

DEVELOPPEMENT PRE-CLINIQUE

ETUDES DE PHARMACOLOGIE (PHARMACODYNAMIE)

Etudes des propriétés thérapeutiques du principe actif et de son mécanisme d'action.

PHARMACOLOGIE SPECIFIQUE

Evaluation des propriétés du produit par rapport aux indications proposées.

Etude du produit sur le système ou l'organe où il produit son activité thérapeutique.

exemple : antihypertenseur : évaluation sur la pression artérielle et sur tout le système cardio-vasculaire.

Mise en évidence du mécanisme d'action (sur les tissus, les cellules, les récepteurs, les systèmes enzymatiques).

PHARMACOLOGIE GENERALE (ICH S7A)

Etude du produit sur les autres systèmes ou organes autres que ceux étudiés dans la pharmacologie spécifique :

SNC (ICH 271), Cardiovasculaire (ICH 272), Respiratoire (ICH 273), Gastro-intestinal (Non ICH)

INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES

Evaluer l'administration de plusieurs médicaments et étudier leurs interactions :

Potentialisation (augmentation de l'activité)

Antagonisme (diminution de l'activité)

N.B. Ces interactions seront vérifiées en clinique et surveillées en pharmacovigilance.

ETUDES DE TOXICOLOGIE

Etudier les effets indésirables du produit chez l'animal.

TOCICITE

Aiguë (ICH S4) : administration unique chez plusieurs groupes d'animaux
En général deux espèces rongeurs (exemple Rat Sprague Dawley et souris CD1) /
2 voies d'administration (prévue chez l'homme *ex orale* ; + IV)
Plusieurs groupes avec chacun une dose ; lot contrôle avec véhicule seul.

Objectifs de l'étude :

Déterminer les doses qui seront administrées aux animaux lors de l'étude de la toxicité après administration répétée.

Fournir les indications sur les effets observés lors d'un surdosage aigu chez l'homme

Déterminer la dose maximale non létale (DMNL) et DMT (dose maximale tolérée).

Déterminer la Dose minimale létale (DL50 , doses létales 50)

Toxicité par administration répétée

Objectifs :

Déterminer la dose maximale tolérable chez l'animal (DMT). On définit la DMT comme la dose qui ne réduit pas de 10 % le gain de poids de l'animal au cours de l'étude.

Identifier les organes cibles (par examen anatomopathologistes).

Savoir si les effets sont réversibles ou non.

Déterminer la dose sans effets secondaires (NOAEL : No observed Adverse Effect Level)

Déterminer s'il existe ou non une dose réponse.

Sub-chronique (ICH S4A) : administration répétée (ou répétée) tous les jours pendant 3 mois

En général deux espèces mammifères 1 rongeur (rat) et 1 non rongeur (chien) / 2 voies d'administration dont une équivalente à celle utilisée chez l'homme.

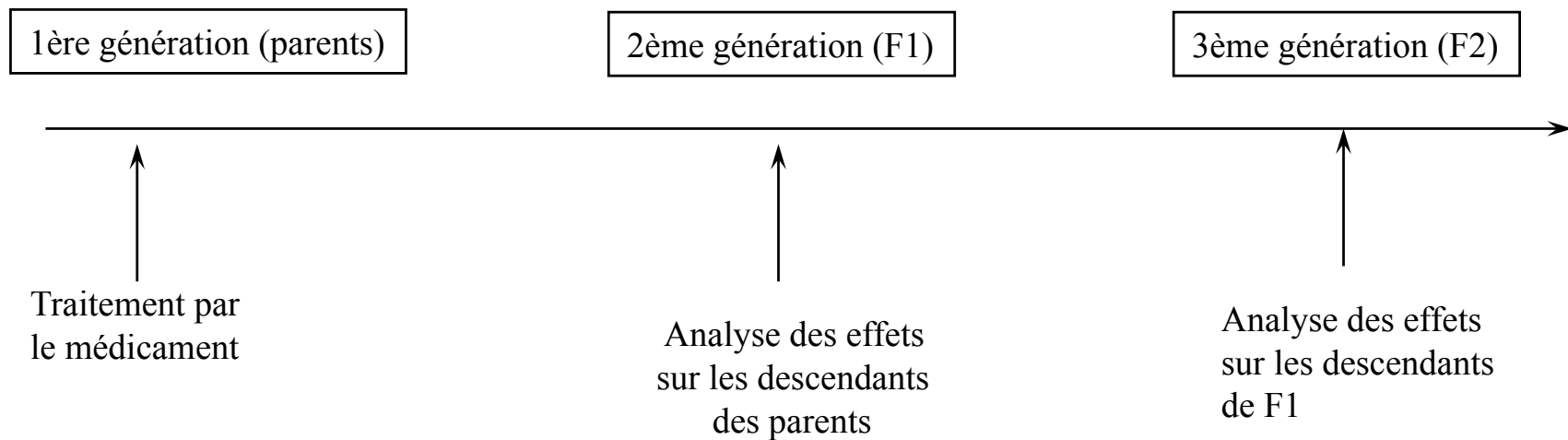
Chronique (ICH S4A) : administration répétée (ou répétée) tous les jours pendant 6 mois

