

Développement non clinique : types d'études non cliniques

Introduction

La phase de développement non clinique (ou pré-clinique) vise principalement à identifier le traitement potentiel présentant la plus forte probabilité de réussite, à en évaluer la sécurité et à établir des bases scientifiques solides avant de passer à la phase de développement clinique.

En outre, pendant la phase de développement non clinique, le composé potentiel doit répondre à des objectifs non cliniques, notamment la définition de droits de propriété intellectuelle et la possibilité d'être fabriqué en quantité suffisante pour les essais cliniques. Le développement non clinique d'un médicament est complexe et soumis à la réglementation. Cet article traite des divers types d'études non cliniques, y compris leurs objectifs et autres aspects spécifiques.

Types d'études non cliniques

Données pharmacodynamiques (PD)

Données principales :

L'objectif est de déterminer de quelle façon l'intervention engendre une réaction de l'organisme (efficacité). Ces études peuvent être réalisées *in vivo* et/ou *in vitro*.

Données secondaires :

L'objectif est de déterminer de quelle façon l'intervention agit sur d'autres aspects de l'organisme (en dehors de la zone ciblée). Les études PD secondaires ne sont pas toujours

nécessaires ; la littérature fournit parfois suffisamment d'informations.

Sécurité :

L'objectif est d'identifier les effets indésirables sur les fonctions physiologiques vitales dans la plage thérapeutique et au-delà. Habituellement, les études évaluent les fonctions respiratoire et cardiovasculaire, ainsi que le système nerveux central (SNC).

Des études de suivi peuvent être nécessaires en cas de problème. Dans la mesure du possible, l'évaluation doit être réalisée *in vitro* afin de réduire l'usage chez l'animal.

Études pharmacocinétiques (PK)

Les études pharmacocinétiques portent sur les éléments suivants :

- ADME : A (absorption), D (distribution), M (métabolisme), E (excrétion)
- Toxicocinétique (quelle dose est présente dans l'organisme et où/quand des effets indésirables vont-ils apparaître)

Toxicologie

Les études toxicologiques visent à évaluer la toxicité du composé :

- En dose unique
- En doses répétées
- Sa génotoxicité (lésions à l'intérieur d'une cellule entraînant des mutations génétiques)
- Sa carcinogénicité (est-il à l'origine de cancers ?)
- Sa toxicité sur le développement et les fonctions reproductrices

Études à dose unique et études avec recherche de la plage thérapeutique

Ces études sont initialement réalisées chez des rongeurs (souris ou rats), puis chez des animaux plus gros (des chiens par exemple)

L'objectif est de définir le profil de toxicité :

- La dose maximum tolérée et le niveau d'effets indésirables non observés (NOAEL)
- Identifier le ou les organes ciblés par la toxicité
- Déterminer les posologies pour les études toxicologiques à venir ou les premières posologies chez l'homme

L'objectif est de :

- Définir le profil de toxicité en cas d'administrations répétées pendant une période donnée
- Identifier le ou les organes ciblés par la toxicité
- Vérifier la réversibilité des effets indésirables
- Déterminer la ou les doses pour les études toxicologiques ou essais cliniques à venir

Durée habituelle :

- Infra-chronique : 7, 14, 28 jours et 3 mois
- Chronique : 6, 9 et 12 mois

Études de génotoxicité

L'objectif est de détecter des interactions potentielles avec l'ADN ou les chromosomes responsables de l'induction de mutations génétiques et/ou de lésions chromosomiques.

Études de carcinogénicité

Les études de carcinogénicité portent sur :

- Des souris de 2 ans ou des souris transgéniques de 26 semaines

- Des bio-essais de 2 ans chez des rats

Études toxicologiques sur le développement et les fonctions reproductrices

Les études sur le développement et les fonctions reproductrices (DART) portent sur :

- La fertilité (habituellement chez le rat)
- La tératologie (relation entre deux préparations du même médicament, dans la même présentation, avec la même biodisponibilité ; habituellement chez le rat et le lapin)
- La toxicologie péri et postnatale (habituellement chez le rat)

Estimation de la première dose chez l'homme

L'estimation de la première dose chez l'homme est un élément important dans la protection des sujets participants aux premières études chez l'homme (Phase I).

Toutes les données non cliniques pertinentes doivent être prises en compte, mais les données NOAEL sont les plus importantes.

Pour les études cliniques exploratoires chez l'homme, l'estimation de la dose peut être effectuée sur un volume moindre ou différent de données non cliniques ; les critères servant à déterminer la dose initiale font partie des directives réglementaires.²

Résultats non cliniques pouvant interrompre le développement du composé

Un des principaux objectifs des études non cliniques est de découvrir la toxicité sur le ou les organes cibles et à partir

de là, d'interrompre le développement du composé ou d'utiliser ces informations dans le suivi des toxicités possibles chez l'homme.

Les résultats non cliniques pouvant interrompre le développement d'un nouveau médicament sont les suivants :

- Découverte d'une toxicité sur le ou les organes cibles ; si un composé est hépatotoxique (toxique pour le foie) chez l'animal, la suite du développement peut être remise en cause, même si la valeur prédictive des études chez l'animal est discutable.
- Identification de propriétés PK médiocres ; si un produit n'atteint pas sa cible, s'accumule ou génère une toxicité. Cela explique également pourquoi des études ADME sont effectuées assez tôt, afin d'optimiser la sélection de produits potentiels allant jusqu'au bout des études.

Spécificités du développement non clinique des composés biologiques

Les médicaments biologiques sont complexes comparativement aux petites molécules (grosses molécules, tissus, cellules, protéines). Même si les principes sont les mêmes, le plan de développement non clinique pour les médicaments biologiques doit être adapté au cas par cas.

Cependant, des plans de développement standard font également leur apparition pour les médicaments biologiques ; ils se distinguent des plans bien établis concernant les petites molécules, issus des leçons tirées de l'expérience et des nouvelles directives réglementaires.