

# Développement préclinique et clinique du médicament



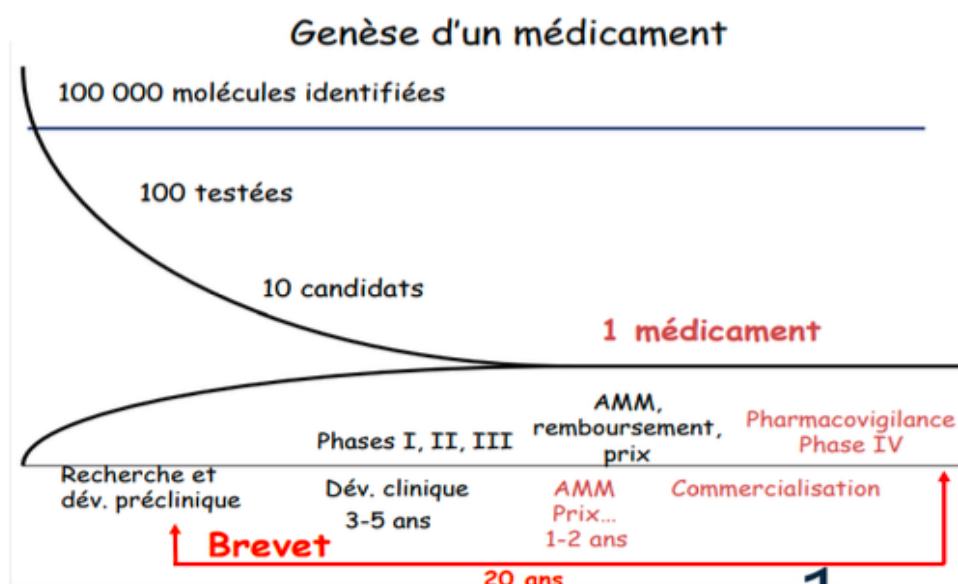
hellooooo la team, moi c'est victoria votre tutrice de pharmaco aka vicks sur le forum !!! voilà la version finale du cours, le prof a rajouté quelques trucs mais rien de fou !!! bref c'est parti et bon courage vous êtes les boss <33  
ps : mes commentaires sont écrits comme ça ☺

## INTRODUCTION

La question qui se pose est : comment né le médicament ?

Pour ça, le professeur prend l'exemple de la maladie d'Alzheimer :

Je découvre un mécanisme d'action, une enzyme clé qui est responsable de la maladie d'Alzheimer, dans mon laboratoire. Je le publie dans un grand journal scientifique et dès le lendemain, plusieurs industriels/laboratoires pharmaceutiques vont venir dans mon bureau pour venir signer un contrat de licence d'utilisation de ma découverte. Chacun d'eux va aller regarder dans ses 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 responsable de la maladie d'Alzheimer. Ils vont donc faire du screening à haut débit, du criblage et ils vont screener 10 à 100 000 molécules et regarder celle qui possiblement pourrait avoir comme cible l'enzyme découverte.



### 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** qui obtiendra une **AMM** et qui commencera sa nouvelle vie

Le coût de développement d'un médicament est très élevé : de l'ordre **d'1 milliards €/€** (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 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 (=aussi appelé princeps) et dont le brevet est tombé dans le domaine public.*

*ok du coup fin de l'intro on rentre dans le vif du sujet : le développement pré-clinique et clinique !!!*

## I. Le développement préclinique

- ♥ Il est constitué de plusieurs dossiers
- ♥ Toujours tester sur minimum deux espèces : un rongeur et un non rongeur

### 1. Le dossier analytique

On va **définir, mesurer et doser** le médicament. Mais on va également définir la structure du principe actif en incluant :

- La **chiralité** (s'il a des isomères ou non)
- 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)

## 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 :

Détermination de la **DL50** = la dose létale qui tue 50% des rats ou des souris.