En général deux espèces mammifères 1 rongeur et 1 non rongeur / 2 voies d'administration dont une équivalente à celle utilisée chez l'homme.

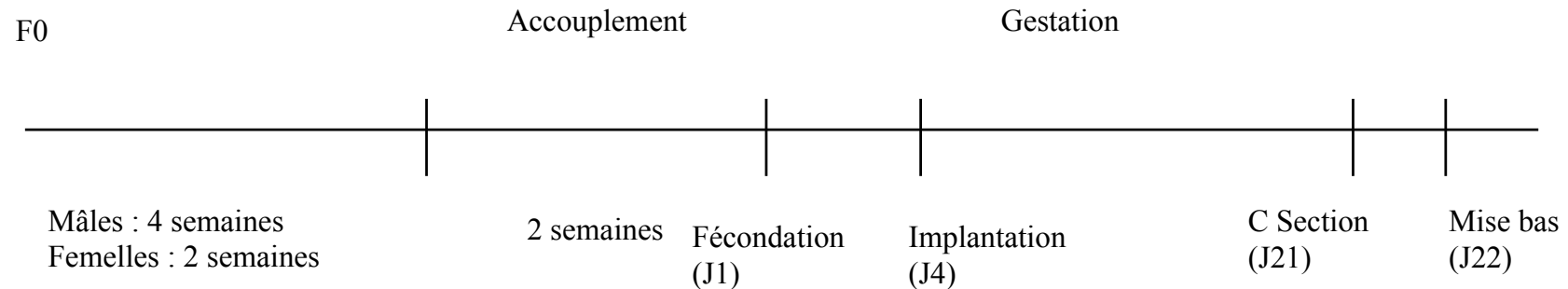
Durée de traitement chez l'homme	Prise unique	TT > 7 jours	TT > 1 mois	TT > 3 mois
Durée d'étude chez l'animal	15 jours	1 mois	3 mois	6 à 9 mois

FONCTIONS DE REPRODUCTION ICH S5(R2) (tératologie, recherche des effets tératogènes)

Etudier l'éventuelle influence et toxicité du médicament sur la **fertilité** des animaux



Etude de la fertilité et des capacités générales de la reproduction (Ex Rat par voie orale)



Femelles : le produit est administré pendant 14 jours avant l'accouplement, pendant l'accouplement et jusqu'à l'implantation. Puis C section (Cesarean Section)

Mâles : Le produit est administré pendant 4 semaines avant l'accouplement et arrêté après l'accouplement.

Observations cliniques, poids, consommation alimentaire, cycle oestral

Paramètres de fertilité Femelles : index d'accouplement, de fécondité, de fertilité, examen utérin.

