

Université Mostefa Ben Boulaid, Batna 2
Faculté de médecine

Cours de Pharmacologie

Développement d'un médicament

Phases de développement

Pr. H. Gacem

Université Batna 2

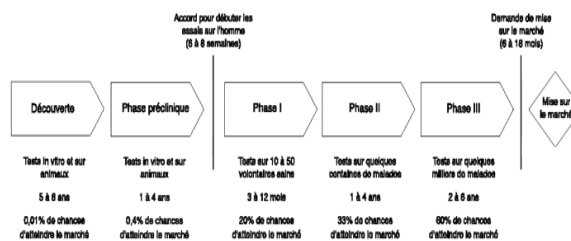
Pr. H. Gacem Université Batna 2

Vie et mort d'un médicament

Naissance d'un médicament

- Isolement d'une substance.
- Identification des effets pharmacodynamiques.
- Évaluation préclinique.
- Essais cliniques.
- Utilisation thérapeutique.

Essais cliniques : cinq étapes clés d'un parcours à risque



Pr. H. Gacem Université Batna 2

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Vie et mort d'un médicament

Phase préclinique de développement :

- Dossier analytique (physico-chimie, stabilité, ...).
- Dossier galénique (forme, composition, excipients, stabilisateurs, ...).
- Toxicologie (micro-organismes, cellules, animaux).
- Pharmacodynamie (expérimentation animale).
- Pharmacocinétique (animale, d'orientation).

Pr. H. Gacem

Université Batna 2

Évaluation du bénéfice-risque

Pr. H. Gacem

Université Batna 2

Vie et mort d'un médicament

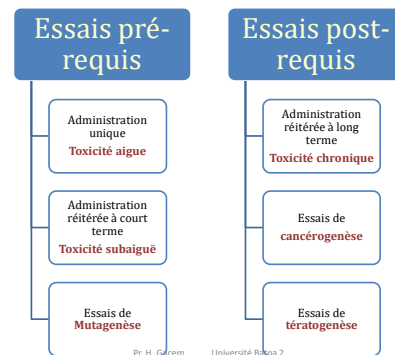
Phase préclinique de développement :

- Aiguë,
- Subaiguë,
- Chronique,
- Pouvoir mutagène,
- Pouvoir carcinogène,
- Effets sur la reproduction,
- Pharmacocinétique animale (élimination, accumulation, biotransformations, ...)

Pr. H. Gacem

Université Batna 2

La toxicologie expérimentale



Pr. H. Gacem

Université Batna 2

Intérêts de la toxicologie expérimentale

- L'innocuité du produit ou dose maximale tolérée.
- Les organes ou les tissus cibles à la toxicité.
- Les fonctions physiologiques altérées.
- Les risques génotoxiques et cancérogènes.
- Les risques de malformation congénitale ou autres toxicités sur la reproduction.

Pr. H. Gacem Université Batna 2

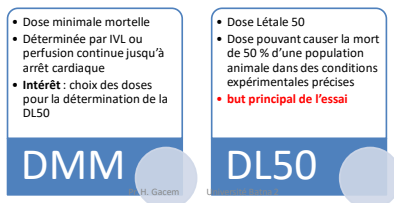
Essais pré-requis

I-Essai de toxicité par administration unique : ESSAI DE TOXICITE AIGUE

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Intérêt

- Evaluation qualitative et quantitative des phénomènes toxiques et leur évolution dans le temps suite à l'administration d'une dose unique.
- ❑ **qualitatif** : symptômes + temps d'apparition.
- ❑ **quantitatif** : détermination de la DMM et la DL50.



Pr. H. Gacem

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Exploitation des résultats

- ❖ Évaluation quantitative (dose létale).
- ❖ Nature des effets toxiques aigus.
- ❖ Organes cibles.
- ❖ Signes cliniques / surdosage aigu chez l'homme.
- ❖ Préparer les protocoles de toxicité par administration réitérée.
- ❖ Index thérapeutique.

