

Études de toxicité générale

Introduction

Les études de toxicité analysent le profil de sécurité d'un composé à l'étude. Elles fournissent également d'importantes informations sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'excrétion (ADME) du composé dans l'organisme. Un composé à l'étude doit faire l'objet de nombreux types d'études de toxicité non cliniques avant de pouvoir être administré au premier volontaire humain ; et d'autres études toxicologiques sont encore exigées par la suite avant que le médicament ne puisse recevoir l'autorisation de mise sur le marché. L'article suivant explore les divers types d'études toxicologiques qu'il peut s'avérer nécessaire d'inclure dans un programme non clinique.

Types d'études toxicologiques

Les types d'études toxicologiques suivantes doivent être effectuées pendant les tests non cliniques :

- Études de toxicité systémique
 - Études à dose unique
 - Études à doses répétées
- Études de toxicité sur la reproduction
 - Études sur la fertilité masculine
 - Études toxicologiques portant sur le développement et la reproduction féminine
- Études toxicologiques locales
- Études d'hypersensibilité
- Études de génotoxicité
- Études de carcinogénicité

Ces études sont reprises plus en détail dans les sections ci-

dessous.

Études de toxicité systémique

Les études de toxicité systémiques analysent le profil de toxicité du composé à l'étude dans tous les organes et tissus des animaux. Elles peuvent être à dose unique ou à doses répétées.

Études de toxicité sur la reproduction

Les études de toxicité sur la reproduction analysent l'effet du composé à l'étude sur la capacité à se reproduire et à se développer normalement. Ces études doivent être réalisées de manière adéquate pour la population devant être exposée au composé à l'étude et conformément aux considérations suivantes.

- Les hommes peuvent être inclus dans les essais cliniques de phase I et II avant d'avoir effectué une étude sur la fertilité masculine, car une évaluation des organes reproducteurs mâles fait partie des études toxicologiques à doses répétées. Ces études doivent cependant avoir lieu aussi tôt que possible. Dans tous les cas, une étude sur la fertilité masculine doit être effectuée avant le début d'essais cliniques de grande envergure ou de longue durée (essais de phase III par exemple).
- Les femmes ne pouvant pas avoir d'enfants (stérilisées ou ménopausées par exemple) peuvent être incluses dans des essais cliniques sans études de toxicité sur la reproduction, si les études toxicologiques à doses répétées adaptées ont eu lieu (ce qui comporte une évaluation des organes reproducteurs féminins).
- Si des femmes en état de procréer sont identifiées comme faisant partie de population d'utilisateurs potentiels du médicament, les études de toxicité sur la reproduction doivent être réalisées aussi tôt que

possible.

Études de tolérance locale

Les études de tolérance locale analysent l'effet du composé sur la peau et les yeux. Ces études de toxicité locale font normalement partie des études toxicologiques générales. Pour soutenir une administration limitée sur humains par voies non thérapeutiques (ex. dose intraveineuse unique pour détermination de la biodisponibilité absolue), une étude de tolérance locale à dose unique sur une espèce unique suffit généralement.

Études de génotoxicité

Les études de génotoxicité analysent l'effet du composé à l'étude sur les gènes et les chromosomes, et sont généralement nécessaires pour démontrer l'innocuité sur les humains. L'évaluation de la mutation génique est considérée comme suffisante pour étayer des essais cliniques à dose unique. Pour les essais cliniques à plusieurs doses, une évaluation supplémentaire des altérations chromosomiques dans les systèmes mammifères et toute une série de tests de génotoxicité doivent être effectués avant le lancement des essais cliniques de phase II. Si des résultats positifs sont obtenus aux tests de génotoxicité, des analyses complémentaires doivent être envisagées.

Études de carcinogénicité

Les études de carcinogénicité évaluent l'effet du composé à l'étude sur le développement d'un cancer. Les études de carcinogénicité sont normalement réalisées pour soutenir la demande d'autorisation de mise sur le marché d'un nouveau médicament. En cas de préoccupation réellement importante, des études de carcinogénicité doivent être effectuées pour assurer la sécurité lors des essais cliniques. Un essai clinique à plus long terme avec contrôles fréquents peut alors avoir

lieu. Lorsque des médicaments sont indiqués dans le traitement de maladies graves de l'adulte ou de l'enfant, des tests de carcinogénicité peuvent généralement être effectués après l'autorisation, en partant du principe que l'accès rapide aux médicaments est plus important pour les patients que le risque éventuel, mais il est préférable que ces tests aient lieu le plus tôt possible.

Annexes

- **Présentation : développement non clinique**

Size: 621,510 bytes, Format: .pptx

Présentation d'aspects du développement non-clinique, dont ses objectifs, ses activités d'arrière-plan et les différents types d'études non cliniques.

A2-2.02.4-v1.3