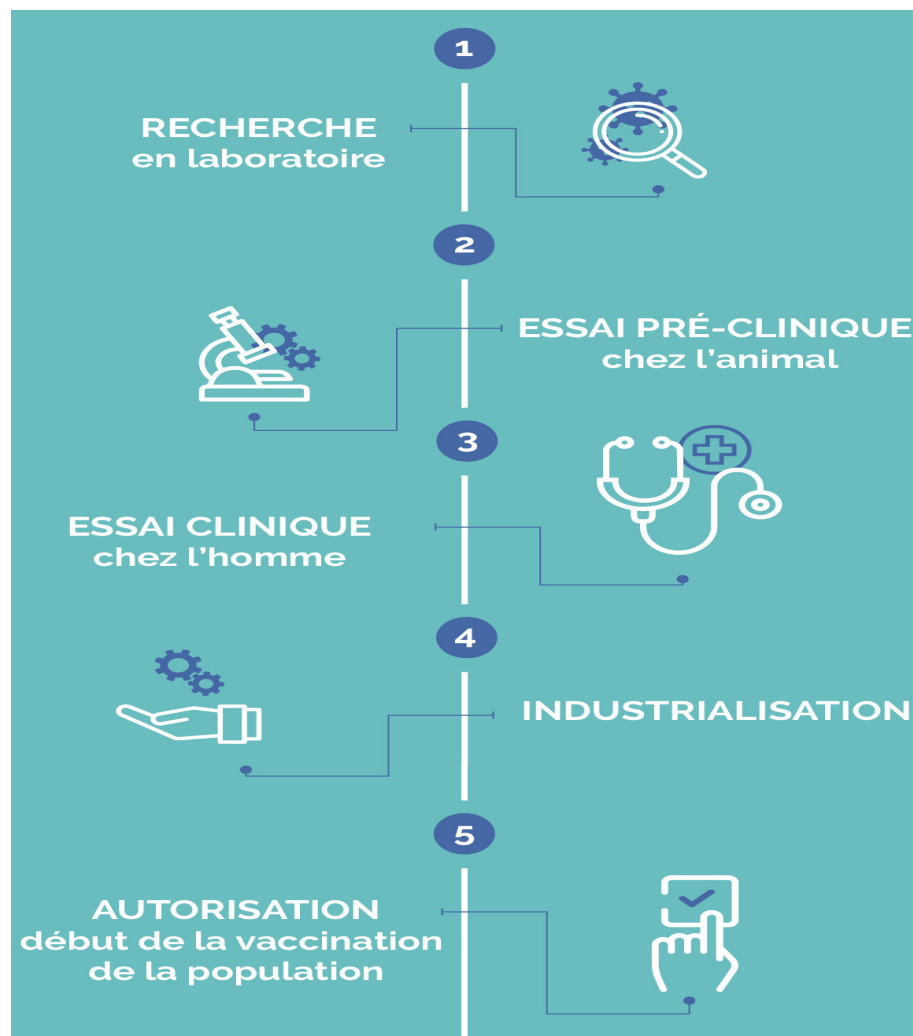


Développement des médicaments

Dr Bouaoua F/Z

Développement des médicaments

- Ensemble de processus nécessaire à la mise au point d'un médicament présentant les garanties de:
 - qualité,
 - sécurité et
 - Efficacité nécessaires

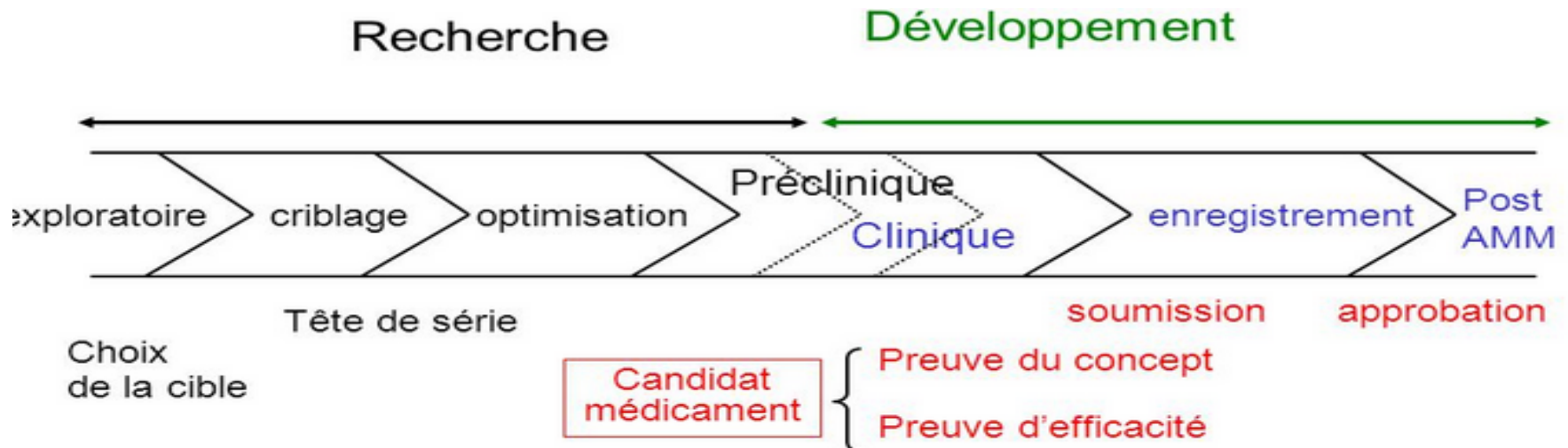


Objectifs

- Détermination du potentiel thérapeutique de la molécule (recherche d'une activité pharmacologique)
- Détermination de son potentiel toxique
- Détermination de la première dose à tester chez l'homme
- Détermination de la voie d'administration