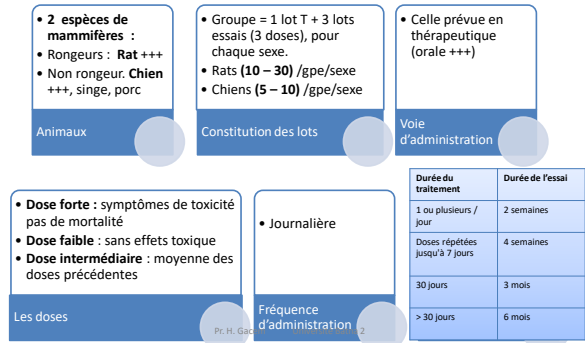
Pr. H. Gacem Université Batna 2

Essais pré-requis

II-Essai de toxicité par administration
réitérée à court terme :
ESSAI DE TOXICITE SUBAIGUE

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Protocol expérimental



Pr. H. Gacem

Protocol expérimental

- **Examens**
 - Comportement / croissance / alimentation.
 - Explorations fonctionnelles (ECG, rénale, hépatiques...).
 - Examens hématologiques et biochimiques.
 - Étude toxico cinétique
- **Autopsie :** Examens anatomopathologiques
 - ✓ Examens macroscopiques.
 - ✓ Examens histo-pathologiques.
- Réversibilité après sevrage.

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Essais pré-requis

III-Essais de mutagénèse

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Définition

- **Modification brusque, permanente et transmissible** du génotype par changement dans le nombre ou la qualité des gènes.
- Caractère : dominant ou **récessif** +++

Mutations géniques	Aberrations chromosomiques	Effets sur l'ADN
<ul style="list-style-type: none"> • Ponctuelle : addition ou perte de paires de bases • Substitution par paire erronée 	<ul style="list-style-type: none"> • Effet clastogène • Structure (déletion, translocation, inversion) • Changement du nombre de chromosomes 	<ul style="list-style-type: none"> • Défaut de réparation

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Intérêts

- **Révéler** les modifications occasionnées par une substance au matériel génétique, qui peuvent rendre la descendance différente de l'ascendance de façon permanente et héréditaire.

Exemple In vitro

Procarvates

Test d'AMES

Principe : Détection de mutation reverse
gène muté en type sauvage

Test de référence

Salmonella typhimurium

Souche mutée « His - » \Rightarrow milieu riche en histidine

Agent mutagène

Souche sauvage « His+ » \Rightarrow croître en l'absence d'his

Pr. H. Gacem Université Batna 2

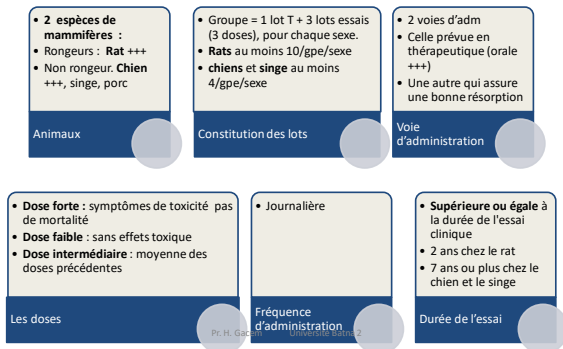
Essais post-requis

I-Essai de toxicité par administration
réitérée à long terme :

ESSAI DE TOXICITE CHRONIQUE

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Protocol expérimental



Exploitations des résultats

Les objectifs

- Définir la nature de la toxicité.
- Déterminer la dose sans effet observé.

Si la toxicité n'est pas trop grave et la dose sans effets observés était définie

Une dose journalière peut être extrapolée à partir des données animales

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Essais post-requis

II-Essai de cancérogénicité

Objectifs

Dépister les agents capables :

- d'induire des tumeurs non spontanées par rapport aux témoins.
- d'augmenter l'incidence des tumeurs spontanées.
- de raccourcir le temps de latence des tumeurs spontanées.

Principe

- Administrer de façon prolongée **≠ doses** d'1 mdt à 1 **nbre Important d'animaux** dès le **sevrage** et pendant **la majeure partie de leur vie**.
- Effectuer des **examens macroscopiques et microscopiques** des tissus des animaux morts ou sacrifiés.
- But : la **recherche de tumeurs** /comparaison à 1 Témoin.

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Essais post-requis

III-Essai de toxicité sur la reproduction

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Historique

- Depuis le drame de **Thalidomide** (1962/1963), les essais sur la reproduction sont inclus dans le protocole d'évaluation expérimentale toxicologique de toutes les substances médicamenteuses.
- Obligation de 2 espèces animales.



Pr. H.

But

Le but est de mettre en évidence tout effet :

- Sur le comportement d'accouplement.
- Le maintien ou la perte du fœtus.
- Apparition d'anomalies fœtales.
- Atteinte plus tardive de la descendance.

