



Tutorat 2024-2025



FORMATION EN SOINS
INFIRMIERS
PREFMS CHU DE TOULOUSE
Rédaction 2023-2024

Semestre 3

UEC 4 Pharmacologie générale

Ce cours vous est proposé bénévolement par le Tutorat Les Nuits Blanches qui en est sa propriété. Il n'a bénéficié d'aucune relecture par l'équipe pédagogique de la Licence Sciences pour la Santé et de l'IFSI. Il est ainsi un outil supplémentaire, qui ne subsiste pas aux contenus diffusés par la faculté et l'institut en soins infirmiers.

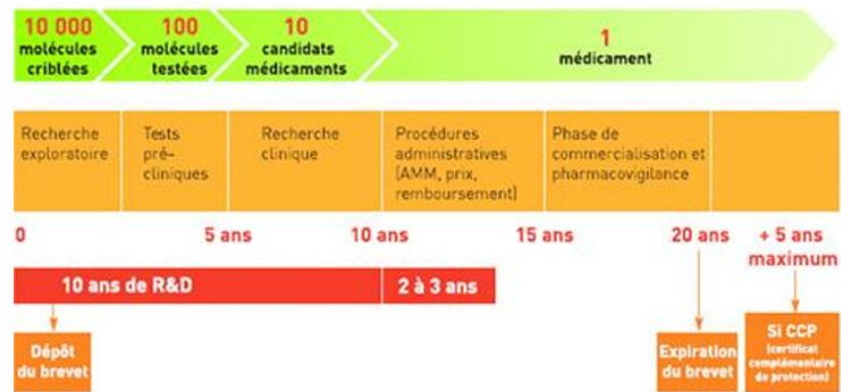
Phases de développement clinique d'un médicament

- I. RAPPELS DEVELOPPEMENT NON CLINIQUE D'UN MEDICAMENT 3**
- II. LES ESSAIS CHEZ L'HOMME..... 3**
 - 1. PHASE I4
 - a. *Objectifs*4
 - b. *Méthodes*.....4
 - c. *Exemple*.....4
 - 2. PHASE II5
 - Objectifs*5
 - d. *Exemple*.....5
 - 3. PHASE III5
 - Objectifs*5
 - e. *Exemple*.....6
- III. OUI, MAIS..... 6**
 - LES 5 TROP DES ESSAIS CLINIQUES6
 - 4. ET APRES, PHASE IV.....6
- IV. CONCLUSION 6**

I. Rappels développement non clinique d'un médicament

In vitro :

- Screening : identification des effets des molécules cibles au niveau d'un récepteur
- Cultures cellulaires
- Organes isolés (Exemple : un prélève un cœur chez le rat, on y intègre un ballon à l'intérieur du ventricule et on regarde la force de contraction cardiaque et ensuite on test la molécule.)



In vivo chez l'animal :

- Modèles de systèmes ou de maladies
 - o Rats hypertendus
 - o Modèle MPTP (1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine) : Parkinson
- Evaluation toxicité

→ Préalable indispensable et obligatoire à l'administration d'un produit chez l'homme

Etudes non cliniques :

- Objectifs
 - o Permettre l'acquisition de données indispensables
 - o Faire cesser dès ce stade le développement de certains produits
 - o Si toxicité "est acceptable" mais ciblée sur certains organes d'attirer l'attention sur des effets délétères
 → N'exposer les personnes humaines qu'à des risques mieux connus et mieux contrôlables
- Les limites : Extrapolation à l'homme de résultats obtenus chez l'animal :
 - o Risque de laisser passer une substance dangereuse
 - o Risque d'arrêter le développement d'un médicament efficace (Ex. aspirine est tératogène chez la souris)

II. Les essais chez l'homme

Font suite à la phase non clinique → Les données sont suffisantes pour tester le principe actif chez l'homme

Médecine fondée sur les preuves = « Evidence Based Medicine »

- L'utilisation d'une méthode préventive, diagnostique ou curative ne se conçoit que si cette méthode a fait la preuve de son efficacité
- Les études cliniques permettent d'obtenir ces preuves : objectif de démontrer chez l'homme l'efficacité et/ou la sécurité d'emploi d'une intervention en santé