Et de la **DL10** = la dose létale qui tue 10% des rats ou souris (plus souvent utilisée pour « économiser » les animaux)

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 (souvent 6 mois si le médicament doit être administré au long court)

Parallèlement, on recherche :

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

On va aussi évaluer :

### ❖ La **repro-toxicité** :

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

## 3. Le dossier pharmacologique

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

### a. La pharmacocinétique :

- C'est le devenir du médicament dans l'organisme

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

- ♥ **Absorption, Distribution, Métabolisme et Élimination**

## b. La pharmacodynamie :

### - C'est ce que 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** :

- Le **hamster syrien** qui est **insuffisant cardiaque**
- Le **rat SHR** (*spontanément hypertendu*) qui quand la pression artérielle va augmenter 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 **antis dépresseurs**, elle nage plus longtemps...
- Les **souris « Alzheimer »** qui sont testés dans des labyrinthes
- Le **lapin Watanabe** auquel on donne des mille-feuilles et qui va développer des **arthéroscléroses** ou des **dyslipidémies**...
- Le **poulet obèse** qui développe des **thyroïdites**

Il y a donc des dizaines voire des centaines de modèles qui vont pouvoir nous donner une idée de la pharmacodynamie du médicament.

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). Pour la **France** uniquement il y a le 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.

## 1. 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 qui n'a pas de pathologie, le médicament peut être administré de manière sécurisée.*

- ♥ **Première** administration à l'homme
- ♥ **Volontaires sains (10 à 100** parfois plus) sauf pour les essais en **cancérologie** (anticancéreux) et pour la **thrombose** (anticoagulants) → trop toxique
- ♥ 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 (on mesure le devenir du médicament dans le sang du volontaire sain et les métabolites s'il y en a)
- ♥ Profil d'**effets secondaires non spécifiques** (ex : diarrhée, vomissements, fièvre...)
- ♥ Recherche biomédicale **indemnisée : RIPH** (=recherche impliquant la personne humaine) → ex : recherche dermatologique à l'hôpital de l'Archet

## 2. 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 sont **ouverts**, en **insu** ou en **double-insu** contre un **placebo**
- ♥ On évalue la **relation concentration/effet**
- ♥ On évalue aussi la balance **bénéfice/risque**

*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** (=recherche qui concerne l'avenir)
- ♥ **Multicentriques** (=recherche faite sur plusieurs continents, villes, centres médicaux)
- ♥ **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 de manière à pouvoir **extrapoler** les résultats dans le monde entier.

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...) ne 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 d'observation et de sécurité d'emploi**.

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

Ce sont des **essais de grandes cohortes de patients** (des millions 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 une extension pour les **nouvelles indications** :

- Les **IEC** (inhibiteurs d'enzymes de conversion) dans l'HTA (hypertension artérielle) qui sont devenus des traitements d'insuffisance cardiaque (a permis la diminution de mortalité de 30 % pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque).
- Le **baclofène** pour des **atteintes neuromusculaires** qui sont devenus des traitements des sevrages alcooliques.
- Le **viagra** a été développé 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). On récupère les plaintes des patients et des médecins afin d'émettre des **alertes** sur l'**utilisation** de certains médicaments.

### QCM DU PROF : IMPORTANT +++++++

QCM 1) Un médicament remboursé est passé obligatoirement par :

- A) La commission de transparence
- B) L'ANSM
- C) L'EMA
- D) La HAS
- E) Aucune des propositions est exacte

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 biologique
- E) Se retrouve dans le dossier clinique



### Réponse QCM 1 :

ABD (attention dans la ronéo c'est dit ACD c'est une errata le prof s'était trompé mais c'est bien l'ANSM → pas l'EMA car si le prof ne précise pas on parle du remboursement en France. Or le passage par l'EMA c'est pour l'Europe)

### Réponse QCM 2:

BCD (on n'oublie pas que les dossiers pharmacocinétique et pharmacodynamique font partis du dossier pharmacologique)

DU COUP PLACE À MES PREMIÈRES DÉDIIIIIIS, 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

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

Bisousssss

Ps : aimez la pharmaco parce que c'est la meilleure matière tout semestre confondu