

# LE DÉVELOPPEMENT PRÉ CLINIQUE ET CLINIQUE DU MÉDICAMENT

★ ★ ★

*Sommaire :*

**1) Introduction**

**2) Développement pré clinique**

- a) Dossier analytique
- b) Dossier toxicologique
- c) Dossier pharmacologique

**3) Développement clinique**

- a) Phase 1 : Dose maximale tolérée
- b) Phase 2 : Études Pilotes
- c) Phase 3 : Études Pivots
- d) Phase 4 : études post AMM



Coucou j'ai mis à jour la fiche. Il y a eu des rajouts qui sont **encadrés ou écrits en orange**. Le cours reste malgré tout assez chill et les rajouts seront abordés à partir de la séance tut 4. D'ailleurs mes commentaires sont écrits sous cette forme pour cette fiche. Bisous la team <333

★ ★ ★

## 1) Introduction : La genèse d'un médicament

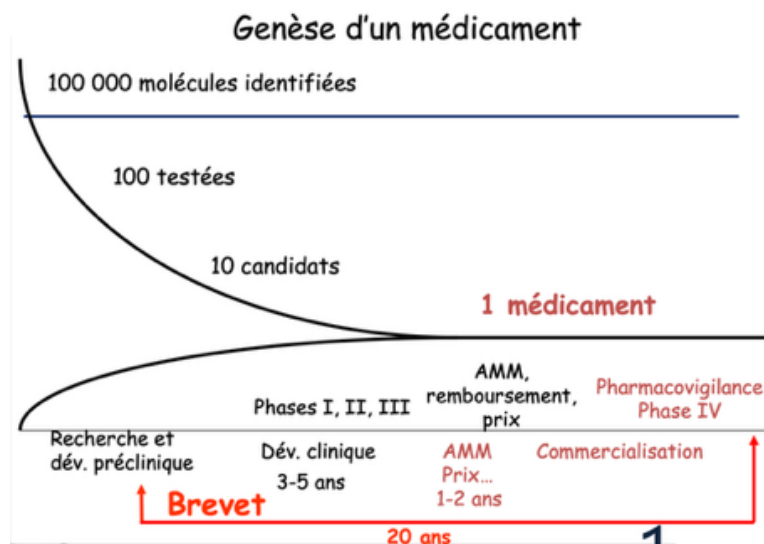
Pour le contexte le prof introduit son cours en expliquant le rôle global des différentes agences du médicament puis donne un exemple pour expliquer comment né un médicament.

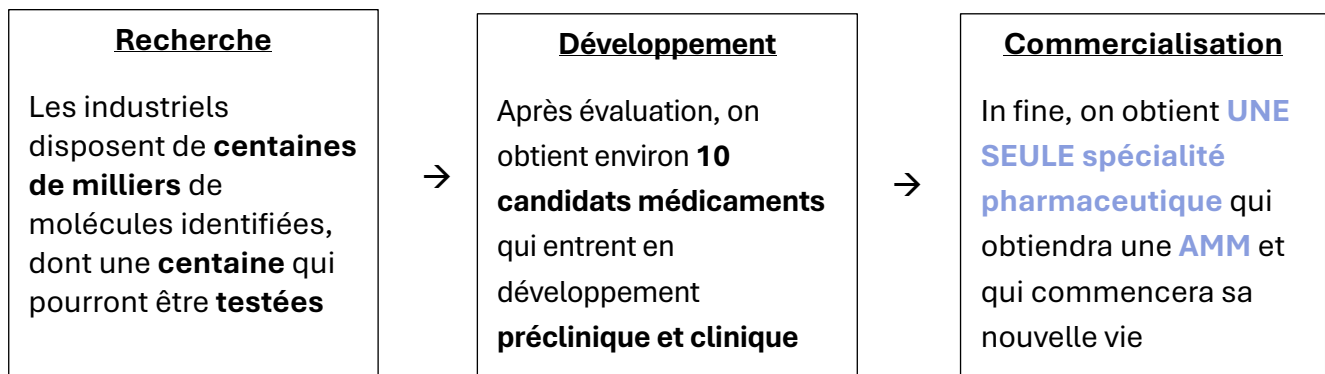
Les différentes agences du médicament, qu'elles soient **Française (ANSM), Européenne (EMA) ou Américaine (FDA)** sont là pour **garantir l'efficacité** des médicaments mais aussi leur **sécurité** d'emploi et leur **qualité**. Ceci implique un **contrôle drastique** du développement et de la production d'un médicament.

