

Développement préclinique et clinique des médicaments

Objectif du cours : 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 **10aine de Milliers** de molécules toutes évaluées, on garde **10 candidats Médicaments** qui entreront en DVT préclinique puis clinique → in fine on obtient **1 seule spécialité pharmaceutique** .

Etant donné le nombre de molécules jetées lors de cette sélection il y aura beaucoup de déchets expliquant le cout élevé du développement d'un médicament de l'ordre de **1Md \$/€** .

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

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

On parle de *pharmacologie expérimentale*

Grâce à ces recherches on peut optimiser la molécule "**Lead**" (Molécule cheffe de file) et passer aux tests propres au dvt préclinique et clinique.

Très tôt, avant le dvt préclinique et clinique l'industriel dépose un **brevet** qui durera **20 ans**.

Là on passe à la partie un peu moins cool no worries elle est pas très longue

A. Développement préclinique : 4 dossiers

1. Le dossier analytique

- **Doser** le médicament
- **le mesurer**
- **Le caractériser** : définir sa structure, ses caractères organométriques, ses aspects physiques, son coefficient de partage, les matières premières, sa mise au point

2. Le dossier toxicologique

Toxicité aiguë

dose létale 10	tue 10% des animaux
dose létale 50	tue 50% des animaux <small>nan jure ?</small>

Toxicité chronique à doses répétées

t < 1 mois	toxicité subaiguë
1 < t < 3 mois	toxicité subchronique
t > 3 mois	toxicité chronique

- Mutagénèse
- Cancérogénèse
- Immunotoxicité. (IMC)
- Reprotoxicité en 3 segments :
 - a. Fertilité, nidation, embryogénèse
 - b. Fœtotoxicité, tératogénèse (malformations)
 - c. Péri/post-natalité, allaitement, abandon, parturition Force à vous

3. Le dossier pharmaceutique/ galénique

Il contient :

- **forme Pharmaceutique finale** : formule, les excipients, la compatibilité et les incompatibilités
- **la dose** qu'on utilisera,
- **conditionnements** primaires et secondaires, les spécifications, les conditions de conservation

Les procédés de fabrication sont encadrés par les GMP (Good Manufacturing Practices).

4. Le dossier pharmacologique

Il est très important, il nous permet d'observer si le médicament fonctionne, il est constitué d'un double dossier : **Pharmacocinétique et pharmacodynamique**

• Pharmacocinétique

C'est l'étude de ce que fait l'organisme au médicament on étudie chez l'animal les étapes ADME :

- **absorption**
- **distribution**
- **métabolisme**
- **élimination**

La pharmacocinétique est le *lien entre l'animal et l'Homme*, en qualitatif avec le métabolisme, et en quantitatif avec les paramètres (concentration plasmatique, volume de distribution...).

• Pharmacodynamique

Elle étudie l'efficacité du médicament, ce que fait le médicament au corps. Pour se faire on dispose différents 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 dépressives	on les fait nager pour évaluer des antidépresseurs (se laissent couler au bout d'un temps plus important quand elles ont pris des antidépresseurs
• le lapin watanabe	on lui donne un peu de cholestérol → lésions athéroscléreuses et dyslipidémies

c'est pas des LOL

B. Développement clinique

Il se déroule en 4 phases :

Phase 1: Sécurité chez l'être humain

- **1ère administration chez l'homme** uniquement volontaires sains **(10 à 100)** sauf en cancérologie.
- On y détermine la **dose maximale tolérée**. Pour cela on prend des doses très faibles, et on les augmente au fur et à mesure jusqu'à ce qu'on ait décidé que la **DMT** est atteinte.
- On commence à dégager un profil d'effets secondaires.
C'est une recherche biomédicale indemnisée.

Phase 2: études PILOTES

- **100** patients volontaires
- essais ouverts en insu ou double insu contre placebo.
On poursuit la pharmacocinétique chez les patients et dans des populations cibles : l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique, l'insuffisance cardiaque.
- On cherche à connaître **l'efficacité du médicament** → **dose minimale efficace et bien tolérée**
cette dose sera étudiée durant la phase 3 du dvt clinique

Phase 3: études PIVOTS

- On compare **l'efficacité et la tolérance** de la dose choisie en phase 2, avec un placebo ou un médicament de référence.
- **1000 à 5000** patients sur une durée de traitement plus longue (plusieurs mois)
Ce sont des études toujours **prospectives, multicentriques**, en **double aveugle**.


A l'issue de la phase 3, l'ensemble des dossiers de développement préclinique et clinique sont envoyés à **l'EMA** pour l'Europe ou à **l'ANSM**

A l'issue de la phase 3, l'industriel demande l'AMM.

Phase 4: Phase de sécurité du médicament

- essais **ouverts** sur de **grandes cohortes** de patients où l'on détecte les effets indésirables graves et rares (<1000 voire <10 000)
- On essaie de détecter de **nouvelles interactions** et on vérifie **l'innocuité** du médicament
- On recherche de nouvelles indications

La phase 4 permet une meilleure connaissance du médicament et avec un grand rôle de pharmacovigilance assurée par les centres de pharmacovigilance.

*Et voilaaa les garsss, c'est tout pour ce cours incroyable  il est pas très long, un peu relou mais pas difficile à retenir donc hauts les coeurs je crois en vous !
Dites moi ce que vous avez pensé de ce format si vous avez apprécié ou pas. Si vous avez pas trop apprécié n'hésitez pas à m'envoyer des grands "Assyl ta fiche elle est éclatée " comme ça je vais me vexer et je serai obligée de changer.*

Instant dédii: Déjà dédi à moi qui ai fait cette fiche en un temps record alors que je rentrais de vacances la veille. J'ai écouté sextion d'assaut tout le long mes oreilles saignent.

Dédi à mes parents ces big boss, ma soeur cette petite (minuscule) boss et enfin mon chien il a pas la lumière à tous les étages (il est bad con) mais je suis carrément love de lui.

Dédi aussi au meilleur des vieux AnISM ce tunisien incroyable et à mes supers cotuts, merci Nath pour les conseils sans toi j'y serais encore.

On oublie pas Manon, Emma et Bidoli (vous approchez pas trop de lui il est en période probatoire) les goats des LAS2 .

Et enfin mes autres supers potes tuts, on adresse tous une petite pensée à la team histo et biocell qui ont Othmane et Noé dans leurs équipes force à vous on est pas ensembles, RIP Charlotte.

Et à la team embryo qui ont la CHANCE d'avoir Carla et Inaam. 

C'est bon on a fait le tour je crois et n'oubliez pas la pharmaco est une star certes mais faites d'elle votre amie elle vous le rendra.