Cette évaluation comporte 4 phases :

- Phase I : Evaluer l'acceptabilité chez l'homme (sécurité)
- Phase II : Première idée de l'effet recherché (activité)
- Phase III : Rapport bénéfice/risque (situer le médicament/autres médicaments existants)
- Phase IV : Poursuite des études après commercialisation

1. Phase I

- ❖ 1ère administration à l'homme (1ère dose fonction NOAEL animal)
- ❖ Etude versus placebo recommandée
- ❖ Volontaire sain
- ❖ Peu de sujets (quelques dizaines)
- ❖ Courte durée (quelques jours)
- ❖ Sécurité (lieux de recherche agréé, Fichier national)
- ❖ Lieux ultraspécialisés (autorisation d'activité)

a. Objectifs

Sécurité → « acceptabilité » (≈tolérance)

- Identifier effets indésirables à court terme
- Identifier dose max tolérée

Pharmacodynamie

- Effets sur les principaux paramètres vitaux
- Dose minimale active
- Corrélation effet/dose (loi arithmétique, géométrique...)

Pharmacocinétique → Principaux paramètres de pharmacocinétique (Vd, t_{1/2}...)

- Optimiser voies administration (iv, orale...) »
 - ≠ formes galéniques (biodisponibilité, Tmax, Cmax...) »
 - Prévoir le mode d'administration des Phase II et III
- Dose unique/répétée » → Optimiser les intervalles entre les doses (détermination de ζ)
- Voie(s) d'élimination (rénale et/ou hépatique et/ou...) »
 - Métabolites actifs »
 - Inhibition/induction enzymatiques

b. Méthodes

Critères d'évaluation : paramètres recueillis au cours de l'essai

- ❖ Grand nombre de paramètres
- ❖ Méthodes non invasives
 - Systématiquement : PSA
 - F. Cardiaque, F. Respiratoire
 - θ°centrale
 - Diurèse...
- ❖ Effets indésirables : tous, ∇ !
- ❖ Biologie, biochimie, hémato...
- ❖ Si possible, des paramètres pharmacodynamiques spécifiques selon type de médicament (Ex. EEG, seuil de perception douloureux...)
- ❖ Dosages cinétiques → Prélèvements répétés sanguins, urinaires, salive...

c. Exemple

L'oxyde nitrique (NO) est produit par la cellule endothéliale

Le NO augmente synthèse du GMPc dans la cellule musculaire lisse = puissant vasodilatateur

L'effet du NO passe par le GMPc

Le GMPc est métabolisé par les phosphodiésterases

En 1996, brevet du sildénafil : inhibiteur des phosphodiésterases

Phase I (quelques dizaines de volontaire sains) : recherche d'un effet vasodilatateur des artères coronaires (traitement angor)

- *Effet vasodilatateur coronarien peu concluant*
- *Apparition effet indésirable inattendu : favorise l'érection*

Repositionnement indication pour dysfonction érectile

2. Phase II

1ère administration au sujet malade

Etude versus placebo ou médicament de référence

Nombre de sujets restreint (quelques centaines) :

- Études IIa, études pilotes dites de « preuve de concept »
- Etudes IIb, dites « go-no-go » décision ou non d'aller plus loin dans le développement
 - o → critère intermédiaire acceptable
 - o → relation dose/effet
 - o → évaluation conditions à risque

Phase trop souvent escamotée (=bâclée) !!!