### Comment né un médicament ?

→ On découvre une enzyme clé non-découverte jusqu'à présent qui est responsable de la transformation des cellules normales en **cellules cancéreuses**. On publie un article sur celle-ci dans un grand journal scientifique (**comme Nature**) et dès le lendemain, plusieurs industriels/laboratoires pharmaceutiques vont venir dans mon bureau pour venir signer un contrat de licence d'utilisation de la découverte. Chacun d'eux va aller regarder/screener dans leurs tiroirs, voir s'il n'a pas un composé ou un métabolite qu'il a déjà mis sur le marché : un antibiotique, un anticancéreux etc... qui pourrait bloquer l'enzyme en question. Ils vont donc faire du screening d'une dizaine de milliers de médicaments et regarder celle qui possiblement pourrait avoir comme cible l'enzyme découverte.

Voici le schéma provenant du diapo du prof pour que vous puissiez mieux visualiser les étapes :





Le coût de développement d'un médicament est très élevé : de l'ordre **d'1 milliard €/€** (car si certaines phases du développement du médicament ne sont pas concluantes ou efficaces, le développement du produit s'arrête, impliquant de nombreux déchets).

Très tôt, **AVANT** le développement 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 et donc **rentabiliser** son investissement.

Si son médicament fonctionne bien, il pourra gagner beaucoup d'argent (ex : les **blockbusters** actuellement oscillent entre **1 et 15 milliards de dollars** sur le marché mondial).

Après ces 20 ans, les **génériques** deviennent possibles car n'importe quel industriel peut **copier** le médicament en effectuant uniquement un **dossier de bioéquivalence**.

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

*Petite définition bonus : le générique c'est un médicament fabriqué à partir de la même molécule qu'un médicament déjà autorisé, dit médicament de référence (= aussi appelé princeps) et dont le brevet est tombé dans le domaine public.*

★ ★ ★

## 2) Le développement pré clinique

- ❖ Il est constitué de plusieurs dossiers
- ❖ On teste **TOUJOURS** sur **minimum deux espèces** : un rongeur et un non rongeur

### a) Le dossier analytique

On va **définir, mesurer et doser** le médicament.



Mais on va également **définir la structure du principe actif** en incluant :

- Sa **chiralité** (s'il a des isomères, énantiomères ou non) (*coucou la chimie*)
- Ses **caractères organoleptiques** :
  - Aspects physiques (absorption de la lumière ou non) et propriétés physico- chimiques (granulométrie, polymorphisme)
  - Coefficient de partage (rapport eau/huile : si la molécule est lipophile ou non)
  - Définition des matières premières (comment on les synthétisent)
- La mise au point de la **synthèse**, des **dosages** (savoir le mesurer chez les animaux avant de le mesurer chez l'homme) et des **méthodes analytiques de contrôle** (médicament pur/impur)

### b) Le dossier toxicologique

#### ❖ Toxicité aiguë

- Détermination de la **DL50** = Dose létale qui tue 50 % des rats ou des souris. (*Plus cette dose est petite, au moins on pourra donner une dose élevée à l'homme*)
- Détermination de la **DL10** = Dose létale qui tue 10 % des rats ou des souris.  
→ Cette dernière est plus souvent utilisée pour « économiser » les animaux

La toxicité aiguë se teste sur une durée allant jusqu'à **2 semaines** et sur **dose unique**

#### ❖ Toxicité chronique : on administre le médicament à **doses répétées** = doses multiples

On va définir la toxicité selon ces délais :

- ♥ Toxicité **subaiguë** : de **0 à 1 mois**
- ♥ Toxicité **subchronique** : de **1 à 3 mois**
- ♥ Toxicité **chronique** : **plus de 3 mois**

- ➔ On regarde s'il y a une toxicité de type dégénérescence des fibres nerveuses, une myocardite, une insuffisance rénale qui se crée.
- ➔ Parfois le **métabolite** d'un médicament peut être toxique

*Petite définition : un **métabolite** est une substance produite lors du métabolisme d'un médicament ou d'une molécule dans l'organisme.*

Parallèlement, toujours dans la toxicité chronique, on cherche :

- ♥ L'**I**mmunotoxicité
- ♥ La **M**utagénèse
- ♥ La **C**ancérogénèse

*Petit moyen mnémotechnique pour  
retenir ici les initiales donnent **IMC** !!*

On va aussi évaluer la :

❖ **Repro toxicité** qui rassemble les effets sur :