Développement préclinique des médicaments

- Ensemble des étapes de développement réalisées avant la première administration chez l'homme
- Il passe par 4 étapes:
- Screening pharmacologique, Pharmacologie préclinique
- Toxicologie préclinique, Pharmacologie de sécurité



Screening pharmacologique

- C'est un criblage des molécules par des tests codifiés pour découvrir d'éventuelles propriétés pharmacologiques
- Il existe deux types
- Le screening général et orienté
- Le screening général : C'est une présélection systématique des molécules sur plusieurs tests physiologiques appartenant à plusieurs systèmes (cardio-vasculaire, digestif, respiratoire, reproducteur, etc.)

Le screening orienté

- C'est une recherche d'une ou plusieurs activités, définies dans un ou plusieurs domaines, à l'aide d'un ou de plusieurs tests physiologiques (Exp: recherche de l'activité anti-inflammatoire d'un dérivé stéroïdien).
- Il permet :
- l'évaluation de l'activité de molécules préparées dans un but précis,
- l'établissement de la relation structure chimique/activité pharmacologique.

Robotisation du screening

- **Modélisation moléculaire:** c'est la simulation des systèmes chimiques ou biologiques donc c'est la conception de molécules biologiquement actives assistée par ordinateur après identifier une cible (récepteur, protéine, enzyme) impliquée dans un processus pathologique
- La modélisation informatique nous permettra d'établir la structure chimique d'une molécule susceptible d'interagir avec cette cible
- Après synthèse chimique de la molécule, L'activité pharmacologique sera confirmée.
- Cette démarche vise à la conception d'un Pharmacophore

Pharmacologie préclinique

C'est une étude approfondie pharmacocinétiques

- Mettre au point des méthodes de dosage qui seront utilisées chez l'homme.
- Prévoir la pharmacocinétique chez l'homme.
- Tenter une corrélation entre taux sanguins et activité pharmacodynamique.

des propriétés pharmacodynamiques

- Etude de la relation dose-effet.
- Caractérisation des cibles.
- Détermination des mécanismes d'action.
- Etude de l'interaction ligand-récepteur

Le modèle en pharmacologie expérimentale

- Système qui vise à reproduire un effet pharmacologique en dehors du sujet original, il utilise soit: un animal entier normal ou pathologique, un organe isolé ou une culture cellulaire

Psychotropes	Rat, souris, chat, chien, singe
Anesthésiques locaux	Lapin
Analgésiques	Souris, rat, lapin, homme
Antipyrétiques	Lapin, chèvre, homme, limule
Cardio-vasculaire	Chat, chien, cobaye, rat
Appareil respiratoire	Rat
Appareil digestif	Porc, rat, chien, cobaye
Anticancéreux	Rat, souris, chien

La réponses biologique en pharmacologie expérimentale

Réponse qualitative

- Effet du tout ou rien
- Exemple :
- Souris présentant ou non des convulsions après injection d'une substance pro convulsivante.

Réponse quantitative

- réponse mesurable, durée, intensité.
- Continue : graduelle (HTA chez le chien)
- Discontinue : intermittente (toux chez le chat)

Evaluation quantitative de l'activité pharmacodynamique

la dose efficace 50: DE50 : « Dose qui inhibe l'apparition de 50% du symptôme de la pathologie expérimentale induite chez les animaux de laboratoire ».

Détermination:

- 1-Administration de la substance médicamenteuse à l'animal.
- 2-Induction de la pathologie.
- 3-Mesure du symptôme caractéristique de la pathologie induite.
- 4-Mesure du % d'inhibition du symptôme par rapport à un lot témoin.

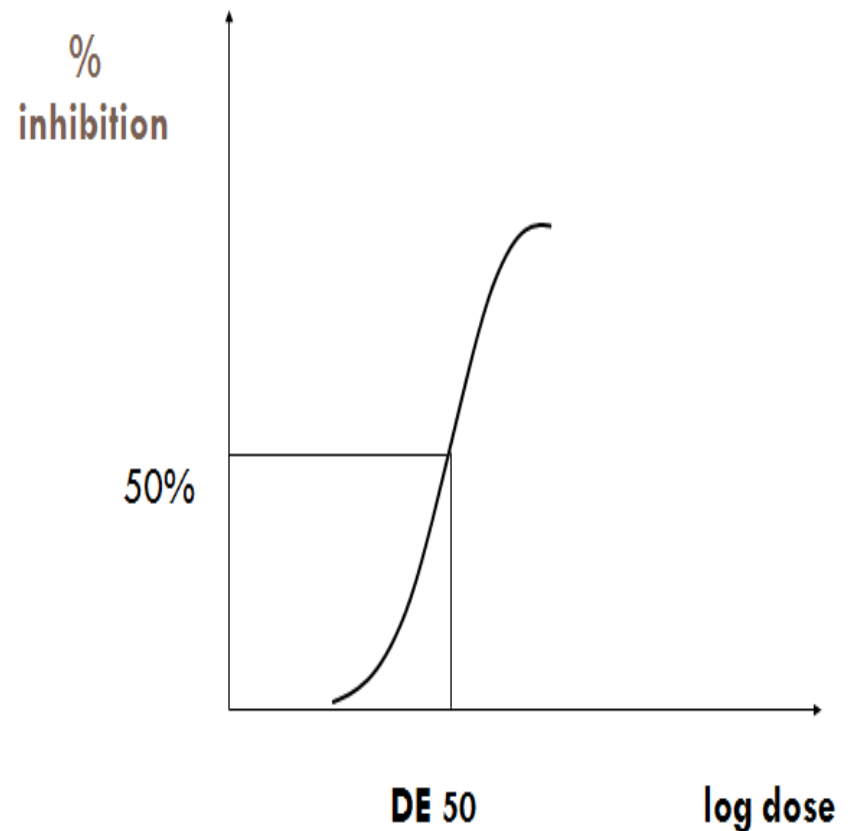
Evaluation quantitative de l'activité pharmacodynamique