Objectifs

Mettre en évidence l'Activité (EFFICACITE) à court terme chez le malade :

- Montrer que PA possède activité et propriétés pharmacodynamiques compatibles avec bénéfice thérapeutique espéré
- Confirmer et compléter données obtenues chez sujet sain (+ effets non possibles à mettre en évidence chez le volontaire sain)
- Déterminer relation dose-effet, posologie (→ Phase III), modalités administration
- Poursuivre les études de cinétique

Déterminer principaux effets indésirables (EI) à court terme

- Confirmer EI observés chez volontaire sain
- Evaluer EI non mis en évidence chez volontaire sain

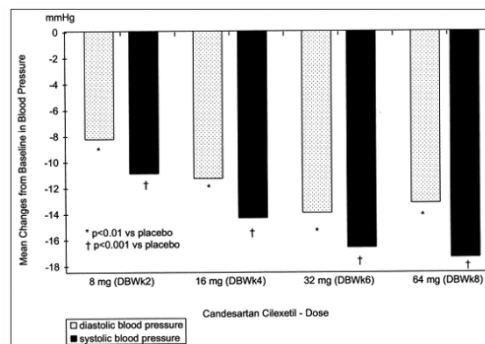
d. Exemple

Candesartan, phase II en 1999

Placebo n= 40, candesartan n=93

Patients hypertendus

Critère d'évaluation : PSA



3. Phase III

Pièce maîtresse du développement clinique :

- 1ère estimation rapport bénéfice/risque
- Etude versus placebo ou médicament de référence
- Large population (plusieurs milliers), souvent études multicentriques
- Longue durée (plusieurs mois)
- Doit être cohérente avec besoins du prescripteur et du malade : **morbi-mortalité/qualité de vie = Pas de critère intermédiaire !**
- Environnement et malades identiques aux conditions pratiques d'usage réel
- Méthode comparative : bénéfices faibles → puissance des essais (nombre de sujets +++)

Objectifs

Evaluation du numérateur du rapport bénéfice/risque

- Acceptation autorités de contrôle :
- Présentation au prescripteur
- Méthodologie adaptée pour démontrer le bénéfice, l'efficacité du produit (essais comparatifs « contrôlés »)
- Pertinence clinique de l'effet observé

Evaluation du dénominateur du rapport bénéfice/risque :

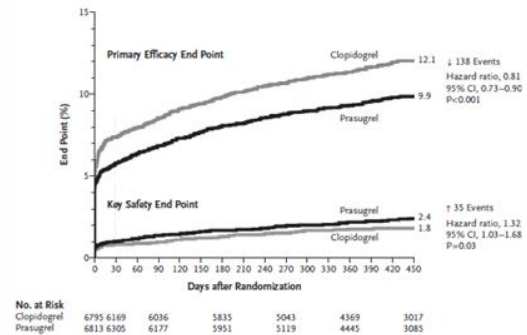
- Effets indésirables, évaluation beaucoup plus imparfaite

- Coûts

Durée traitement
Profil des patients répondeurs
Interactions médicamenteuses
Conditions optimales de prise

e. Exemple

Phase III, 2007
13608 patients inclus dans 707 centres d'investigation : prasugrel (n=6813) versus clopidogrel (n=6795)
Critère d'évaluation : décès origine cardiovasculaire + IDM non fatal + AVC non fatal



III. Oui, mais...

Les 5 trop des essais cliniques

- 1) Trop petit nombre de sujets → Pas de mise en évidence immédiate d'effets indésirables peu fréquents
- 2) Trop simples → Excluent les polyopathologies et les polymédications
- 3) Trop standardisées → Excluent les patients d'âges extrêmes
- 4) Trop étroites → Excluent les patients porteurs de pathologies ne correspondant pas exactement à l'indication officielle : critères d'inclusion très stricts
- 5) Trop brefs → Durent relativement peu de temps alors que les patients seront ensuite traités beaucoup plus longtemps

4. Et après, phase IV

→ Se déroule toujours après l'AMM

Objectifs : recueil des informations sur les effets du médicament en population, essentiellement pharmacovigilance

Mais aussi :

- Études pharmacoépidémiologiques (cohortes, cas-témoins)
- Études pharmacoéconomiques
- Essais thérapeutiques de méthodologie phase

IV. Conclusion

Avant commercialisation du produit :

- Constituants du dossier d'AMM
- «Mieux» connaître médicament

Pour chacune des phases : Objectifs et méthodologies différentes

Conditions optimales pour montrer efficacité du médicament

Evaluation dans conditions très spéciales

A ces stades, informations insuffisantes méritant d'être complétées et affinées

Des cas particuliers : cytotoxiques, anticancéreux en général...