- La fertilité, l'embryogenèse, l'embryo-toxicité / foeto-toxicité, tératogenèse
- La péri et la post natalité (= parturition (*accouchement*), allaitement, abandon (*l'animal délaisse sa progéniture...*))

### c) **Le dossier pharmacologique**

On établit un double dossier : **pharmacocinétique** et **pharmacodynamique**

★ **Pharmacocinétique** = **le devenir du médicament dans l'organisme**

On va évaluer **les étapes ADME** : (*revues dans le cours de pharmacocinétique de ma très chère co tut*)

- ♥ Absorption, distribution, métabolisme et élimination

★ **Pharmacodynamie** = **ce que le médicament fait à l'organisme**

On va chercher à savoir si la molécule est active ou non, et pour ça on fait des études à partir d'une grande diversité de **modèles d'animaux expérimentaux** : (*il faut les connaître +++*)

*Le prof dit qu'il en existe des dizaines voire des centaines. Ils n'ont rien avoir avec l'homme mais ils peuvent être porteur de pathologies bien humaines comme :*

- ♥ Le **hamster syrien** qui est **insuffisant cardiaque**
- ♥ Le **rat SHR** qui est **spontanément hypertendu** (*SHR = spontaneously hypertensive rat*)  
→ Quand sa pression artérielle va augmenter, il va avoir des infarctus, des insuffisances cardiaques, des insuffisances rénales ou des accidents vasculaires cérébraux...
- ♥ La **souris « nude »** qui n'a pas de poil ni de système immunitaire, sur lesquelles on peut tester des **pommades**
- ♥ Le **berger allemand** porteur **d'arythmie cardiaque spontanée**
- ♥ La **souris « natation »** qu'on entraîne à la natation, qu'on fait nager puis qui se laisse couler et quand on lui donne des **antidépresseurs**, elle nage plus longtemps...
- ♥ Les **souris « Alzheimer »** qui sont testées dans des labyrinthes
- ♥ Le **lapin Watanabe** auquel on donne des mille-feuilles et qui va développer des **athéroscléroses** ou des **dyslipidémies**...
- ♥ Le **poulet obèse** qui développe des **thyroïdites**

À la fin du **développement préclinique**, qui dure entre **2 et 4 ans**, on **autorise ou non le passage chez l'Homme** :

- Si l'accord est donné → **go**
- Si l'accord est refusé → **no go**

Si le **go** est donné, on commence alors le **développement clinique**.

→ On a un médicament dont on connaît la synthèse, qu'on peut mesurer dans le sang ou dans l'urine (concentration) et dont on sait qu'il est actif chez l'animal.

**Dans le développement clinique on va l'administrer pour la première fois à l'homme.**

★ ★ ★

### 3) Le développement clinique

- ❖ Il fait toujours suite au développement pré clinique
- ❖ On y retrouve **4 phases essentielles**
- ❖ Les **phases 3 et 4** sont séparées par **une demande d'AMM** (Autorisation de Mise sur le Marché)



Pour la **France** uniquement, il y a un passage par la **Commission de Transparence** et le **CEPS** (Comité Économique des Produits de Santé) afin d'obtenir un **remboursement** pour le médicament lors de sa mise sur le marché.

*Cette partie là est vraiment super importante à connaître +++*

*Il faut bien connaître l'ordre et les différences entre les phases (ex : si c'est sur des volontaires sains, de vrais patients, le nombre, les modalités des essais, etc...)*

*Tout ça c'est des pièges faciles en QCM (je vais pas vous rater) mais je vais vous donner des petits moyens mnémotechniques <33*

#### a) Phase 1 : Dose maximale tolérée

→ On teste la **sécurité du médicament chez l'être humain +++++**

*Cela correspond à peu près à ce que l'on faisait lors du dossier toxicologique chez l'animal.*

*Le médicament peut être absolument sécurisé chez l'animal et pourtant toxique chez l'Homme, donc on va s'assurer que, chez un individu sain (qui n'a pas de pathologie), le médicament peut être administré de manière sécurisée.*