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Protocole expérimentale

Trois niveaux d'investigation = Trois segments

- **Segment I** : étude sur la fertilité.
- **Segment II** : étude d'embryotoxicité et de fœtotoxicité.
- **Segment III** : étude de péri et post natalité.

Le produit à tester ne doit pas présenter une reprotoxicité

Pr. H. Gacem

Université Batna 2

Pr. H. Gacem

Université Batna 2

LES ESSAIS CLINIQUES

Quelques Notions Nécessaires

- Essai en: ouvert, contrôlé, bras parallèles, cross-over,
- Aveugle (insu): simple, double,
- Promoteur,
- Agence du médicament
- Investigateur,
- CPP.

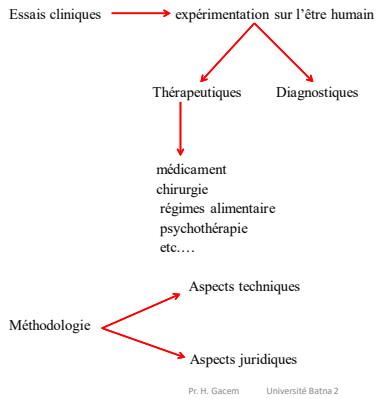
Pr. H. Gacem

Université Batna 2

Pr. H. Gacem

Université Batna 2

Quoi?



Vie et mort d'un médicament

Phase clinique de développement : Essais cliniques

- Divisés en 4 Phases,
- Phase 1: sujets sains, sauf exception (cancérologie)
- Phase 2, 3, 4: sujets malades
- AMM après la Phase III
- Phase d'utilisation = Phase IV

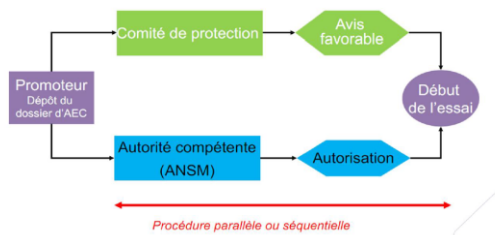
Pr. H. Gacem Université Batna 2

Quand?

- Après essais précliniques
- Phases: 1, 2, 3 avant commercialisation
- Phase 4: après commercialisation

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Pr. H. Gacem Université Batna 2



Pr. H. Gacem Université Batna 2

Ou?

Pr. H. Gacem Université Batna 2

- Les essais sont réalisés en milieu hospitalier

Comment?

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Phase I: tolérance

- Phases: 1, 2 : non comparatifs
- Phase 3: comparatif
- Première utilisation chez l'homme,
- Sur volontaire sain,
- Sur petit nombre d'individus,
- Vérification de l'absence de toxicité,
- Détermination de la DMT,
- Pharmacocinétique chez l'homme (effets).
- Essai non comparatif en ouvert

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Phase II: dose-effet

- Essai en ouvert
- Première utilisation chez les patients,
- Nombre restreint de patients,
- Détermination des conditions optimales d'emploi (posologie),
- Poursuite de l'observation de la tolérance.
- Définir les EII et si sont dose dépendants
- Durée: ~ 3mois, il faut < 2 ans

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Phase III: démonstration de l'efficacité

- Essai contrôlé comparatif,
- par rapport à thérapeutique de référence ou placebo,
- poursuite de l'étude de la tolérance,
- Randomisation,
- Aveugle = insu,
- Souvent multicentriques

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Phase III: démonstration de l'efficacité

- Mettre en évidence une:
 - supériorité
 - équivalence
 - non infériorité
- Comparaison:
 - bras parallèles
 - Cross-over
- Stade de la demande d'AMM
- RCP

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Phase IV: devenir du médicament après commercialisation

- Après AMM,
- Mise sur le marché,
- Surveillance de la tolérance: pharmacovigilance,
- Études complémentaires : populations spécifiques,
- Interactions, approfondissements des connaissances,

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Phase IV: devenir du médicament après commercialisation

À tout moment,
En cas de nécessité,

- Possibilité :
 - de modification d'utilisation,
 - de retrait du marché,...

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Phase IV: devenir du médicament après commercialisation

- Evaluation du rapport cout / efficacité,
- Evaluation du bénéfice thérapeutique,
- Evaluation du bon usage du médicament,
- Recherche de nouvelles indications.

