


Développement pré-clinique et clinique

Une molécule peut être trouvée à partir de **recherches**, par **chance**, par **observation**. Des milliers → 1 médicament. Elles seront toutes évaluées, donnant **10 candidats** médicaments, qui entreront en développement pré clinique et clinique, et in fine on aura une **spécialité pharmaceutique** (~ **1/10000**). Sélection → déchet (on jette les molécules non utilisées), ce qui explique le **coût** du développement d'un médicament : ~ **1Md** d'euros ou de dollars.


A partir d'une **cible pharmaceutique** (*très souvent moléculaire*), le chimiste synthétise quelques grammes de nouvelles molécules, le pharmacologue va les évaluer sur des modèles :

 **in vitro** (dans les boites de pétri)



 **ex vivo** (sur des organes)



 **in vivo** (sur des animaux)

C'est de la **pharmacologie expérimentale**. On va optimiser la molécule leader à partir de ces recherches, développer des tests spécifiques au pré développement, savoir si cette molécule peut être absorbée (nécessaire pour continuer) ou est toxique (arrêt de développement).

Très tôt l'industriel va déposer un **brevet** qui va être préalable au développement pré clinique et clinique (ce brevet durera **20 ans**).

La suite fait très liste de courses, mais faut vraiment que vous sachiez ce qui va avec quoi

Développement pré-clinique :

Il va y avoir plusieurs dossiers pré clinique qui vont être constitués :

- **Analytique** : on cherche à **doser** le médicament (*par des étapes d'analyse et de contrôle*), le **caractériser** (*définir sa structure, ses caractères organométriques, ses aspects physiques, son coefficient de partage, les matières premières utilisées à sa synthèse, la mise au point de sa synthèse*) et le **mesurer**.

- **Toxicologique** :

→ Toxicité aigüe : on veut définir la **dose létale** 50% ou 10% (= dose qui tue 50% des animaux, *généralement des rats* ou 10% des animaux), pour donner une idée de la tolérance future chez les êtres vivants.

→ Toxicité chronique à dose réitérée : sub aigüe jusqu'à **1 mois**, puis sub chronique de **1 à 3 mois**, et enfin chronique qui durera **+ de 3 mois**.

On va en profiter pour faire des tests aussi de **mutagénèse**, de **cancérogénèse**, **immunotoxicité** et aussi de **réprotoxicité** en 3 segments qui vont examiner la fertilité, l'embryogénèse (= nombre de nidations), la foeto toxicité, la tératogénèse ainsi que la péri et post natalité.

- **Galénique/pharmaceutique** : choix de la **forme pharmaceutique finale** : la formule, les excipients, la compatibilité et les incompatibilités, la dose qu'on utilisera, les conditionnements primaires et secondaires, les spécifications, les conditions de conservation, la stabilité dans le temps, et les procédés de fabrication. On introduit aussi la dissolution du comprimé, les comprimés ont une force de pression qui leur donne leurs caractéristiques, et ils sont étudiés avec des conditions de température et de volume pour leur dissolution. *C'est pour ça que quand vous prenez un comprimé vous devez le prendre avec un grand verre d'eau, pour essayer de rétablir ces conditions qui avaient été prévues pour les comprimés.*



*C'est pas la même chose
je vous assure...*

- **Pharmacologique** : très important +++++ on vérifie que le médicament marche, avec un double dossier pharmacocinétique et pharmacodynamique (sur nos modèles cellulaires).

→ **Pharmacocinétique** : c'est l'étude de ce que fait l'organisme au médicament, comment il est absorbé, distribué, métabolisé, s'il y a des métabolites (actifs ou toxiques), éliminé. La pharmacocinétique lie l'animal et l'Homme, en qualitatif avec le métabolisme, et en quantitatif avec les paramètres (concentration plasmatique, volume de distribution, cf cours pr garraffo). ex : autoradioluminographie du rat male, 10mg/kg avec un antibio marqué au carbone 14, on regarde là où il va se distribuer et on coupe l'animal en tranche au bout d'1h, de 3h et de 12h, et on a la pharmacocinétique (où, comment et en combien de temps le médicament s'est distribué)

→ **Pharmacodynamique** : l'efficacité du médicament peut être évaluée à partir de modèles expérimentaux, et on dispose d'énormément de modèles :

- le hamster syrien (insuffisant cardiaque),
- le rat (hypertendu avec accidents d'hypertension type AVC, insuffisance cardiaque),
- la souris nude qui n'a pas de poil (pommades, crèmes ...),
- les bergers allemands (arythmies cardiaques spontanées),
- les souris que l'on fait nager pour évaluer des antidépresseurs (se laissent couler au bout d'un temps plus important quand elles ont pris des antidépresseurs), ou qu'on met dans des labyrinthes pour regarder leur mémoire,
- le lapin watanabe (on lui donne un peu de cholestérol → lésions athéroscléreuses et dyslipidémies).



