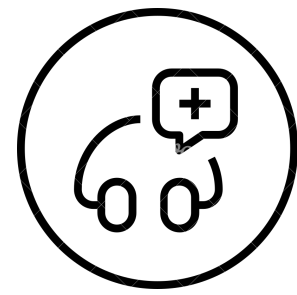


# Développement préclinique et clinique des médicaments

## Objectifs du cours :

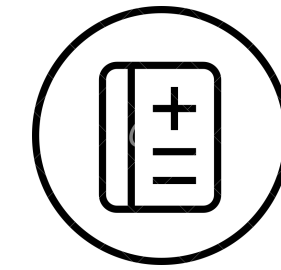
- Connaître la pharmacologie d'un médicament
- Comprendre la mise au point : d'un projet de recherche, de la recherche d'un médicament candidat, des objectifs du développement, de la mise en forme du dossier galénique
- Comprendre : le développement global du médicament et la nécessité d'une méthodologie rigoureuse

# Introduction



Une molécule  
peut-être trouvée  
à partir de :

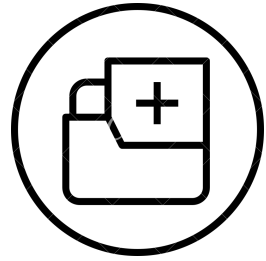
- recherches
- par chance
- par observation



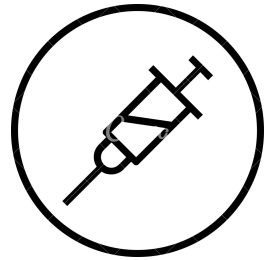
On part de :

- de **10aine de milliers** de molécules
- on garde **10 candidats** médicaments
- on obtient **1 seule spécialité** pharmaceutique





- beaucoup de déchets
- cout élevé du développement d'un médicament de l'ordre de **1Md \$/€**



A partir d'une cible pharmaceutique le chimiste synthétise quelques grammes de nouvelles molécules

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

Dépos d'un brevet qui durera **20 ans**



# Développement préclinique

## 1. Dossier Analytique



Doser le  
médicament



le mesurer



Le caractériser

# 2. Dossier toxicologique



## Toxicité aigüe

dose létale <b>10</b>	tue <b>10%</b> des animaux
dose létale <b>50</b>	tue <b>50%</b> des animaux

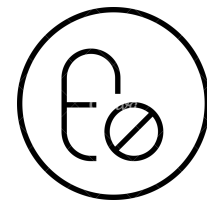


## Toxicité chronique à doses réitérées

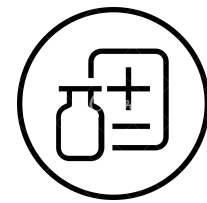
$t < 1$ mois	toxicité <b>subaigüe</b>
$1 < t < 3$ mois	toxicité <b>subchronique</b>
$t > 3$ mois	toxicité <b>chronique</b>

- Mutagénèse
- Cancérogénèse
- Immunotoxicité.
- Reprotoxicité en 3 segments :

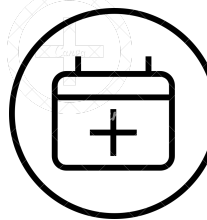
# 3. Dossier pharmaceutique/ galénique



**Forme Pharmaceutique finale**



**La dose**



**Les Conditionnements primaires et secondaires**



# 4. Dossier pharmacologique

## Dossier pharmacocinétique



La pharmacocinétique est le lien entre l'animal et l'Homme,

- absorption
- distribution
- métabolisme
- élimination

## Dossier pharmacodynamique



Elle étudie l'efficacité du médicament, ce que fait le médicament au corps.

