

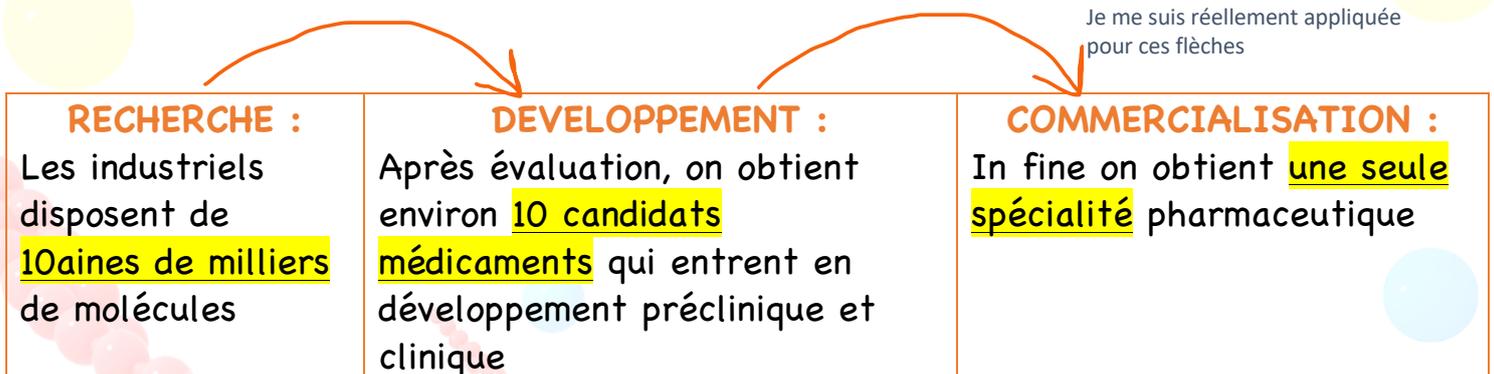


Développement Préclinique et Clinique des médicaments

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**.



Cette sélection importante implique de nombreux déchets, ce qui explique le **cout élevé** de développement d'un médicament de l'ordre **d'1 milliards €/** \$.

A partir d'une cible pharmaceutique (très souvent moléculaire) :

- Le **chimiste** synthétise quelques grammes de nouvelles molécules
 - Puis le **pharmacologue** va les évaluer sur des modèles :
 - **In vitro** = dans les boites de pétri
 - **Ex vivo** = sur des organes
 - **In vivo** = sur des animaux
 - On optimise ensuite la molécule « **lead** », et on passe aux tests propres au **développement préclinique et clinique**.
- Ce sont des outils de la pharmacologie expérimentale.

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

Le développement Préclinique : Il se constitue de 4 dossiers

Aller hop là on rentre dans le vif du sujet mais n'ayez pas PEURR, c'est tranquillee

1- Le dossier analytique :

- **Doser** le médicament
- **Le caractériser** : structure ; aspect physique ; coeff de partage (rapport huile/eau) ; les matières premières ; sa mise au point
- **Le mesurer**

2- Le dossier toxicologique :

- **Mesure de la toxicité aiguë** :
 - DL50 = dose létale tuant 50% des animaux
 - DL10 = dose létale tuant 10% des animaux

C'est pas des lol
- **Mesure de la toxicité chronique** : on administre le médicament à doses répétées
 - $t < 1$ 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 = effet sur la fertilité, sur l'embryogénèse (foeto-toxicité, embryo-toxicité, tératogénèse), sur la péri et post-natalité (parturition, allaitement, abandon...)

3- Le dossier galénique/pharmaceutique

- Choix de la **forme pharmaceutique finale** : formule, excipients, compatibilité ou incompatibilité, étude de la dissolution du comprimé dans certaines conditions (T°, V)
- **Anticipation de la dose** qu'on utilisera
- Choix du **conditionnement primaire et secondaire**, les spécifications, les conditions de conservations
- Les **conditions de fabrication** → encadrées par les **GMP** (= **Good Manufacturing Practices**)

4- Le dossier pharmacologique :

Il est très important, il est établi lorsque le médicament est synthétisé et apparemment non toxique. Il 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 représente le lien entre l'animal et l'Homme, en qualitatif avec le métabolisme et en quantitatif avec différents paramètres (concentration plasmatique, volume de distribution)

• **Pharmacodynamie :**

C'est l'étude de **l'efficacité du médicament**, **ce qu'il fait au corps humain**. Pour ce faire, on dispose de différents modèles :

- Hamster syrien	→ Insuffisance cardiaque
- Rat SHR	→ Hypertendu (accident d'hypertension type AVC, insuff cardiaque)
- Souris « nude » (qui n'a pas de poil)	→ Pommade, crèmes
- Berger allemand	→ Arythmies cardiaques spontanées
- Souris	→ Utilisation dans les labyrinthes pour des tests de mémoire → On les fait nager pour éluer des antidépresseurs (elles se laissent couler au bout d'un temps plus important sous antidépresseurs)
- Lapin watanabe	→ On lui donne un peu de cholestérol : lésion athéroscléreuses et dyslipidémies

