

METIERS DE LA PHARMACOCINETIQUE

MR X. DECLEVES

CHAIRE DE PHARMACIE CLINIQUE ET PHARMACOCINETIQUE
FACULTE DE PHARMACIE
UNIVERSITE PARIS 5

**PLACE DE LA PHARMACOCINETIQUE
EN RECHERCHE ET DEVELOPPEMENT
DANS L'INDUSTRIE PHARMACEUTIQUE**

OBJECTIF : LES METIERS QUI NECESSITENT UNE FORMATION DE CINETIQUE EN INDUSTRIE

I° Déroulement du cursus universitaire et professionnel de Mr. Desclèves

Etudes :

1988-94 : Etudes en Pharmacie à Paris 5
1993 : MSBM Pharmacologie
1994 : Internat en Pharmacie des hôpitaux de Paris
1996 : DEA Pharmacologie expérimentale
1999 : DES de Pharmacie spécialisée
Doctorat en Pharmacie
Inserm 26 avec le Pr. Scherman

Expériences professionnelles :

2000-2004 : **SERVIER** Centre de pharmacocinétique et de métabolisme à Orléans
Depuis 2004 : Chaire de pharmacie clinique et pharmacocinétique à Paris

II° La cinétique, depuis 30 ans, prend une importance certaine

Ex : Raisons du retrait des molécules pharmaceutiques en développement

(121 NCE, Cadwell 2000)

47% dus à une sécurité insuffisante (effets indésirables, toxicité)

7% pour des raisons économiques

7% pour raisons diverses

40% liés à une inefficacité clinique ou dus à des problèmes de cinétiques(soit de variabilité interindividuelle, soit d'interaction médicamenteuse).

Grande diversité de métiers

La pharmacocinétique est une science de support et donc constituée d'un ensemble d'études dans différents domaines

- Pharmacologie chimique
- Pharmacologie clinique
- Toxicologie
- Galénique

Il faut séparer le travail en laboratoire et le travail en bureau dans ce domaine.

La pharmacocinétique est présente dans tous les groupes pharmaceutiques mais elle occupe aussi une grande place chez les sous traitants des industries pharmaceutiques (CRO) et dans les start-up (qui ont besoin d'un bon support cinétique).

III° Place de la pharmacocinétique et du métabolisme dans le développement du médicament

Développement d'un médicament :

Phase de recherche : -les chimistes cherchent de nouvelles cibles
-les pharmacologues synthétisent les nouvelles molécules en utilisant le criblage ADME

Phase pré clinique : -études toxicologiques (souvent très longues) qui utilise comme support la toxicocinétique
-formulation galénique (cherche les formes d'administration les plus adaptées) qui nécessite un bon support cinétique
-études pharmacocinétiques chez l'animal (met en relation la cinétique et la dynamique)
-étude du métabolisme in vitro (dépiste des éventuelles interactions médicamenteuses)

Phase clinique : -phase 1 : volontaires sains (hommes de moins de 35 ans) puis phase 2 et phase 3 (au cours de ces phases, des doses croissantes de médicaments à tester sont administrées chez l'homme afin de détecter des effets de non-linéarité)
-phase 4 : (après obtention de l'AMM) : étude de bio équivalence et dans le cas des génériques, une étude cinétique de support est nécessaire

Phase marketing : -pharmacocinétique-métabolisme
-vigilance

Processus de découverte et descripteurs de biopharmacie

La Biopharmacie se définit comme l'optimisation d'un principe actif qui deviendra un réactif pharmacologique et enfin un médicament.

Au stade de recherche, on réalise un screening à haut débit (HTS) : il s'agit de prendre 1000 molécules parmi lesquelles seules 100 vont être sélectionnées.

En phase pré clinique, il n'en restera que 10 puis 3 à tester chez l'homme et enfin, parmi elles, 1 seule obtiendra l'AMM.