Le pourcentage d'inhibition

- $\% \text{ d'inhibition} = \frac{S_{\text{témoin}} - S_{\text{essai}}}{S_{\text{témoin}}}$

$S_{\text{témoin}}$: intensité moyenne du symptôme dans le lot essai

$S_{\text{témoin}}$: intensité moyenne du symptôme dans le lot témoin



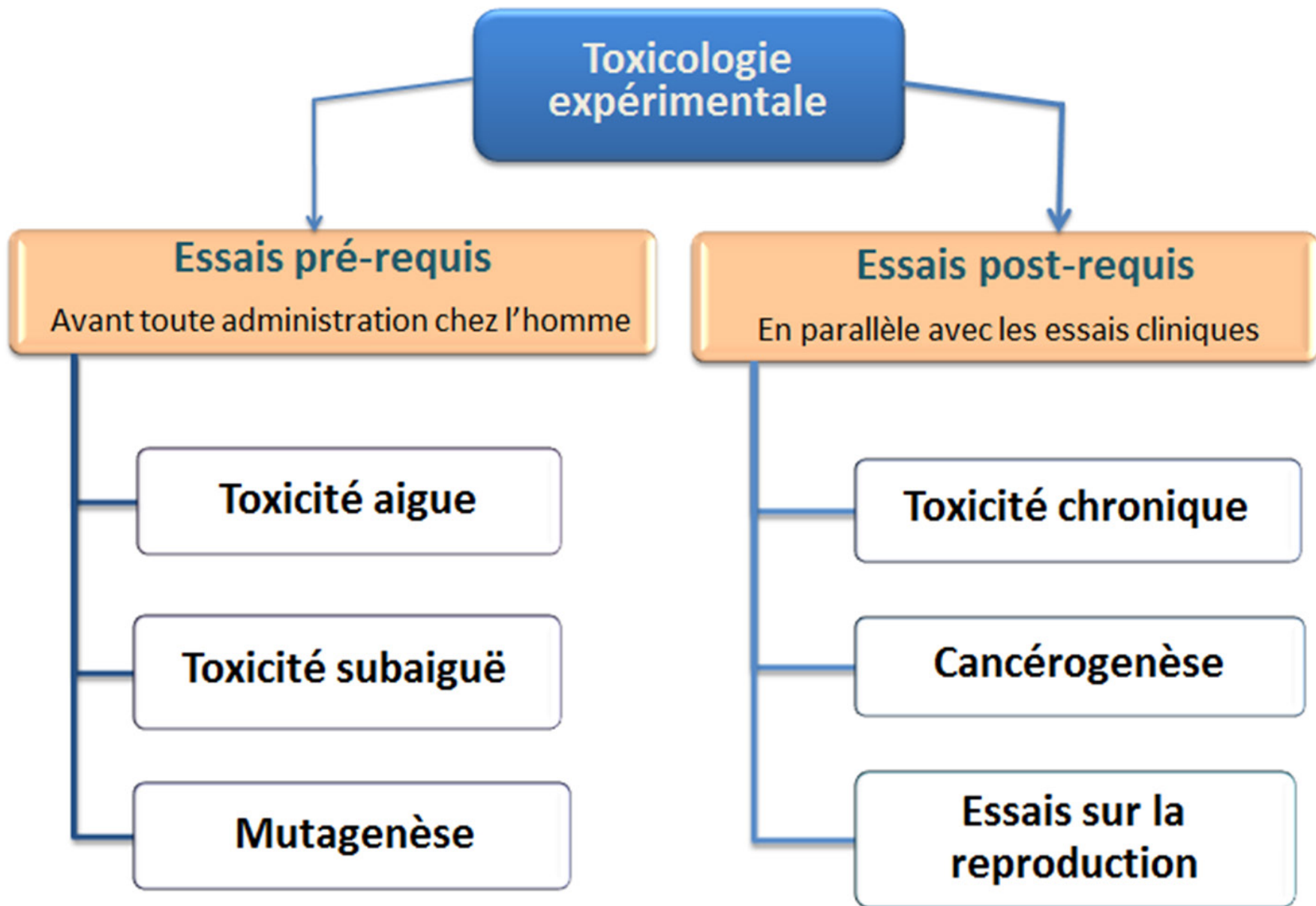
Développement toxicologie

Essais prérequis

Essais post-requis

Développement toxicologique

- Ensemble d'essais qui permettent d'évaluer expérimentalement sur l'animal, **la sécurité** d'un nouveau médicament et d'apprécier les risques qu'il présente pour l'homme. Il permet d'évaluer:
 - la dose maximale tolérée
 - les tissus /organes atteints
 - les fonctions physiologiques altérées
 - les risques génotoxiques et cancérrogènes
 - les risques de malformation congénitale