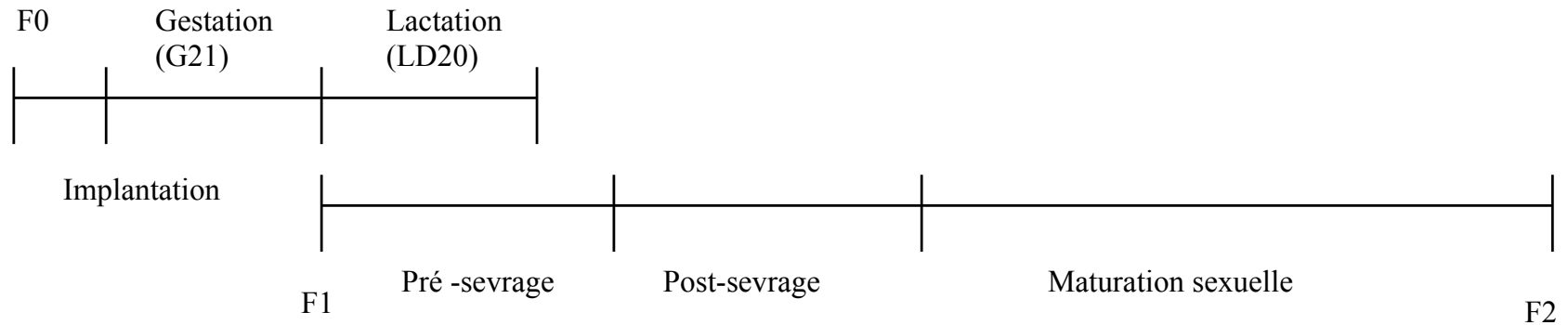
Paramètres de fertilité Mâle : qualité du sperme.

EMBRYOTOXICITE / TERATOGENESE

Segment F1 : Etudes réalisées chez deux espèces animales rongeurs (souris et/ou rat) et non rongeur (lapin)
Traitement des femelles gestantes pendant l'organogenèse
Analyse des effets du médicament sur le développement des foetus (anomalies) et sur les petits lors de la mise bas et de l'allaitement.

Examens cliniques et tératologiques (externe, squelettique, viscéral)
Examen du placenta

TOXICOLOGIE PERI et POST NATALITE



Segment F2 : Etudes réalisées chez deux espèces animales rongeurs (souris et/ou rat) et non rongeur (lapin)
Traitement des femelles F0 de la fin de la gestation à la fin de la lactation

Analyse des effets du médicament sur la génération F1 durant la lactation, pendant le post-sevrage
Examens cliniques et tératologiques (externe, squelettique, viscéral)
Examen du lait

Observation de la génération F2

GENOTOXICITE (POUVOIR MUTAGENE)

Analyse de la toxicité du produit sur le matériel génétique (mutations géniques, mutations chromosomiques, mutations du nombre de chromosomes).

Evaluation des risques génétiques potentiels et de cancer .

Test d'AMES (mutations géniques sur bactéries : sur les paires de bases d'ADN)

Test d'aberrations chromosomiques (structure des chromosomes de cellules de mammifères)

Test des micronoyaux in vivo sur érythrocytes (lésions de chromosomes ou appareil mitotique)

POUVOIR CANCEROGENE (ETUDES DE CARCINOGENESE) ICH S1A

Etudes non obligatoires requises pour des médicaments administrés plus de 6 mois, ou appartenant à une série chimique potentiellement suspecte, ou bien les études précédentes suggèrent la possibilité d'un pouvoir cancérogène.

Durée de 18 à 24 mois de traitement. Deux espèces souris et rat.

Evaluation de la formation des tumeurs.

Immunotoxicologie

Identifier les substances potentiellement immunotoxiques :

Suppression de la réponse immune entraînant une susceptibilité aux infections et/ou aux cancers

Augmentation de la réponse immune avec exacerbation et/ou hypersensibilité

Etudes sur espèces rongeurs (Rat, souris) et non rongeurs (lapin, chien).

Observation de la NFS, histologique (thymus, ganglions, ...), changement des immunoglobulines su sérum, incidence accrue des infections ou des tumeurs.

Toxicocinétique

Collecte des données de pharmacocinétique dans un but analytique.

Définir le risque en cas d'exposition systémique au produit.

Valoriser l'information qui va contribuer à assurer la sécurité clinique.