- ♥ **Première administration à l'homme**
- ♥ **Volontaires sains** (entre 10 et 100, parfois plus) **SAUF** pour les essais en **cancérologie** (anticancéreux) et pour la **thrombose** (anticoagulants), car ces traitements sont **trop toxiques** pour les volontaires sains.
- ♥ **Détermination de la DMT** (dose maximale tolérée) : on commence par une **dose faible**, que l'on augmente **progressivement** jusqu'à atteindre la **dose maximale tolérée chez l'Homme** (*ex : le volontaire se plaint de maux de tête, de diarrhées par exemple OU de rien du tout et à ce moment-là l'industriel fixe une DMT lui-même à 1g en fonction des études chez le rat ou la souris*)
- ♥ **Pharmacocinétique à doses uniques et multiples** : on mesure le **devenir du médicament dans le sang du volontaire sain**, ainsi que les **métabolites**, s'il y en a (*ex : sang, fèces, urines, mesure de la demi-vie, clairance*)
- ♥ Observation du **profil d'effets secondaires non spécifiques** (par exemple : diarrhée, vomissements, fièvre...).
- ♥ C'est une **recherche biomédicale indemnisée** : RIPH (= recherche impliquant la personne humaine)  
→ *ex : recherche dermatologique à l'hôpital de l'Archet.*

## b) Phase 2 : études PILOTES

C'est la **recherche d'efficacité** du médicament.

Le but est de **prédire la dose minimale efficace et bien tolérée** +++++

On va prendre **plusieurs doses déterminées en phase 1** : une **dose faible**, une **dose modérée** et une **dose forte**.

Les sujets participants sont environ **100 patients volontaires**.

- ♥ La **durée du traitement** est relativement courte, dans des **conditions optimales de prescription**.
- ♥ Les essais peuvent être **ouverts, en insu ou en double-insu contre un placebo**.
- ♥ On évalue la **relation concentration/effet**.
- ♥ On évalue aussi la **balance bénéfique/risque**.

*La biostat étant au S2 voici quelques définitions pour vous aider :*

- ★ **Simple insu** : le **médecin sait** ce que le patient a pris (placebo ou médicament).
- ★ **Double insu** : le **médecin ne sait pas** ce que le patient a pris.

*Le patient, lui, ne sait jamais s'il reçoit le médicament testé ou un placebo, ce qui permet d'éviter les confusions, les fausses impressions, etc.*

### c) Phase 3 : études **PIVOTS**

Et là vous voyez la douille arriver parce que pilote et pivot ça se ressemble et que ça fait un super piège QCM 😊  
Heureusement Vicks (aka ma vieille) a trouvé un super mnémo technique : dans l'ordre ça **donne LV pour Louis Vuitton** (= L pour piLote et V pour piVot)

On va faire une **comparaison efficacité/tolérance** de la dose choisie en phase 2 +++ :

- ♥ Avec un **placebo**
- ♥ Ou avec un médicament dit « **de référence** »

Il y a entre **1 000 et 5 000 patients**, parfois **plus de 40 000** pour les anticoagulants

La durée du traitement est **plus longue**, avec différentes **formes cliniques de la maladie**, et on poursuit l'étude de la **pharmacocinétique** et des **interactions médicamenteuses**.

La **phase 3** précède la **demande d'AMM** (Autorisation de Mise sur le Marché), qui nécessite **2 à 3 études pivots**, comportant **plusieurs milliers de patients** sur plusieurs années qui sont analysés en **intention de traiter** (= ITT (*intention to treat*) → *inclure tous les patients initialement assignés à un traitement dans les résultats, qu'ils aient ou non terminé le traitement. Cela permet d'éviter les biais et reflète mieux l'efficacité du traitement en conditions réelles.*)

→ *Pourquoi on fait 2 ou 3 études Pivots ?* : En général les Américains demandent une étude pivot avec des américains et pareil pour l'Europe et donc l'ensemble des études faites sont déposées à l'agence américaine du médicament (FDA) et à l'agence européenne du médicament (EMA)

Ces études sont TOUJOURS :

- ♥ **Prospectives** (= recherche tournée vers l'avenir)
- ♥ **Multicentriques** (= réalisées dans plusieurs villes, pays ou centres médicaux)
- ♥ **En double insu** (ou **double aveugle**)
- ♥ **Randomisées** (= tirage au sort des patients inclus), avec un calcul de l'**échantillonnage représentatif** de la population, afin de pouvoir **extrapoler** les résultats au niveau mondial et **conclure si le médicament est plus efficace que le placebo ou le princeps**

À l'issue de la **phase 3**, on rassemble l'**ensemble des dossiers de développement préclinique** et les **phases 1, 2 et 3** du dossier clinique pour la **demande d'AMM** (= autorisation de mise sur le marché)

Ces documents sont envoyés à :

- à l'**EMA** (Agence Européenne des Médicaments) pour une **procédure centralisée européenne**,
- Ou
- à l'**ANSM** pour la France, dans le cadre de la **demande d'AMM** +++