La toxicité aiguë

- Elle permet l'évaluation qualitative et quantitative des effets toxiques et leur évolution dans le temps causés par une dose massive et unique d'un médicament
- On détermine la dose minimale mortelle DMM
- et la dose létale 50 (DL50)
- La DMM : Dose minimale de la substance capable de tuer un animal par administration intraveineuse lente ou perfusion continue.**

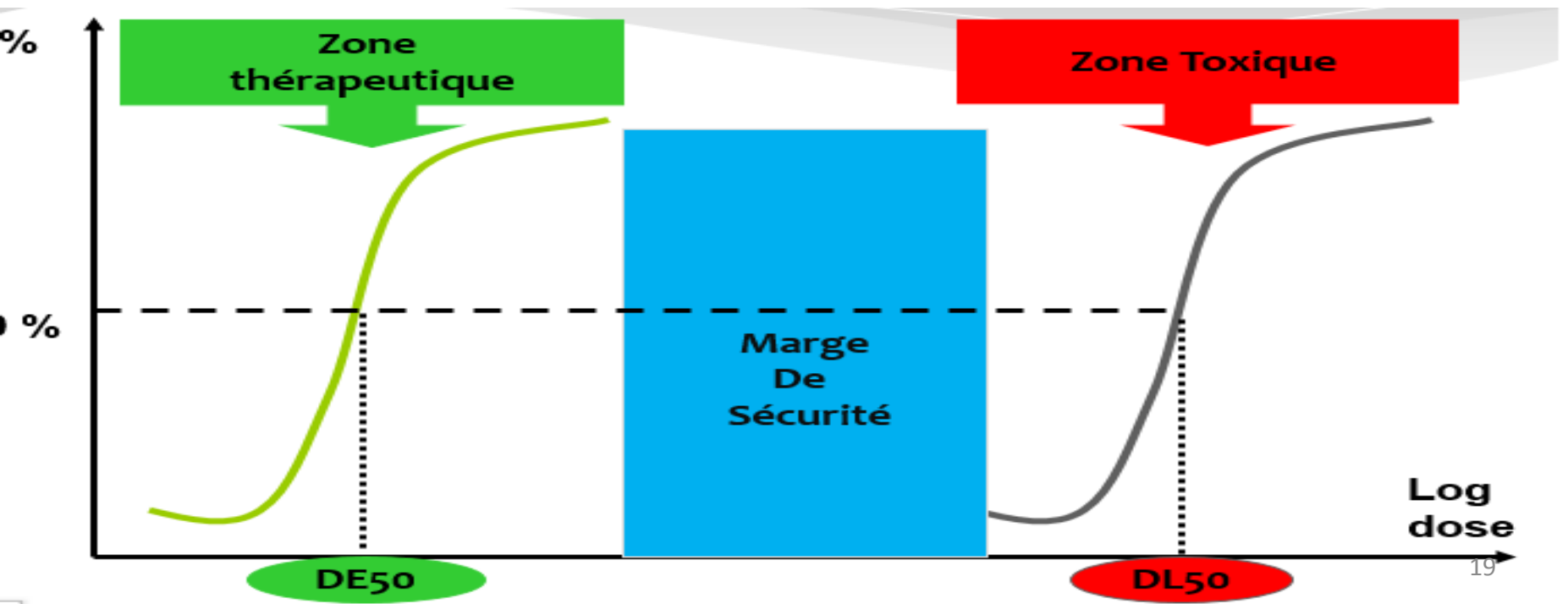
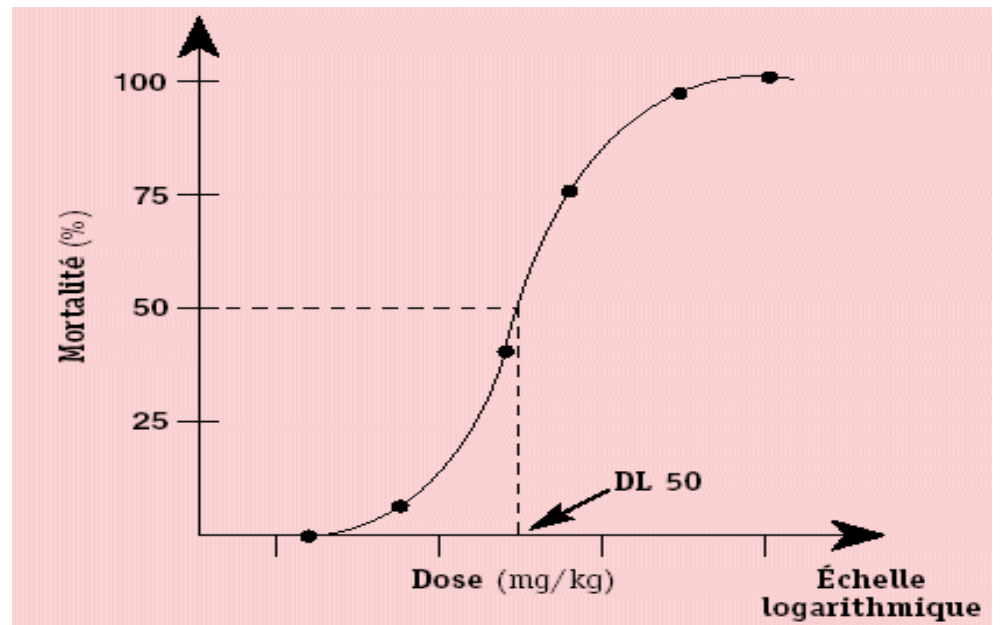
Dose létale 50 « DL50 »

