

PHARMACOLOGIE



PAULICILLINE



# DÉVELOPPEMENT PRÉCLINIQUE ET CLINIQUE DES MÉDICAMENTS

Objectif du cours : comprendre la mise au point et le développement global du médicament, ainsi que la nécessité d'une méthodologie rigoureuse.



# INTRODUCTION :

- Une molécule peut être trouvée à partir de **recherche**, par **chance**, ou encore par **observation**.
- On part de : **10aines de milliers** de molécules, on garde **10 candidats médicaments**, on obtient **1 seule spécialité pharmaceutique**





- Cette sélection importante implique de nombreux déchets -> cout élevé de développement d'un médicament de l'ordre d'**1 milliards €/€**.

- A partir d'une **cible pharmaceutique** le pharmacologue va évaluer les nouvelles molécules sur des modèles :

- **in vitro** = dans les boites de pétri
- **Ex vivo** = sur des organes
- **In vivo** = sur des animaux

- Dépot 'un brevet qui durera **20 ans**





# DÉVELOPPEMENT PRÉCLINIQUE

## 1 - Le dossier analytique :

- Le mesurer
- le caractériser
- doser le médicament



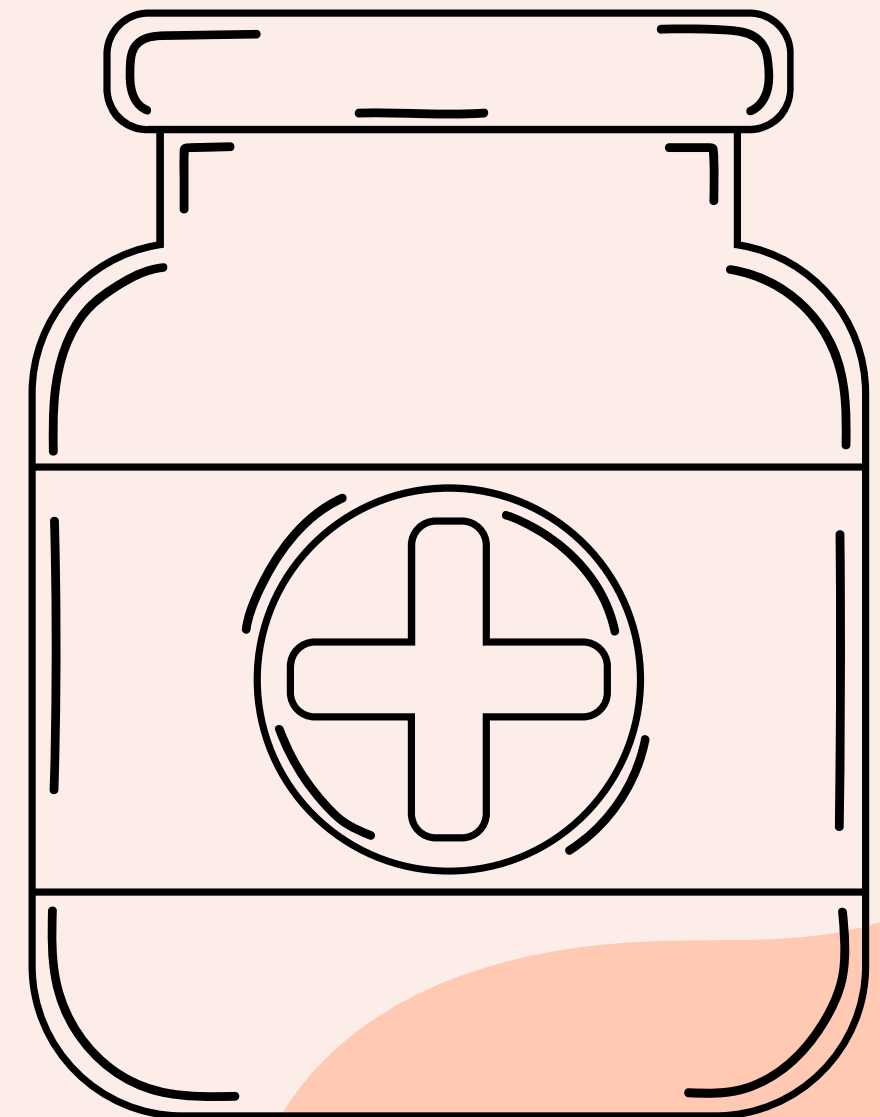
## 2 - Le dossier toxicologique



- **Mesure de la toxicité aiguë :**
  - **DL50** = dose létale tuant **50%** des animaux
  - **DL10** = dose létale tuant **10%** des animaux
- **Mesure de la toxicité chronique :**
  - $t < 1$  mois = toxicité **subaiguë**
  - $1 < t < 3$  mois = toxicité **subchronique**
  - $t > 3$  mois = toxicité **chronique**
- **Réalisation d'autres tests :**
  - Test de mutagénèse
  - Test de cancérogénèse
  - Test d'immunotoxicité
  - Étude de la repro-toxicité

