

Développement préclinique et clinique du médicament



Hellooooo la team, moi c'est victoria votre tutrice de pharmaco aka vicks sur le forum !!! Ce cours vous a été présenté par Alexandra à la TTR mais c'est moi qui vous fait la fiche donc si vous avez la moindre question n'hésitez pas à venir me voir !!! Du coup, petit cours trop sympa en pharmaco vous allez voir vraiment il est grave chill et super intéressant. Bref c'est parti et bon courage vous êtes les boss <33

Ps : mes commentaires sont écrits comme ça ☺

INTRODUCTION

Une molécule peut être trouvée à partir :

- De **recherche**
- Par **chance**
- Par **observation**

RECHERCHE

- Les **industriels** disposent de centaines de milliers de **molécules identifiées**, dont une centaine qui pourront être **testées**

DÉVELOPPEMENT

- Après évaluation, on obtient environ 10 **candidats médicaments** qui entrent en **développement pré-clinique et clinique**

COMMERCIALISATION

- In fine, on obtient **UNE seule spécialité pharmaceutique**

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

Le **développement** dure **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)**.

Petite déf au cas où : le générique c'est un médicament fabriqué à partir de la même molécule qu'un médicament déjà autorisé, dit médicament de référence et dont le brevet est tombé dans le domaine public. Et le médicament de référence se nomme princeps.

I. Le développement préclinique

♥ Il est constitué de plusieurs dossiers

1. Le dossier analytique

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

- La structure du principe actif en incluant la **chiralité** (s'il a des isomères ou non)
- Ses caractères **organoleptiques** :
 - aspects physiques et propriétés physico-chimiques (granulométrie, polymorphisme)
 - coefficient de partage (rapport huile/eau)
 - définition des matières premières
- La mise au point de la synthèse, des dosages et des méthodes analytiques de contrôle (savoir le mesurer)

2. Le dossier toxicologique

On va s'assurer que le principe actif qu'on veut développer n'est **pas toxique** pour l'homme.

❖ Toxicité aiguë :

On commence par déterminer la **DL50** = la dose létale qui tue 50% des rats ou des souris.
On mesure aussi la **DL10** (qui tue 10% des rats ou souris).
La toxicité aiguë se teste jusqu'à **2 semaines**.

❖ Toxicité chronique (on administre le médicament à doses répétées (=des doses multiples) :

On va définir la toxicité selon ces délais :

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

Parallèlement, on recherche :

- L'**immunotoxicité**
- La **mutagénèse**
- La **cancérogénèse**

Exemple du prof pour la **mutagenèse**, le test d'Ames :

On met un antibiotique comme le chloramphénicol qui est extrêmement puissant et des salmonelles dans des boîtes de Pétri. L'antibiotique va « dézinguer » toutes les salmonelles.

On va mettre à concentration croissante le principe actif qu'on veut tester. Si on voit apparaître des résistances au chloramphénicol c'est que les salmonelles auront muté (parce qu'on a rajouté d'autres principes actifs à l'intérieur).

On va aussi évaluer :

❖ La **repro-toxicité** :

- Effets sur la fertilité, l'embryogénèse, embryotoxité et fœto-toxicité, tératogénèse
- Péri et post natalité (parturition, allaitement, abandon...)

3. Le dossier pharmacologique

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

a. La pharmacocinétique :

On va évaluer **les étapes ADME** (revues dans le cours de pharmacocinétique) :

- ♥ Absorption
- ♥ Distribution
- ♥ Métabolisation
- ♥ Élimination

b. La pharmacodynamie :

C'est **l'activité du médicament**, elle est étudiée à partir d'une grande diversité de modèles expérimentaux, chez les animaux :

- Le **hamster syrien** qui est **insuffisant cardiaque**
- Le **rat SHR** (*spontanément hypertendu*) qui développe de **l'hypertension artérielle**, des **accidents cardiaques** ou **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** qu'on met dans un labyrinthe ou alors qu'on entraîne à la natation, qu'on fait nager puis qui se laisse couler, et quand on lui donne des **antis dépresseurs**, elle nage plus longtemps...
- Le **lapin Watanabe** auquel on donne des gaufrettes 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 permet ou pas le passage chez l'Homme (accord = go ou refus = no go) et si le go est donné, on commence le **développement clinique**.

II. Le développement clinique

Il fait toujours suite au développement pré-clinique.