- Dose capable de tuer la moitié des animaux mis en expérience dans une même espèce animale et soumis aux mêmes conditions expérimentales
- Elle varie selon l'espèce et la voie d'administration, Elle est exprimée en fonction du poids corporel



Calcul de la DL50

- Méthode Mathématique et Graphique qui permet de:
- évaluer quantitativement la dose létale
- Déterminer la nature des effets toxiques aigus
- Prévoir les signes de surdosage
- Choisir les doses utilisées pour la toxicité subaiguë
- Déterminer l'index thérapeutique:
- $IT = DL50 / DE50$ (faible, moyen, large)



	Toxicité aiguë	Toxicité subaiguë
Dose	massive	Faible (active), Intermédiaire, Elevée (toxique non mortelle)
Espèce animale	souris / rat	Rat et (chien ou singe)
Sexe	mâle – femelle	mâle – femelle
Nombre d'administration	unique	Répétés chaque jour
Voie d'administration	2 (celle de l'homme, IP, IV)	orale
Durée	14 jours	3 mois chez le rat et 6 mois à 2 ans chez le chien
Nombre d'animaux / lot	10 à 20 (7 lots)	10-30 (rats), 5-10 (chiens)
Symptômes	Autopsie +++ (morts et survivants)	
Examens	Examen macroscopique des viscères Examen histopathologie	Biologique, clinique, fonctionnelle, anatomopathologique, croissance

Toxicité subaiguë

- Evaluation des effets toxiques après administration répétée (réitérée) du médicament durant une courte période (court terme: 2semaines-6mois)
- L'administration est journalière avec un contrôle régulier de consommation d'eau et de nourriture,
- Ces études permettent de connaître :
 - Les effets toxiques après expositions répétées
 - Les organes cibles
 - Les effets réversibles ou irréversibles
 - Les phénomènes cumulatifs et effets retards
 - La dose sans effets observés



Évaluation des résultats

- La détermination de la **Dose sans effet observé** ou **NOEL** « No Observed Effect Level »
- C'est la dose la plus élevée pour laquelle aucun effet toxique significatif clinique biologique ou anatomopathologique n'est révélé par rapport aux lots témoins, elle permet de connaître:
- La nature et le site des effets toxiques (organes cibles)
- Si les effets toxiques sont importants le médicament sera éliminé

Essais de mutagenèse

- C'est l'étude du pouvoir mutagène (modification brusque, permanente et transmissible du génotype par changement dans le nombre ou la qualité des gènes)
- 95 % des cancers / d'origine mutagène donc elle permet un screening rapide
- Sur les cellules somatiques ou germinales
- Mutation génique,
- aberration chromosomique,
- effet sur l'ADN

Types des essais de mutagenèse

- **In vitro**: bactéries, levures, cellules de mammifères
- **In vivo**: insectes , souris
- **Test d'AMES**
- Test en métaphase sur chromosome humain
- Test du micronucleus sur érythrocytes

His⁻

généotoxique



His⁺

Auxotrophes

(pas de développement
en l'absence d'histidine)