### 3- Le dossier galénique/pharmaceutique

- Choix de la **forme pharmaceutique finale**
- Anticipation de la **dose** qu'on utilisera
- Choix du **conditionnement** primaire et secondaire



## 4- Le dossier pharmacologique :

- Pharmacocinétique :

Ce que fait l'organisme au médicament

### étapes ADME

- Absorption
- Distribution
- Métabolisme
- Élimination

- Pharmacodynamie :

Ce que le médicament fait au corps humain

### Différents modèles:

- hamster syrien
- rat SHR
- souris "nude"
- berger allemand
- souris
- Lapin Watanabe



# DÉVELOPPEMENT CLINIQUE

## o Phase 1 : Première administration à l'Homme

- **Sécurité** du médicament chez l'être humain
- chez des **volontaires sains** (10 à 100)
- la **Dose Maximale Tolérée** (DMT)
- profil d'effets secondaires.





## o Phase 2 : Études piLotes

- **Efficacité** du médicament chez l'être humain
- **100** patients volontaires.
- **Dose minimale efficace** et bien tolérée
- Durées de traitement relativement **courtes**
- Essaies ouverts en **insu** ou **double insu** contre placebo







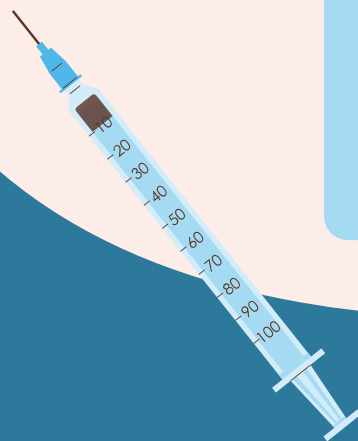
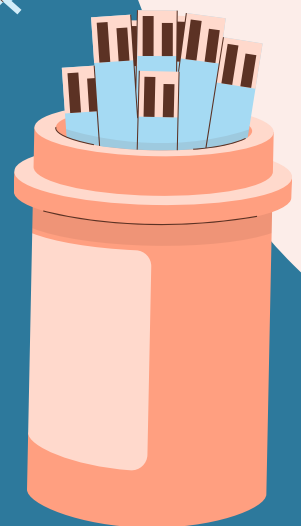
## o Phase 3 : Études piVots

- Comparaison efficacité/tolérance de la dose choisie en phase 2, avec un placebo ou un médicament de référence.
- **1000 à 5000 patients**
- Plus longue durée
- études **toujours prospectives, multicentriques, randomisées, et réalisés en double insu = double aveugle**

A l'issue de la phase 3 --> Demande d'AMM

## o Phase 4 : Études post-AMM = sécurité d'emploi

- Essais ouverts sur de **grandes cohortes de patients/malades volontaires**
- Détection des effets indésirables qui sont **graves et rares** ( $< 1/1000$  voire  $< 1/10\ 000$ )
- Détection de **nouvelles interactions**
- Vérification de l'innocuité du médicament.
- Recherche de **nouvelles indications**.
- Grand rôle de **Pharmacovigilance**





# QCM 1



A) le cout élevé du médicament est de l'ordre d'1 millions €/€

B) A partir d'une nouvelle molécule, le pharmacologue peut évaluer sur des modèles in vivo = sur des organes

C) Après le développement préclinique et clinique, l'industriel dépose un brevet qui durera 20ans

D) Une molécule ne peut être découverte que par observation

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



# QCM 1



A) **FAUX** : 1 milliards €/ \$

B) **FAUX** : in vivo = sur des animaux

C) **FAUX** : AVANT le dvlp préclinique et clinique

D) **FAUX** : elle peut être découverte par observation, par chance ou à partir de recherche.

E) **VRAI**



# QCM 2



A) Le développement préclinique contient 4 dossiers : analytique, toxicologique, galénique et pharmaceutique.

B) On parle de toxicité subaiguë lorsque celle-ci est inférieure à 1 mois

C) Le dossier galénique contient le choix du conditionnement primaire

D) La pharmacodynamie représente le lien entre l'animal et l'Homme

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



# QCM 2



A) **FAUX** : dossier analytique, toxicologique, galénique et **pharmacologique**

B) **VRAI**

C) **VRAI**

D) **FAUX** : c'est la **pharmacocinétique** ça

E) **FAUX**



# QCM 3



- A) Lors de la phase 1, on teste l'efficacité du médicament chez l'être humain
- B) Les études pivots comportent 1000 à 5000 patients
- C) En phase 2, on recherche la Dose Maximale Tolérée
- D) Les études post-AMM jouen un rôle de pharmacovigilance
- E) Je suis claquée il est déjà 2h du mat (ALEDDDD)



# QCM 3



A) **FAUX** : on test la **sécurité** du médicament

B) **VRAI**

C) **FAUX** : en phase 2 c'est la **dose minimale efficace** et bien tolérée

D) **VRAI**

E) **VRAI**