**ex : les souris dépressives : nager pour évaluer des antidépresseurs**

**(se laissent couler au bout d'un temps plus important quand elles ont pris des antidépresseurs)**

# Phase 1: Sécurité chez l'être humain



## Développement CLINIQUE

- 1ère administration chez l'homme uniquement volontaires sains
- **10 à 100** personnes
- dose maximale tolérée : **DMT**
- Profil d'effets secondaires

# Phase 2 : études PILOTES



**100** patients  
volontaires



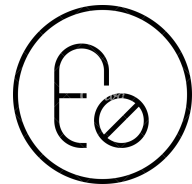
Essais ouverts en  
insu ou double  
insu contre  
placebo



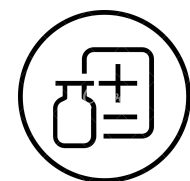
Connaitre  
l'efficacité du  
médicament  
**dose minimale**  
**efficace et bien**  
**tolérée**

# phase 3:

études PIVOTS



On compare **efficacité et tolérance** :  
dose choisie en phase 2  
contre placebo ou un  
médicament de référence.



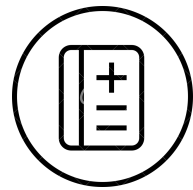
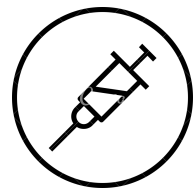
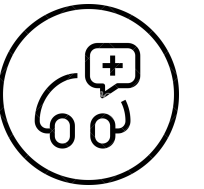
**1000 à 5000 patients**

toujours

- **prospectives**
- **multicentriques**
- **en double aveugle.**

à son issue AMM

# Phase 4 : Sécurité du médicament, pharmacovigilance



- essais ouverts sur de grandes cohortes
- **<1000 voire <10 000**
- détecter de nouvelles interactions
- innocuité du médicament



# QCM 1



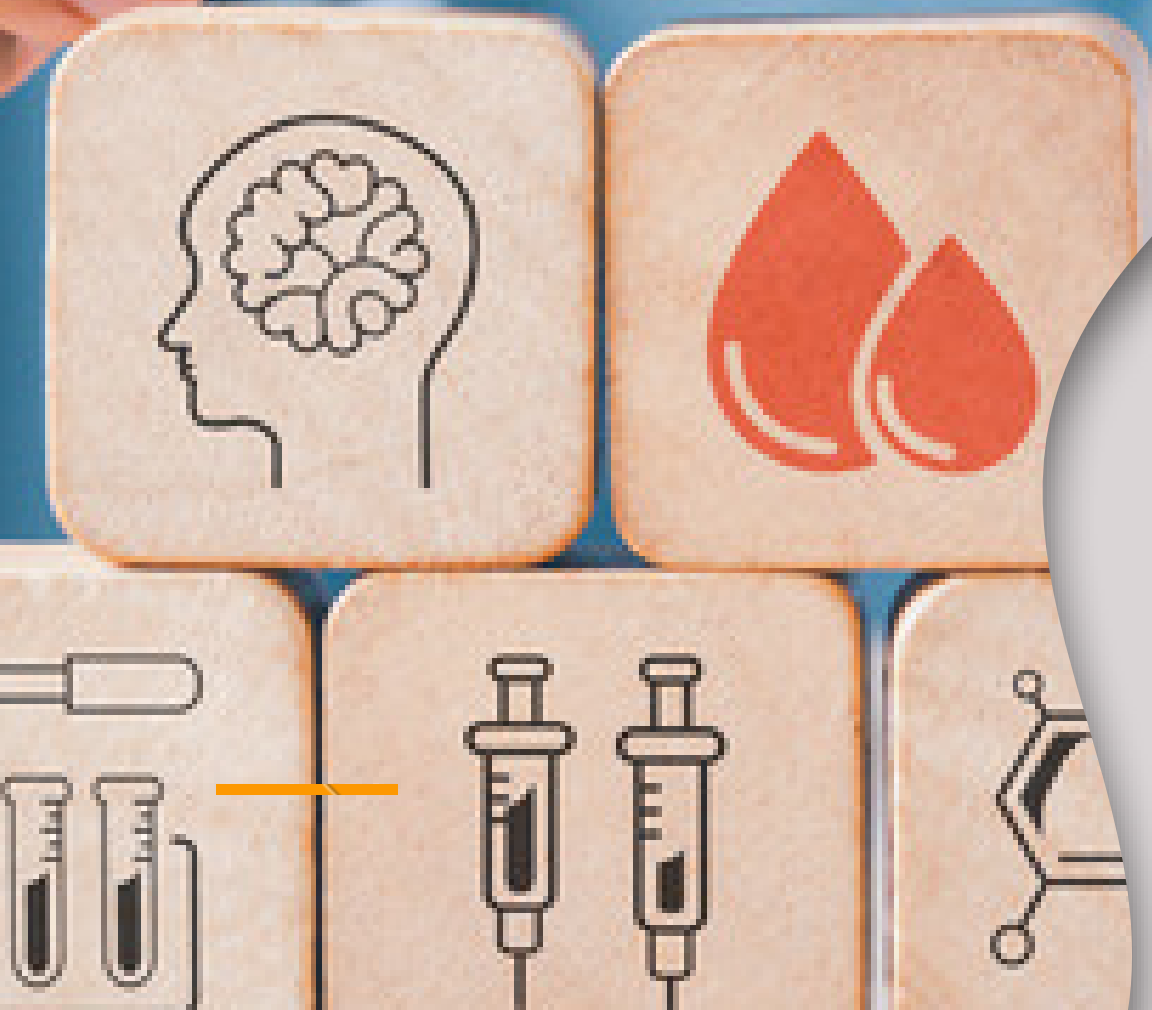
**A) Une molécule ne peut être découverte que par observation**