Prototrophes



+ microsomes hépatiques + phénobarbital



Pouvoir mutagène du métabolite

Mise en culture



**Division stoppée
en métaphase**

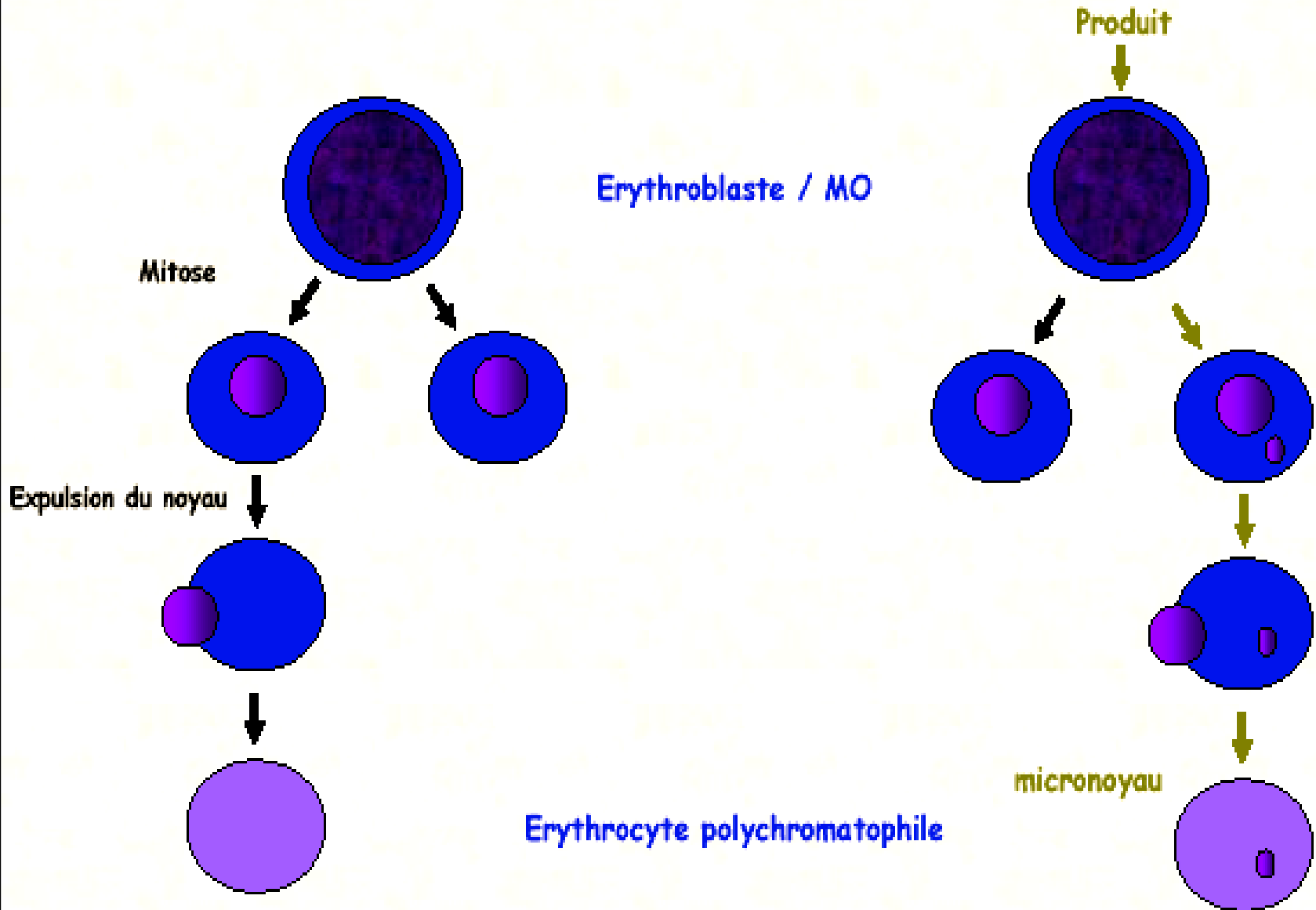


Colchicine

Caryotype

Cellules : le + svt, érythrocytes polychromatophiles de moelle osseuse de rongeurs

Erythroblaste / MO



Résultats
Pré - requis

Toxicité +++

Molécule
abandonnée

Faible
Acceptable

Post- requis
Essais cliniques

Essais post-requis

- **1) Essais de toxicité chronique:** Evaluation des effets toxiques d'une administration répétée durant une longue période
- **2) Essais de cancérogénèse:** Tout processus qui conduit à l'apparition d'une tumeur cancéreuse, ce test sera appliqué pour les médicaments à risque
- **3) Essais sur la reproduction :**
 - Segment I: étude sur la fertilité.
 - Segment II : étude d'embryotoxicité et de foetotoxicité.
 - Segment III : étude de péri et post natalité