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Constitution des groupes

• La constitution des groupes ne doit dépendre :

- ni du patient
- ni de la maladie
- ni du médecin
- ni du médicament

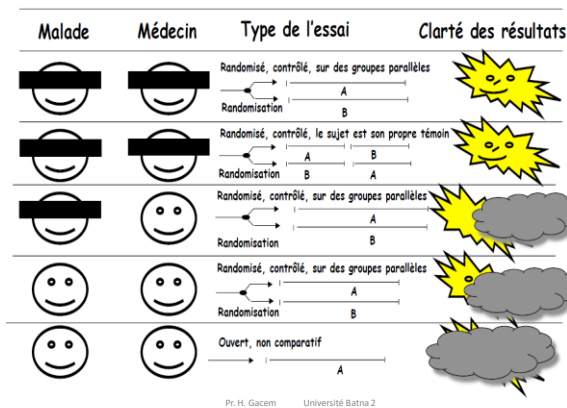
Pr. H. Gacem Université Batna 2

Constitution des groupes

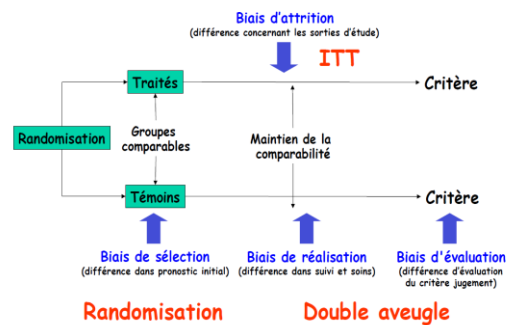
• **Méthode = Randomisation**

- Tirage au sort (mais pas avec une pièce...)
- Seule méthode à même d'assurer la comparabilité initiale...
- Techniques particulières pour s'assurer de la pertinence et de l'équilibre des groupes et des centres (stratification, bloc...).

Pr. H. Gacem Université Batna 2



Essai contrôlé randomisé en double aveugle



Analyse des résultats d'un essai

• Analyse en ITT versus per protocole :

- Intention de traiter = Prise en compte de tous les patients randomisés :
 - Patients dont le traitement n'était pas bien suivi, Patients inclus à tort, Patients ayant arrêté prématurément l'essai
 - Défavorise nouveau traitement mais conservation comparabilité des groupes
- Per protocole = ne porte que sur les patients traités comme prévu
 - Risque de biais +++
 - Analyse qui peut avoir son importance (études de non-infériorité...)

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Essais cliniques : aspects éthiques

- Déclarations de l'Association Médicale Mondiale,
- Déclaration de Nuremberg,
- Déclaration d'Helsinki,
- Déclaration de Tokyo,
 - Respect de la personne,
 - Ethique de la recherche,
 - Adéquation des moyens,

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Essais cliniques : aspects éthiques

Le droit des personnes :

- Information complète et honnête,
- Consentement,
- Risques raisonnables, contraintes évaluées,
- Indemnisation,
- Assurance obligatoire.

Pr. H. Gacem Université Batna 2

Pourquoi?

Pr. H. Gacem Université Batna 2

- Seul moyen d'obtenir des preuves fiables de l'efficacité d'un traitement.
- Preuve qu'un traitement permet d'atteindre l'objectif thérapeutique pour lequel il est prescrit.
- Limites du raisonnement physiopathologique :
 - L'extrapolation d'un bénéfice clinique à partir des mécanismes d'action des traitements a été pris à défaut à de très nombreuses reprises

Pr. H. Gacem Université Batna 2

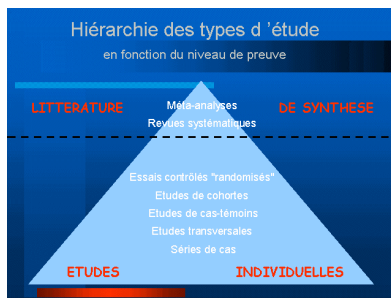
Justification des essais cliniques

- L'évaluation thérapeutique a pour objectif d'apporter la preuve scientifique de l'efficacité clinique des traitements.
- But : adapter les traitements
 - sur la base de faits avérés.
 - et non pas sur des raisonnements théoriques basés sur leur mécanisme d'action.
- Confrontation à la réalité des hypothèses thérapeutiques

Pr. H. Gacem Université Batna 2

EBM

Evidence Based Medicine



Pr. H. Gacem Université Batna 2