Par exemple pour notre molécule contre le cancer, on va indiquer dans la demande d'AMM la posologie par ex : 50mg par cure de 3 semaines une fois par jour

L'autorisation de mise sur le marché peut être **donnée** ou **pas**

→ Si elle est donnée on passe en phase 4

Pour tous les termes dans le genre d'EMA, ANSM vous allez les revoir dans le cours sur les structures et régulation de ma cotut Alexane ;) mais vu que j'ai un peu de place voilà deux définitions à moi (pas données par le prof donc pas à apprendre) pour que vous compreniez et que vous puissiez apprendre en attendant 😊

- ★ **EMA (Agence Européenne des Médicaments)** : organisme **européen** qui évalue et autorise la mise sur le marché des médicaments pour toute l'Europe.
- ★ **ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament)** : organisme **français** qui contrôle et autorise la mise sur le marché des médicaments en France.

#### d) Phase 4 : Études post AMM

Le médicament entre en **post-AMM**, qui est **une phase d'observation et de sécurité d'emploi**.

On étudie des **patients volontaires malades** avec plusieurs **posologies**.

Ce sont des essais sur de **grandes cohortes** de patients (des millions de patients) pour détecter des **effets indésirables** qui n'auraient pas été vus lors du développement clinique :

- ♥ **Effets indésirables graves** (décès, prolongation d'hospitalisation, mise en route d'un traitement spécifique)
- ♥ **Effets indésirables rares** (<1/1 000 à 1/10 000 voire moins)

On détecte aussi s'il y a de **nouvelles interactions médicamenteuses** qui surviennent, et on vérifie l'**innocuité du médicament** dans ses conditions d'emploi.

Durant la phase 4, on recherche aussi une **extension pour de nouvelles indications** :

- La **colchicine** qui pendant des siècles a été utilisée dans la **goutte** a été très récemment commencée à être utilisée en **cardiologie** (20 ans)
- Les **IEC** (inhibiteurs d'enzymes de conversion) dans l'**HTA** (hypertension artérielle) sont devenus des traitements d'**insuffisance cardiaque** (avec une diminution de la mortalité de 30 % chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque).
- Le **baclofène** pour des atteintes neuromusculaires est devenu un traitement pour les **sevrages alcooliques**.

- Le **Viagra** a été développé initialement pour l'**hypertension artérielle pulmonaire**.

On peut donc changer d'indication en cours de phase 4 +++ , ce qui permet une meilleure **connaissance du médicament**, avec un grand rôle de la **pharmacovigilance**, assurée par les **centres de pharmacovigilance (CRPV)**. Ces centres recueillent les plaintes des patients et des médecins afin de lancer des alertes sur l'utilisation de certains médicaments.

★ ★ ★

**À présent voici un QCM fait et corrigé cette année par le prof en présentiel** (c'est important +++)

**QCM 2** : Le rat spontanément hypertendu :

- A) Est un modèle pharmacocinétique
- B) Est un modèle pharmacodynamique
- C) Est un modèle pharmacologique
- D) Se retrouve dans le dossier pharmacologique
- E) Se retrouve dans le dossier clinique

**Je vous mets les dédis ici comme ça vous voyez pas direct la réponse hehe :**

Déjà dédi à mes deux merveilleuses co tut Alexanax et Charloverdose que j'aime fort <3

Grosse à ma meilleure amie qui a relu TOUTES mes fiches alors que de base la pharmaco c'est pas trop son truc <3

Dédi à mes parents aussi et à tout leur soutien parce que je pense que je n'aurais jamais réussi ma P1 sans eux <3

Dédi aux super rencontres que j'ai fait grâce au tutorat et notamment à Youngmin (aka YoungmiNa+ votre super tut de physio) et Louisa (aka Louisapex que vous découvrirez mieux au S2 en odonto)

Rien avoir mais dédi à ma nouvelle ville sur Animal Crossing. J'ai eu Neferti je suis refaite

Dédi à ma voisine qui a appelé son chien Patate et qui a le luxe de foncer dans les murs quand il sort dans le couloir. J'entends donc régulièrement des phrases du style « Patate arrête de de taper contre l'ascenseur »

**Correction : BCD**

- A) Faux : c'est un modèle pharmacodynamique donc il est dans le dossier pharmacodynamique
- B) Vrai
- C) Vrai : La pharmacologie regroupe pharmacocinétique et pharmacodynamie donc c'est bien un modèle pharmacologique
- D) Vrai : le dossier pharmacologique regroupe le dossier pharmacocinétique et pharmacodynamique
- E) Faux : dossier PRÉ clinique