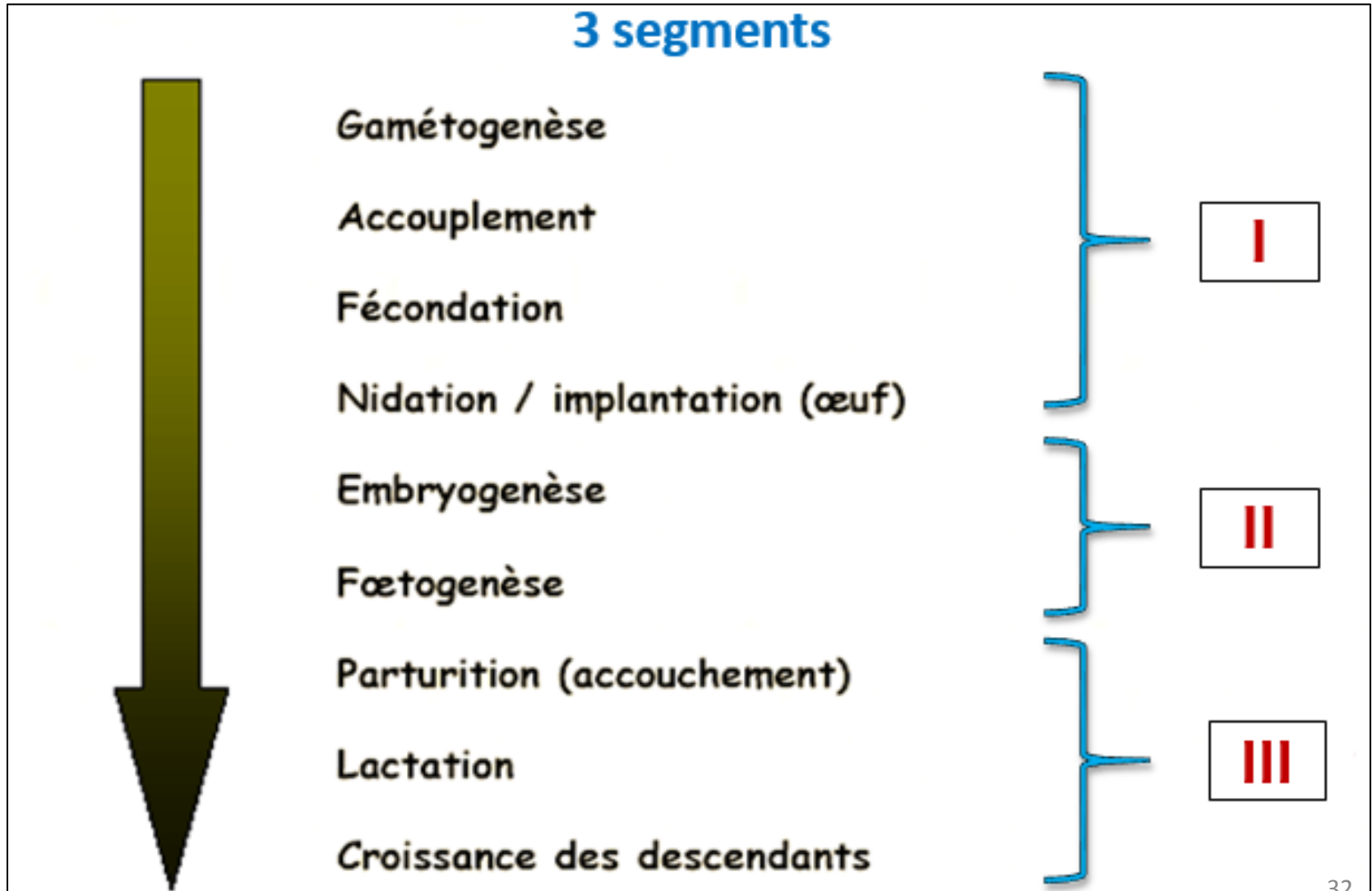
Essais de toxicité chronique

- Se fait sur rat (2ans) chien singe (7ans) sur un nombre égale de male et femelle
- Les doses dépendent des essais de toxicité subaigue
- **Intérêt :**
- Affiner ou compléter les informations sur la toxicité du produit.
- Déterminer les organes cibles (altérations fonctionnelles et anatomopathologiques).
- Mise en évidence d'effets réversibles et non réversibles.
- Existence ou non d'effets cumulatifs ou retard.
- Enrichir les connaissances cliniques.

Essai de cancérogenèse

- Se fait sur : Souris / hamster (24 mois) rat (30 mois) dès le sevrage avec un nombre de 50 / lot / sexe
- **Doses** : 3doses: forte, faible et intermédiaire
- **Voie** : celle de l'exposition chez l'homme
- Evaluation par des examens biologiques et anatomopathologiques et les Résultats:
- **Effet du tout ou rien**: effet cancérigène + ou -
- Se fait sur les molécules présentant une analogie structurale avec des agents cancérigènes, destinés à un traitement chronique, suspectes lors des premiers essais toxiques, Substance à risque mutagène

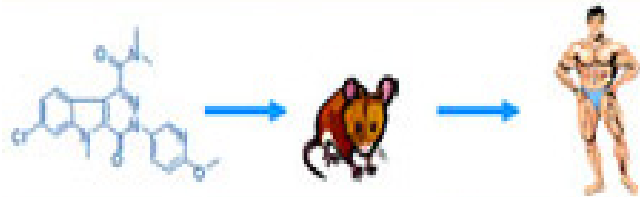
Essais sur la reproduction



	Segment I	Segment II	Segment III
Espèce	Souris, rat, singe	Souris, rat	Souris, rat
Sexe	males et femelles	femelles	Femelles gestantes matures
Protocole et Durée de traitement	Croisement d'animaux traités avec ceux non traités ♂ 4 à 10 semaines avant accouplement ♀ 2 semaines avant accouplement Pendant la gamétogenèse	Traiter des ♀ gestantes pendant la période d'organogenèse, 2 jours avant mise bas: ♀ sacrifiées, utérus prélevés	Traiter des ♀ gestantes de la fin de la gestation à la fin de la lactation.
Examens	Observation de la gravidité, observation des Nouveaux nés à la recherches de malformations	Site implantation Poids et sexe des fœtus - Nombre de morts et de vivants - Examens morphologique et histopathologique	Développement final du fœtus La mise bas La lactation

Pharmacologie de sécurité

- La pharmacologie de sécurité étudie, chez l'animal, les effets pharmacodynamiques secondaires a priori non voulus que peut avoir une substance médicamenteuse sur les fonctions physiologiques en relation avec l'exposition obtenue aux doses thérapeutiques et au-delà.
- **Systeme nerveux central**
- **Systeme cardiovasculaire**
- **Systeme respiratoire**



Essais cliniques

- On entend **par essai clinique** toute investigation menée sur des sujets humains en vue de découvrir des effets cliniques et pharmacologiques d'un produit pharmaceutique,
- d'identifier toutes réactions indésirables afin d'évaluer l'efficacité et la sécurité
- Il nécessite des promoteurs, et/ou des organismes de recherche et des investigateurs.

PROMOTEUR

Toute personne ou organisation qui assume la responsabilité du lancement, gestion et financement d'un essai clinique.

CRO : contract research organization

Toute société de prestation de service dans le domaine des essais cliniques agréée par le Ministère de la santé. Cette société est assimilée à un promoteur.