On y retrouve **4** phases essentielles, et **les phases 3 et 4 sont séparées par une demande d'AMM** (Autorisation de Mise sur le Marché)

1. Phase 1 : dose maximale tolérée :

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

- ♥ **Première** administration à l'homme
- ♥ Volontaires **sains (10 à 100** parfois plus) sauf essais en **cancérologie** (trop toxiques)
- ♥ Détermination de la **DMT** (*dose max tolérée*) : On prend une **dose faible que l'on va augmenter au fur et à mesure** jusqu'à ce que l'on parvienne à la dose maximale tolérée sur l'homme.
- ♥ **Pharmacocinétique** à doses unique et multiples
- ♥ Profil d'**effets secondaires non spécifiques**
- ♥ Recherche biomédicale **indemnisée**

2. Phase 2 : études PILOTES :

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 sont **ouverts**, en **insu** ou en **double-insu** contre un **placebo**
- ♥ On évalue la **relation concentration/effet**

Petite précision sur les définitions vu que la biostat est passée au S2 :

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

3. Phase 3 : études PIVOTS :

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

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

Il y a entre **1 000** et **5 000** patients, parfois plus de **40 000**.

La durée du traitement est **plus longue**, avec différentes formes cliniques de la maladie, et on poursuit la **pharmacocinétique** et les **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 par années** qui sont analysés en «**intention de traiter** ».

Ces études sont **toujours** :

- ♥ **Prospectives**
- ♥ **Multicentriques**
- ♥ **En double insu** ou **en double aveugle**
- ♥ **Randomisées** (= tirage au sort des patients qui vont réaliser l'étude), avec un **calcul d'échantillonnage représentatif** de la population grâce au **Nombre de Sujet nécessaire calculé (NSN)**.

A l'issue de la **phase 3**, on a l'ensemble des **dossiers** de **développement préclinique** et les phases 1,2,3 du dossier **clinique** qui vont être envoyé à **l'EMA** (procédure centralisé) pour l'Europe ou à **l'ANSM** pour la France, pour déposer une **demande d'AMM**.

Les gars pour tout ce qui est des abréviations (genre EMA, ANSM...) vous inquiétez pas vous allez tout voir dans un cours qui s'appelle structures de régulation.

ATTENTION : on fait attention à pas confondre les noms de la phase 2 et 3, les noms se ressemblent beaucoup donc c'est facile de se faire avoir en piège QCM !!!!

Mais pour pas que vous tombiez dedans aux EB ou au vrai exam moi mon mémo c'était : LV (Louis Vuitton), L pour piLote et V pour piVot.

4. Phase 4 : études post AMM :

Le médicament va rentrer en **post AMM**, qui est une **phase de sécurité d'emploi**.

On va étudier les **patients volontaires malades** avec plusieurs posologies.

Ce sont des **essais de grandes cohortes de patients** pour détecter les **effets indésirables** que l'on n'aurait pas vu en 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 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 les **nouvelles indications** :

- Les **IEC** (inhibiteurs d'enzymes de conversion) dans l'HTA (hypertension artérielle) qui sont devenus des traitements d'insuffisance cardiaque.
- Le **baclofène** pour des **atteintes neuromusculaires** qui sont devenus des traitements de **dépendance à l'alcool**.

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).

Et voilà fin de ce petit cours, c'est un peu de par cœur mais franchement il s'apprend super vite !!!

D'ailleurs pour les modèles expérimentaux chez les animaux j'avais fait un Quizlet en p1 donc je vous mettrais le lien comme ça vous pourrez les apprendre avec les flashcards.

DU COUP PLACE À MES PREMIÈRES DÉDIIIIIS, OMG ENFIN J'AI ATTENDU ÇA PENDANT TOUTE MA P1 :

Déjà big dédi à toute ma famille qui m'as soutenu dans cette année de p1 (surtout à mes grands-parents ces boss qui allaient me chercher mes ronéos tous les mardis)

Dédi à mon cousin d'amour (votre tuteur de microbio, enzoönose ce nullos qui est au S2, allez pas voir son CT il est trop moche)

On reste dans les tuteurs, dédi à Lison cette star qui m'a laisser recopier sa page de garde

Dédi au Tassel fan club heureusement que vous étiez là pour égayer mes journées de licence, je n'aurais jamais tenu sinon haha

Énorme dédi aux trois filles sans qui je n'aurais jamais réussi cette année : émilie, léa et manon gros love

Dédi à ma bestie qui va devenir la meilleure sage-femme du monde

Dédi à Meyli et son ancienne matière éclatée

Dédi à mon autre cousin, t'es le meilleur on se retrouve l'année pro

Dédi à Gab ce crack, cette année c'est la tienne

Dédi à llo ma marraine de p1 la best

Et pour finir dédi à vous qui lisez cette fiche vous êtes trop forts doutez jamais de vous vraiment tout est possible !!!!!

Bisoussssss



PS : AIMEZ LA PHARMACO PARCE QUE C'EST LA MEILLEURE MATIÈRE TOUT SEMESTRE CONFONDU