

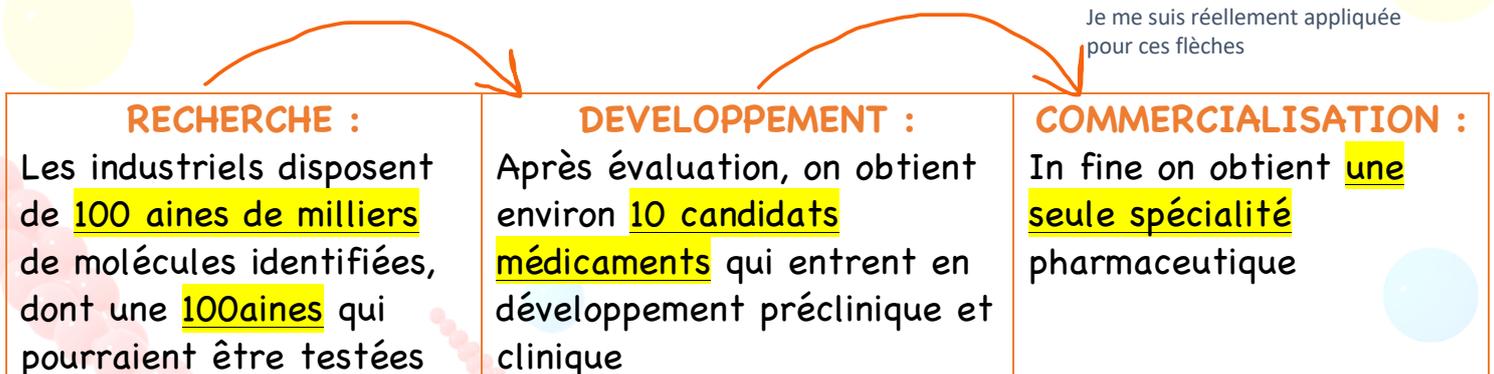


Développement Préclinique et Clinique des médicaments

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 €/.\$**.

Très tôt, **AVANT** le dvlp pré-clinique et clinique, l'industriel dépose un brevet (pour les « 10 » candidats médicaments) qui durera **20 ans**.

Le développement dure entre **8 et 10 ans**. Il restera alors à l'industriel **10 à 12 ans (20 - X années de développement)** pour commercialiser son médicament (-> donc rentabiliser son investissement).

Après ces 20 ans, les génériques deviennent possibles (car n'importe quel industriel peut copier le médicament).

Il est cependant possible de rallonger le brevet de **5 ans maximum** par un **Certificat Complémentaire de Protection (CCP)**

Le développement Pré-clinique : Il se constitue de différents dossiers

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

1- Le dossier analytique :

- **Structure du médicament** : principe actif, chiralité (isomère ou non)
- **Caractères organoleptiques** : aspect physique ; propriétés physico-chimiques ; granulométrie ; polymorphisme ; coeff de partage (rapport huile/eau) ; les matières premières
- **Mise au point** : synthèse ; dosage ; méthodes analytiques de contrôle

2- Le dossier toxicologique :

- **Mesure de la toxicité aiguë** : elle se teste jusqu'à deux semaines
 - 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 (= doses multiples)
 - $t < 1$ mois = toxicité **subaiguë**
 - $1 < t < 3$ mois = toxicité **subchronique**
 - $t > 3$ mois = toxicité **chronique**
- **Réalisation d'autres tests** :
 - Test de mutagénèse (par exemple, un des tests est de mettre un antibio et des salmonelles dans une boîte de pétri → l'antibio va détruire les salmonelles. Puis on va ajouter le principe actif qu'on souhaite tester. Si on voit apparaître des résistances à l'antibio, c'est que les salmonelles ont mutées (par ajout du principe actif))
 - 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 pharmacologique (= (pharmacocinétique +) pharmacodynamie :

- **Pharmacocinétique** (pas dans le diapo mais rapidement dit)

Elle étudie :

- Par où le médicament rentre dans l'organisme et par où il en sort
- Si le médicament a des métabolites
- Les grands paramètres (Absorption, Distribution, Métabolisme et Élimination ; aire sous la courbe...)

Elles sont super mes parenthèses, pas de jugement

- **Pharmacodynamie :**

C'est l'étude de **l'activité du médicament**. 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, pas de système immunitaire)	→ 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 athéroscléreuse et dyslipidémies
- Poulets obèses	→ Développent des thyroïdites

MDDDRRRR (celui-là vous avez pas le droit de l'oublier)

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 et fait toujours suite au développement pré-clinique :

○ 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.
- Pharmacocinétique à doses unique et multiples.
- On commence à dégager un **profil d'effets secondaires non spécifiques**.
- 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 choisit trois doses déterminées en phase 1 (une faible, une moyenne et une forte)
- 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 et sur différentes formes cliniques de la maladie.
- Poursuite de la pharmacocinétique et des interactions.

- Elles nécessitent 2 à 3 études « pivots » (milliers de patients par année), analysées en « intention de traiter »
- Ce sont des études toujours **prospectives, multicentriques, randomisées, et réalisés en double insu = double aveugle**
- On réalise un échantillonnage représentatif de la population grâce au **Nombre de Sujet nécessaire calculé (NSN)**

A l'issue de la **phase 3**, l'ensemble du **dossier préclinique et les phases 1, 2 et 3 du dossier clinique** sont envoyé à l'**EMA** (procédure centralisée) 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** (pouvant avoir plusieurs posologies) où l'on détecte les effets indésirables qui sont **graves** (décès ; prolongation d'hospitalisation ou d'un traitement spécifique) et **rare** (< 1/1000 à < 1/10 000 voire moins)
- On essaie de détecter de **nouvelles interactions** et on vérifie **l'innocuité du médicament**.
- On recherche de **nouvelles indications** :
 - IEC/HTA -> insuffisance cardiaque
 - Balcofène -> dépendance -OH
- 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 finnnn 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 au 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 cœur 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. » 🌝

++++ Gros big up à Emma !!! C'est grâce à elle que vous allez avoir la ronéo en temps et en heure pour ce cours... AKEMI ON T'AIMEEEE 🐛