**B) On part de dizaines de milliers de molécules pour au final n'obtenir qu'une seule spécialité pharmaceutique**

**C) Le dépôt d'un brevet par l'industriel se fait très tôt suite à la phase pilote du dvt clinique**

**D) Ce brevet sera valide pendant 20 ans.**

**E) Les propositions A, B, C, D sont fausses**



# QCM 1



A) **FAUX** : Par Observation, recherches ou par chance

B) **VRAI**

C) **FAUX** : Il se fait bien avant avant le dvt préclinique

D) **VRAI**

E) **FAUX**

# QCM 2

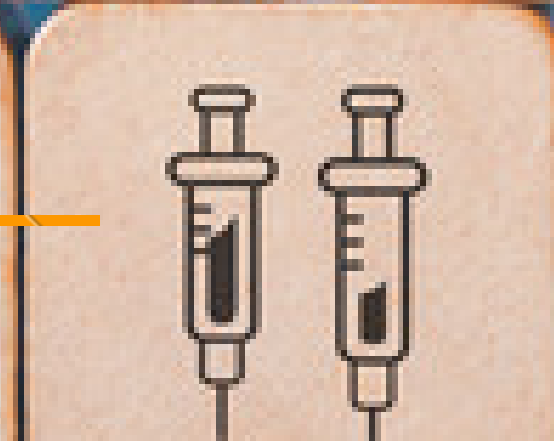
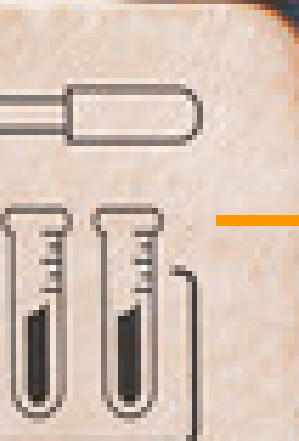
A) Le dvt préclinique est composé de 4 dossiers : analytique, toxicologique, pharmacodynamique et pharmacocinétique

B) Le dossier pharmacocinétique permet de doser et caractériser le médicament

C) On parle de toxicité chronique lorsque celle ci s'étend sur une durée  $> 3$  mois

D) Le dossier pharmacodynamique suit les étapes ADME

E) Les propositions A, B, C, D sont fausses



# QCM 2



A) **FAUX** :