INVESTIGATEUR

Tout praticien généraliste ou spécialiste qui dirige et surveille la réalisation de l'essai clinique

LE SUJET DE RECHERCHE

Objectifs

- Confirmer l'efficacité et la sécurité des médicaments
- Établir le dossier permettant d'en valider l'utilisation auprès d'instances nationales ou internationales.
- Ils doivent répondre à 2 questions majeures:
 - Le traitement apporte t-il un bénéfice établi avec fiabilité ?
 - Le bénéfice est-il cliniquement pertinent de façon à pouvoir l'utiliser en pratique ?

Phases des essais cliniques (6-10 ans)

Phase I: Elle a lieu après la phase préclinique.

Les sujets sont le plus souvent des volontaires **sains**

Il s'agit d'évaluer :

- la **tolérance (dose maximale tolérée)** et la **sécurité**
- Pharmacodynamie: effets attendus sur organisme et les fonctions vitales avec un dépistage des réactions d'intolérance clinique/biologique
- Pharmacocinétique: mise au point de la forme galénique et prévision du mode d'administration, étudier la **cinétique** et le **métabolisme** chez l'homme
- Corrélations entre la dose et les concentrations sanguines
- Les groupes étudiés sont le plus souvent de petite taille (**20 à 80** participants).
- Administration unique
- Rq: les anticancéreux ne font pas l'objet d'une phase I et entrent directement en phase II.

Phase II: étude pilote

Consiste à :

- Déterminer la dose optimale du produit en terme d'efficacité et de tolérance
- La phase IIa estime l'efficacité de la molécule sur un nombre limité (de 100 à 200) de malades,
- la phase IIb détermine la dose thérapeutique de la molécule sur une plus grande échelle (de 100 à plus de 300 malades).
- Groupe: malades (souvent < 500)
- Déterminer les interactions médicamenteuses et les éventuels effets indésirables

Phase II: étude pilote

Consiste à (suite) :

- Administration unique ou répété
- Poursuivre les études pharmacocinétiques
- Détecter les effets indésirables à court terme
- **Objectif:** Permettre le passage à la Phase III avec optimisation des chances de prouver le bénéfice espéré et d'évaluer le rapport bénéfice-risque

Phase III : étude pivot

L'étude comparative d'efficacité.

- Elle compare le traitement soit à un placebo, soit à un traitement de référence.
- Les groupes sont de taille importante, souvent plusieurs milliers de participants.
- Évaluation du rapport bénéfice/risque
- **Objectifs** : Procéder à une évaluation à moyen terme:
 - De sa pharmacodynamie en situation thérapeutique, ajuster les doses et confirmer sa sécurité d'emploi
- Les interaction avec les autres médicaments
- Durée du traitement nécessaire pour un effet donné
- Conditions optimales de prise
- Modalités d'arrêt du traitement

Phase IV : pharmacovigilance (10ans et >)

- Phase de post-marketing : c'est le suivi à long terme d'un traitement alors que le traitement est autorisé sur le marché.
- Elle doit permettre de dépister des effets secondaires rares ou des complications tardives,
- Cette phase est à la charge des laboratoires

Lieu

- Centre de recherche :
- Un centre hospitalo-universitaire avec une équipe de médecins, pharmaciens, techniciens d'essais cliniques, infirmiers, laborantins, etc.
- Sociétés de prestation de service agréées par le ministère de la santé
- Multi centrique

Déroulement

- Le promoteur doit déclarer son intention de réaliser l'essai clinique au Ministère de la santé
- Soumettre le projet au comité d'éthique composé de
- 5 médecins dont un généraliste ;
 - un pharmacien ;
 - un technicien supérieur de la santé ;
 - un juriste ;
 - un représentant des associations de malades.
- Le comité est supervisés par l'unité de contrôle des essais cliniques

Méthodologie

- L'étude randomisée
- Ouverte pour la phase I
- Simple aveugle pour la phase II avec un placebo et un médicament de référence
- Double insu pour la phase III

Nature de l'essai

- Essai croisé
- Essai en parallèle

Remarque:

Méthode du simple aveugle permet l'élimination des réponses orientées du malade et l'interprétation subjective du médecin.

Méthode du double aveugle permet l'élimination de l'interprétation subjective

Effet placebo

- Un **placebo** est un traitement dont l'efficacité pharmacologique propre est nulle mais agissant, lorsque le sujet pense recevoir un traitement actif, par un mécanisme psychologique et/ou physiologique.
- Le médicament placebo ne contient que des composés chimiques neutres ou n'interférant *a priori* pas avec l'évolution de la maladie.
- effet placebo est défini comme l'écart positif constaté entre le résultat thérapeutique observé lors de l'administration d'un médicament et l'effet thérapeutique prévisible.

l'écart positif : bénéfique, se traduit par des modifications objectives ou subjectives de l'état du sujet auquel on a administré

Les placebo-sensibles

Les placebo-résistants

Résultat

- Traitement statistique : différence significative
- Le rapport est transmis au MSRH pour donner son avis favorable ou défavorable (comité d'éthique, système d'assurance qualité)

Il faut suivre la protocole de travail pour

- éviter des biais d'interprétation (cause d'erreur d'une analyse statistique liée à la méthode de l'expérimentation)
- démontrer l'intérêt thérapeutique du médicament et à en évaluer son rapport bénéfice/risque