A la fin du **développement préclinique** qui dure entre **2 à 4 ans**, on permet ou non le passage du médicament chez l'Homme (accord « **go** » ou « **no go** »). On débute alors le **développement clinique**.
Pas trop dans l'originalité

Le développement Clinique : Il se déroule en 4 phases :

○ Phase 1 : Première administration à l'Homme

- On test la **sécurité du médicament chez l'être humain**, chez des **volontaires sains (10 à 100)**, sauf en **cancérologie** en raison des risques de ces médicaments.
- On y détermine la **Dose Maximale Tolérée (DMT)** : on prend des doses très faibles que l'on 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

La majuscule c'est pas une erreur de frappe hein

- On test **l'efficacité du médicament chez l'être humain**, sur environ **100 patients volontaires**.
- On recherche la **dose minimale efficace** et **bien tolérée**
- On poursuit la pharmacocinétique chez les patients et dans les populations cibles : insuffisance rénale/hépatique/cardiaque + étude de la relation concentration-effet
- les durées de traitement sont **relativement courtes**, ce sont des essais ouverts en **insu ou double insu contre placebo**, dans les conditions optimales de prescription.

+++++ : Le **patient ne sait jamais si on lui administre le médicament testé ou un placebo**, cela évite les confusions, fausses impressions...

Simple insu = Le médecin sait ce que le patient a pris

Double insu = Le médecin ne sait pas ce qu'a pris le patient

○ 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.
- On test sur **1000 à 5000 patients** (parfois 40 000), sur une **plus longue durée** (jusqu'à plusieurs mois), et sur différentes formes cliniques de la maladie.
- Ce sont des études toujours **prospectives, multicentriques, randomisées, et réalisés en double insu = double aveugle**

Le tutorat est gratuit, toute reproduction ou vente est interdite

- On réalise un échantillonnage représentatif de la population grâce au **Nombre de Sujet nécessaire calculé (NSN)**
- On étudie les interactions médicamenteuses : autorisation pour les patients de poursuivre un autre traitement pendant l'étude.

A l'issue de la **phase 3**, l'ensemble des **dossiers précliniques et cliniques** sont envoyé à l'**EMA** pour l'Europe ou à l'**ANSM** pour la France, pour la **demande d'AMM (= autorisation de mise sur le marché)**

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

- Essais ouverts sur de **grandes cohortes de patients/malades volontaires** où l'on détecte les effets indésirables qui sont graves et rares (**< 1/1000 voire < 1/10 000**)
- On essaie de détecter de nouvelles interactions et on vérifie **l'innocuité du médicament.**
- on recherche de **nouvelles indications.**
- Cette phase permet une meilleure connaissance du médicament avec un grand rôle de **pharmacovigilance** assurée par les centres de pharmacovigilances (CRPV)

Ettt c'est la finnnnn de cette merveilleuse fiche ✨ En vrai ça passe c'est une fiche catégorie 1 (je sais pas ce que je raconte), ni trop longue ni trop difficile. Un peu relou parce que j'ai un peu de par coeur mais une fois qu'on a bien en tête les étapes ça va tout seul. Je suis pas encore pro des fiches donc si y'a des trucs qui cloches n'hésitez pas à me dire. J'espère que le format vous plaît et vous donne envie d'apprendre 😊.

Place aux petites dédiiii :

Tout d'abord dédi à mon corps qui a décidé de tomber malade pillllleee quand j'ai trop de choses à faire, mais believe tout finit bien :) (Avec des cernes t'as peur mais bien quand même)

Dédi à mes géniteurs plus qu'incroyables qui pendant tout ce temps vivent leur Best life en Europe (ils m'ont oublié au moment de partir), dédi à mes frères parce qu'ils sont vraiment trop mignons avec moi, même quand j'oublie d'arroser leurs plantes (désolée), vous êtes mes héros !

Dédi à ma fillote de coeur juste parce que je suis déjà trop fière de toi et de ton parcours, lâche rien je crois en toi tu vas tout dead ❤️ !!

Grosse pensée pour mon Bidoli pref, tu me sauves la vie beaucoup trop souvent 🦋

Dédi aussi à mes super co-tut (je vous aime mes aspirines) qui doivent me supporter depuis qu'elles ont compris que la technologie et moi ça fait 45..

(Minuscule) dédi pour Kev parce que t'es vrm débile mais je t'aime quand même (non je mettrais pas ton insta sorryyy)

Pour finir (la meilleure pour la fin ma blg), GROSSE dédi pour ma coloc aka ma BFFFFFFF que j'ai pas vu depuis 2 semaines parce qu'elle s'est frac la cheville cette timbrée, mais sache que si t'étais pas là j'en serais pas là non plus (je serais sûrement en boule par terre, sans but). Un grand merci à Carole de t'avoir mise au monde 🙏. Reviens vite stp !!

Et surtout dédi à vous tous qui ont lu cette fiche, croyez en vous vous êtes des bosssss !!

Des bisouuuus 🥰

Et comme disaient nos vieux : « n'oubliez pas la pharmaco est une star certes mais faites d'elle votre amie et elle vous le rendra. » 🍷