Les modèles expérimentaux vont évaluer en pré clinique l'efficacité du médicament. A la fin du développement pré clinique (entre 2 et 4 ans), on permet ou non le passage du médicament chez l'homme et on débute alors le **développement clinique**.

Le développement clinique :

En 4 phases. Après 1,2 et 3 → **l'AMM**. En France, après obtention de l'AMM, le médicament passe au niveau de la HAS en commission de transparence, et auprès du CEPS pour obtenir un prix, et lorsque le médicament a son prix et est remboursé il est mis à la prescription. L'étude de ce qu'il se passera après sa mise sur le marché : phase 4.

- **La phase 1** : 1^{ère} administration à l'homme, volontaires sains de **10 à 100** (sauf en cancéro : pas de volontaires sains à cause des risques que les médicaments comportent). On détermine la dose maximale tolérée. On prend des doses très faibles, et on les ↗ jusqu'à ce qu'on ait décidé que la DMT est atteinte. On fait la pharmacocinétique à dose unique et multiple, et on essaie déjà de dégager un profil d'effets secondaires spécifiques. C'est une recherche biomédicale **indemnisée**. Lorsque l'on a obtenu la DMT on choisit 2-3 doses dans la gamme de doses qui a été testée en phase 1, et → phase 2.
- **La phase 2** : le médicament est efficace ? + ou - **100** patients et on recherche la dose minimale efficace et bien tolérée, avec des patients volontaires, sur des durées de traitement relativement courtes, en faisant des essais ouverts en insu ou double insu contre placebo, dans les conditions optimales de prescriptions. On poursuit la pharmacocinétique chez les patients et dans des populations cibles : l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance cardiaque. On essaie d'établir la relation entre la concentration du médicament (=la dose) et l'effet observé. Cette dose efficace et tolérée va se faire évaluer en phase 3.
- **La phase 3** : **études pivots**, qui vont déterminer l'efficacité tolérance de la dose choisie en phase 2, avec un placebo ou un médicament de référence. **1000 à 5000** patients (parfois 40000), durée de traitement + longue, plusieurs mois (jusqu'à 6), avec beaucoup de formules cliniques.

On poursuit les études de pharmacocinétique et on commence les études d'interactions.

La phase 3 précède la demande d'AMM, et les AMM comportent 2 à 3 études pivots de plusieurs milliers de patients qui sont analysés statistiquement en intention de traiter (le groupe sera intégralement analysé, qu'ils aient pris ou non le médicament, correctement ou non). Etudes toujours **prospectives**, **multicentriques**, en double aveugle, traitement tiré au sort avec l'échantillonnage représentatif calculé : c'est le nombre de sujets nécessaires.

A l'issue de la phase 3 l'ensemble du dossier est envoyé à l'**EMA** pour l'Europe, à l'**ANSM** pour un produit de développement national (rare). A l'issue de la phase 3 l'industriel demande l'AMM, elle lui est donnée ou non, si elle lui est donnée et si le médicament est remboursé, le médicament rentre en phase 4 de sécurité de l'emploi.

- **La phase 4** : essais ouverts sur grandes cohortes de patients, on détecte les effets indésirables qui sont graves et rares, <1000 voire <10000, qui auraient pu échapper au développement phase 1, 2, 3 du médicament. Nouvelles interactions médicamenteuses ? on vérifie l'innocuité du médicament ++++. Nouvelles indications (IEC développés pour l'HTA et efficaces dans l'insuffisance cardiaque, ou baclofène pour sevrage à l'alcool alors que c'est un médicament de neurologie). *La phase 4 permet une meilleure connaissance du médicament et avec un grand rôle de pharmacovigilance.*

Le meilleur moment : les dédicées

Déjà dédi à dridri qui est clairement le meilleur des profs et qui fait de nous des professeurs le temps de 20 minutes, c'est genre dingue en fait. Dédi à ma superbe team, le taff qu'on fait est trop cool jvous aime. Dédi à ma MT que j'aaaaime vraiment bien trop (+ une spé denoeux, pq la dernière manquait de panache à mon goût et aussi pq sans son disque dur je serais décédée, MERCI MEC), à ma binôme de TP mathiiiiilde (la + forte faut être honnête), et dédi à MGK ma seule source de sérotonine depuis ce couvre-feu de merde (tickets to my downfall sérieusement quelle masterpiece).

Oh et dédi à tous ceux qui aiment le rosé pamplemousse, envoyez moi un mp si vous voulez mourir dans un prochain qcm de pharmacocinétique 😊