

---

## Développement préclinique et clinique des médicaments

---

Salut la team, ici romagnésium. Je vous emmène dans le monde merveilleux de la pharmacologie ♥, plus généralement appelée meilleure matière. Ce cours n'est pas très compliqué et assez essentiel, bossez bien la fiche dès maintenant. Dédicace à Lily qui m'a beaucoup aidée, t'es la best. Courage, vous êtes les meilleurs ♥

### INTRODUCTION :

Une molécule peut être trouvée à partir de **recherches**, par **chance**, par **observation**. On évalue des **dizaines de milliers** de molécules pour finalement ne garder qu'une **dizaine** de candidats médicaments. Ceux-ci subiront les tests du développement pré-clinique puis clinique, et on ne gardera qu'une spécialité pharmaceutique.

Étant donné tous les éliminés, on a énormément de **déchets**. Ceci explique pourquoi la fabrication d'un médicament est de l'ordre du **milliard d'euros / de dollars**.

On part d'une cible thérapeutique (ex : les récepteurs de la dopamine), et le chimiste synthétise de nouvelles molécules qui pourraient avoir une action dessus. Le pharmacologue les évalue sur des modèles :

- **in vitro** (dans les boîtes de pétri)
- **in vivo** (sur des animaux)
- **ex vivo** (sur des organes)

À partir de ces recherches, on va optimiser la molécule « **lead** » et passer aux étapes que nous allons voir. Très tôt, l'industriel dépose un brevet pour ne pas se faire voler son idée, même avant le développement pré-clinique. Le brevet dure **20 ans**.

### A) DÉVELOPPEMENT PRÉCLINIQUE : 4 DOSSIERS

#### **1. LE DOSSIER ANALYTIQUE :**

- Dosage du médicament
- Mesure du médicament
- Caractérisation du médicament : matières premières, aspects physiques et organométriques, processus de synthèse, coefficient de partage

## 2. LE DOSSIER TOXICOLOGIQUE :

Il établit très tôt :

Toxicité aiguë	Toxicité chronique à doses répétées
Dose létale 10 : dose tuant 10% des animaux	Jusqu'à 1 mois : toxicité subaiguë
Dose létale 50 : dose tuant 50% des animaux	De 1 à 3 mois : toxicité subchronique
	Au-delà de 3 mois : toxicité chronique

- Mutagénèse
- Cancérogénèse
- Immunotoxicité
- Reprotoxicité en 3 segments :
  1. Fertilité, nidation, embryogénèse
  2. Fœtotoxicité, tératogénèse (malformations)
  3. Péri/post-natalité, allaitement, abandon, parturition

## 3. LE DOSSIER GALÉNIQUE/PHARMACEUTIQUE :

- Choix de la **forme pharmaceutique finale** : formule, anticipation de la dose utilisée, excipients, compatibilité avec la forme galénique.
- **Conditionnements** primaires et secondaires, spécifications, conditions de conservation, stabilité, procédés de fabrication répondant aux GMP (bonnes pratiques de fabrication)

**Exemple :** si on choisit un comprimé comme galénique finale, on étudie ici les conditions **optimales** de température et de volume pour sa dissolution dans l'organisme.

## 4. LE DOSSIER PHARMACOLOGIQUE :

### A. LE DOSSIER PHARMACOCINÉTIQUE

Étude chez l'animal de :

- L'absorption
- La distribution
- Le métabolisme
- L'élimination

On fait un lien **pharmacocinétique** entre l'animal et l'Homme par des données **qualitatives** (comme le métabolisme) et **quantitatives** (comme les paramètres pharmacocinétiques).

### B. LE DOSSIER PHARMACODYNAMIQUE

Évaluation de l'efficacité du médicament sur des modèles animaux :

Hamster syrien	Rat hypertendu	Souris <i>nude</i> (sans poils)	Bergers allemands	Souris dépressives	Lapin Watanabe
Insuffisance cardiaque	Accidents d'hypertension type AVC, insuffisance cardiaque	Tests de pommades, crèmes	Arythmies cardiaques	Tests des antidépresseurs	Athérosclérose et dyslipidémies

## B) DÉVELOPPEMENT CLINIQUE : 4 PHASES

### PHASE 1 : SÉCURITÉ CHEZ L'ÊTRE HUMAIN :

- 1<sup>ère</sup> administration chez **10 à 100** volontaires sains (sauf cancérologie), recherche biomédicale indemnisée
- Détermination de la **Dose Maximale Tolérée** : on part de doses très faibles qu'on augmente au fur et à mesure
- Étude pharmacocinétique chez ces volontaires afin de dégager un **profil d'effets secondaires** non-spécifiques.

## PHASE 2 : ÉTUDES PILOTES, EFFICACITÉ SUR L'ÊTRE HUMAIN :

- 1<sup>ère</sup> administration chez environ **100** volontaires malades.
- Détermination de la **Dose Minimale Efficace**.
- Durées de traitement relativement courtes, essais ouverts en insu ou double insu contre placebo, analyse per protocole (conditions optimales de prescription)

## PHASE 3 : ÉTUDES PIVOTS, COMPARAISON AUX AUTRES TRAITEMENTS

- Comparaison de l'**efficacité** et la **tolérance** de la dose choisie en phase 2 à un placebo OU traitement de référence.
- **Plusieurs milliers** de patients inclus pour une durée de traitement plus longue et différentes formules cliniques.
- Études **prospectives** (= projetées vers l'avenir), **multicentriques**, en double aveugle, échantillonnage représentatif de la population, calcul du nombre de sujets nécessaires.

À l'issue de la phase 3, l'ensemble des dossiers précliniques et cliniques sont envoyés à l'**EMA** ou l'**ANSM** afin de demander l'Autorisation de Mise sur le Marché. **Si l'AMM est accordée**, le médicament entre en phase 4.

## PHASE 4 : PHARMACOVIGILANCE

Essais ouverts sur de grandes cohortes de patients permettant :

- La détection d'effets indésirables **graves et rares** n'ayant pas été détectés lors des phases précédentes
- La détection de **nouvelles interactions** médicamenteuses
- De vérifier l'**innocuité** du médicament dans ses conditions d'emplois
- De rechercher de **nouvelles indications**
- Meilleure connaissance du médicament, grand rôle dans la **pharmacovigilance**