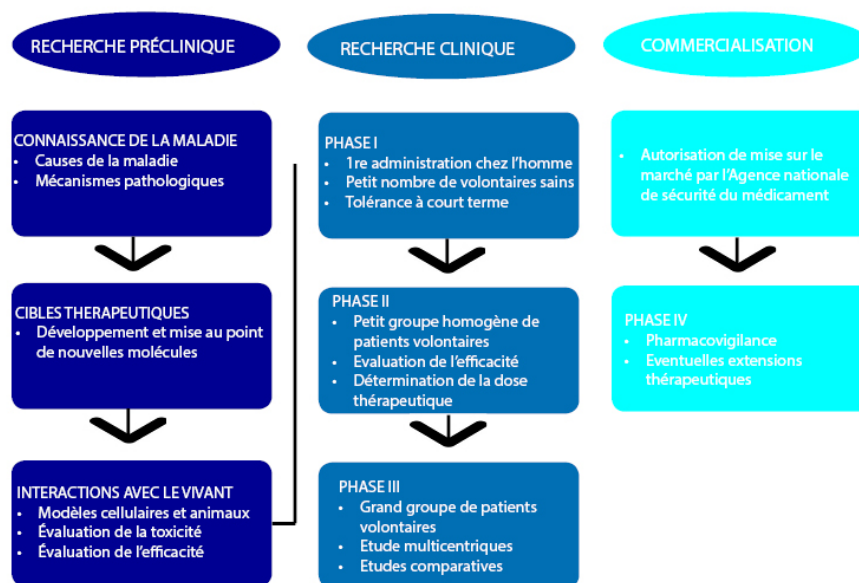
A l'issue de la phase 3, l'industriel demande une **AMM** à des agences d'enregistrement comme la **FDA** (food and drug administration) aux USA ou l'**EMA** (european medicine agency) en Europe ★★★

• Phase 4: études post-AMM

Plusieurs posologies sont données aux patients/ malades « volontaires »

Les essais sont ouverts et sur de grandes cohortes pour détecter les **effets indésirables**, les nouvelles interactions médicamenteuse et vérifier 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.



III. Méthodologie d'essai de recherche clinique

S'applique essentiellement pour les études pivots de phase 3

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.

1. Le protocole

- **Les points définis sont:**

- Une introduction sur la maladie à traiter
- Un objectif unique
- Un **critère de jugement**
- Une méthode de mesure
- La définition de **patients éligibles** (avec des critères d'inclusion et de non inclusion)
- **Calcul du nombre de sujets nécessaires**

- **Cahier d'observation (CRF: Case Report File)**

Il a pour but d'être le **reflet exact** du protocole

Il doit être rédigé avec beaucoup de soin en collaboration avec des médecins et statisticiens une fois le protocole écrit

Il doit contenir le **consentement signé du patient**

Le CRF peut être écrit ou sur internet (eCRF)

- **L'objectif**

Les objectifs du protocole sont à **définir avec soin**

Il consiste soit à démontrer l'**efficacité** d'un nouveau produit par comparaison avec un **placebo** ou un **mdc référence** soit **comparer deux thérapeutiques** (essais de supériorité, absence de différence, de non infériorité)

2. Définition des patients éligibles

Critères **d'inclusion:**

- Pour définir la **maladie avec soin** (formes cliniques à inclure, existence d'un facteur pronostique,...)
- Pour définir **les malades** (réalisation des essais avec et non sur des malades)

Il faut toujours vérifier la **clause d'ambivalence**: tout patient participant à l'essai doit pouvoir recevoir l'un ou l'autre des traitements

Critères de **non inclusion:**

- Ne permettent **pas l'inclusion** dans un essai clinique
- **⚠** A ne pas confondre avec les **critères d'exclusion**: critères conduisant à retirer un patient d'une étude en cours

3. Critère principal de jugement

Unique

Bien défini

Le plus **objectif possible**

Précis

Il peut être composite

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

4. Calcul du nombre de sujets nécessaires

Indispensable pour **extrapoler** les résultats.

Il représente l'**échantillon représentatif** de la population à traiter et se calcule 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 grande, **plus** il faut inclure de sujets.

5. Les différents types d'essais

- **Les essais comparatifs**

Groupes parallèles/crossover

Il consiste à diviser par **tirage au sort** les patients par autant de groupes qu'il y a de traitements.

Essai croisé

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

Il a pour avantage de nécessiter moins de sujets que les essais en parallèles mais il prend en compte la variabilité interne

Cette méthode ne convient qu'aux maladies stables dans le temps

- **Les essais en ouvert**

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

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

Ouvert comparatif (Tirage au sort)

Tirage au sort: meilleure façon d'éviter les biais

Il permet de vérifier la comparabilité des groupes

- **Les essais en aveugle**

Le patient et/ou l'observateur **ne connaissent pas** la nature du traitement administré.

Diminue les biais dus 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 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

Il permet de comparer deux traitements de même voie d'administration, à **d'horaires différentes** ou encore 2 formes galéniques différentes

Le seul inconvénient est qu'il **multiplie le nombre de prises**.

La comparaison de deux traitements ou plus nécessite en général une randomisation, une technique en double aveugle ainsi qu'une analyse des résultats en intention de traiter

IV. Les bonnes pratiques cliniques

La qualité d'un médicament est assurée par:

Les bonnes pratiques de fabrications (1985): **GMP** (Good Manufacturing Practices)

Les bonnes pratiques de laboratoire (1986): **GLP** (Good Laboratory Practices)

Les bonnes pratiques cliniques (1987): **GCP** (Good Clinical Practices)

Les bonnes pratiques cliniques

Il existe trois protagonistes dans les essais cliniques:

✓ **Le promoteur** : choisit 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'étude selon le protocole et recueille le consentement informé signé du patient.

✓ **L'assistant ou moniteur de recherche clinique** : fait le lien entre le promoteur et l'investigateur