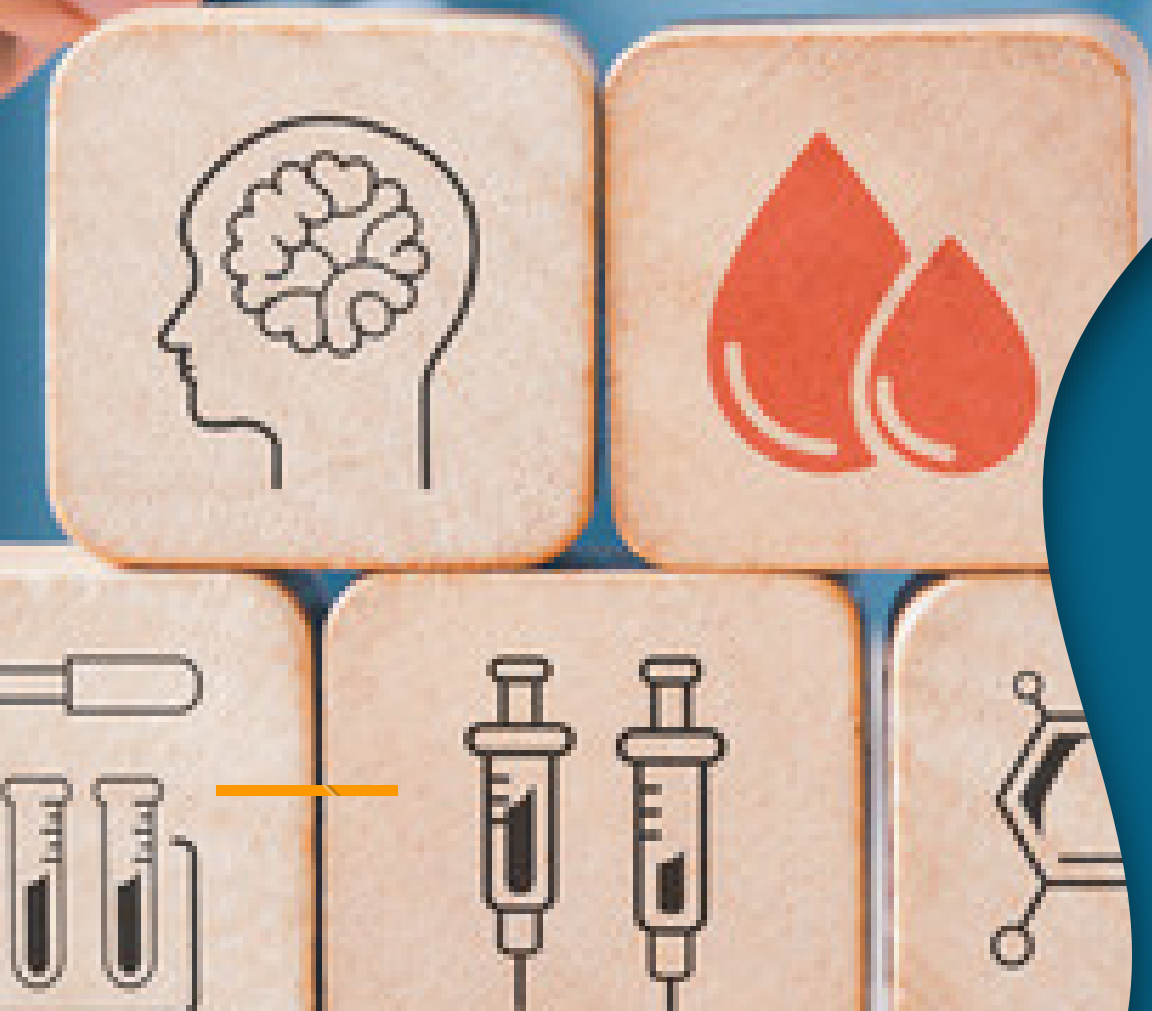
- analytique,
- toxicologique,
- pharmaceutique/galénique
- pharmacologique (*pharmacodynamique et pharmacocinétique*)

B) **FAUX** : c'est le dossier analytique

C) **VRAI**

D) **FAUX** : C'est le dossier pharmacocinétique

E) **FAUX**



# QCM 3

A) La phase 4 du dvt clinique également appelée Pharmacovigilance est relativement longue

B) La Phase 1 ne se déroule que chez des volontaires sains à l'exception des traitements de cancérologie

C) Cette première phase permet également de trouver la DMT (dose maximale tolérée)

D) A l'issue de la phase 3 dite pivot le mdc peut obtenir son AMM

E) Les propositions A, B, C, D sont fausses



# QCM 3

A) **VRAI**

B) **VRAI**

C) **VRAI**

D) **VRAI**

E) **FAUX**