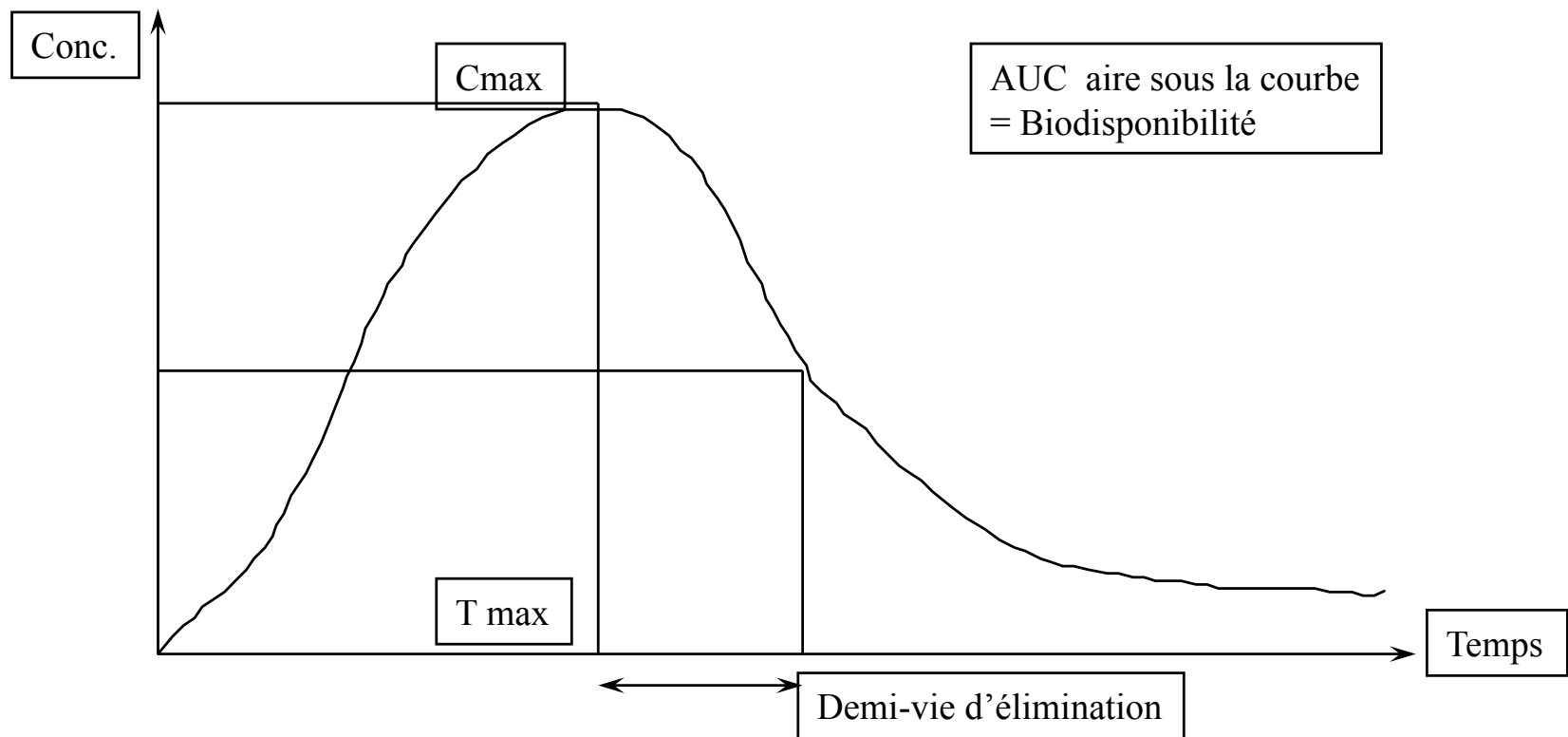
ETUDES DE PHARMACOCINETIQUE

Etudier le sort du produit dans l'organisme, après administration unique, puis répétée.

Etudes chez l'animal mâle, puis femelle gravide et non gravide.

Les paramètres pharmacocinétiques sont étudiés par rapport aux 4 parties de la pharmacocinétique : **ADME**

A comme absorption du produit, **D** comme distribution, **M** comme Métabolisme et **E** comme élimination.



Fin de développement préclinique :

Milestone décisionnelle :

les résultats de la pré clinique et du début de développement pharmaceutique sont ils encourageants ?
Décision de GO / NO GO

Si GO = passage en clinique

Pour n'importe quel essai clinique, il faut demander :

Avis au CPP régional (Comité de Protection des Personnes).

Dossier à déposer

Cet avis est donné dans les 35 jours après réception du dossier transmis par le promoteur de l'essai.

Si avis défavorable : changement de CPP ou recours auprès du ministère.

L'avis est transmis à l'autorité compétente.

Autorisation auprès de l'autorité compétente (ANSM)

Dossier à déposer simultanément.

Autorisation donnée dans les 60 jours ou 90 jours pour thérapie cellulaire.

Une fois l'autorisation et l'avis favorable obtenus, l'essai clinique peut commencer.