
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 aigüe	Toxicité chronique à doses réitérées
Dose létale 10 : dose tuant 10% des animaux	Jusqu'à 1 mois : toxicité subaigüe
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^{ère} 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^{ère} 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**