On essaie ici **d'optimiser les séries chimiques** en se basant sur des **modèles pharmacologiques et cinétiques**, pour avoir de plus grandes chances en développement. (Ex : Modèles d'absorption intestinale, stabilité métabolique et voies métaboliques)

Il existe beaucoup de méthodes pour prédire la cinétique d'un médicament mais elles n'ont qu'un caractère prédictif (iso enzymes P450, potentiel inhibiteur-inducteur et passage de la BHE)

NB : Le HTS a l'avantage d'être une méthode rapide mais le danger est de passer à côté de molécules potentiellement actives. C'est pourquoi, aujourd'hui, on abandonne de plus en plus le screening systématique au profit du screening orienté (études moins systématiques et plus intelligentes)

Découverte du médicament

En utilisant le criblage sur les différentes fonctions ADME :

-découvertes de nouvelles cibles : identification de HIT (molécules ayant une activité sur un modèle)

-puis amélioration des séries chimiques : optimisation de LEAD (têtes de séries)

-puis sélection d'un candidat pour le développement pré clinique

Ex de criblage ADME :

On effectue des tests permettant de prédire :

- le 1^{er} passage hépatique
- la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique
- la fixation aux protéines plasmatiques (influençant l'élimination rénale)

Le but est de prédire la pharmacocinétique chez l'animal et l'étendre sur l'homme

Evolutions majeures en biopharmacie

Des études analytiques sont menées grâce à la spectrométrie de masse et à la chromatographie liquide : elles permettent de doser 100% des produits.

Les études s'appuient sur des modèles subcellulaires ou cellulaires (microsomes et hépatocytes), ainsi que sur des outils génétiques (DNA humain).

Récemment, des modélisations ont été développées pour mettre en évidence la relation structure-activité en ADME.

Développement pharmacocinétique

Phase pré clinique :

- méthode analytique mise au point pour doser la molécule étudiée chez l'homme et l'animal
- étude de la pharmacocinétique en dose unique chez le rat et chez un représentant d'une grosse espèce
- réalisation de la balance entre ce qui a été administré (en terme de dose) et ce qui a été excrété : le bilan doit être correct
- étude de la distribution tissulaire (administration de la molécule par voie intraveineuse et réalisation de coupes de l'animal pour situer la radioactivité à des temps différents)

Phase clinique :

- administration du médicament chez un volontaire sain avec différentes études cinétiques

IV° Les différents métiers de la pharmacocinétique

A-La pharmacocinétique animale - développement pré clinique

Expertise : le travail est de surtout valoriser les données

- **PK « classique »** non compartimentale : interpréter des courbes
- Métabolisme
- Analytique mais de moins en moins maintenant car effectué par des techniciens (ex dosage...)

Fonctions :

- **Activité de labo**
- Encadrement des techniciens
- Rédaction des protocoles de PK animale
- Interprétation et valorisation des résultats
- **Rédaction des rapports : très réglementés par l'AFSAPPS**

Cursus recherché pour un premier emploi (emploi cadre « junior ») :

- Pharmaciens
- Master M2 en PK
- Interne de pharmacie spécialisée en PK
- **Thèse d'université en PK : possibilité d'évolution très bonne**

B-La pharmacocinétique humaine - développement clinique

Il existe trois types de métiers :

- Pharmacocinéticiens de labo** : même travail qu'en PK animale
- Pharmacocinéticiens « modélisateur »** : formation et travail pointu en cinétique
- Pharmacocinéticiens clinique**

Le pharmacocinéticien de laboratoire : partenaire de développement

Expertise :

-**PK « classique » non compartimentale** : cette partie est beaucoup sous-traitée (surtout pour les dosages)

Phase 1, 2, 3

Etude in vitro : liaisons aux protéines

Interaction médicamenteuse en phase 3 : beaucoup de dosages

-Analytique

-Informatique

Fonctions : les mêmes que pour la PK animale

Le pharmacocinéticien « modélisateur »

Expertise très spécialisée :

-**PK de modélisation**

modèles cinétiques

PK de population (compilation des résultats de tous les patients d'une même catégorie)

PBPK (=Physiological Base Pharmacokinetics qui consiste à prédire la cinétique par des modèles physiologiques et in vitro)

-**Goût pour les mathématiques** (très important car les modélisateurs travaillent beaucoup sur des équations)

-Informatique

Fonctions :

-Activité de bureau sans encadrement

-Affiner la PK des médicaments

définition des paramètres PK définitifs

appréciation de la variabilité intra et inter individuelle

pathologie et PK

-Rédaction des rapports

Ce métier convient à des personnes « scientifique pur et dur » aimant travailler dans leurs coins sur ordinateurs et préférant avoir une vision spécialisée du problème plutôt que générale.

Cursus recherché pour un emploi cadre « junior » :

-Pharmaciens ou ingénieurs mathématiciens

-Master M2 PK indispensable

-Thèse d'université industrielle en modélisation PK ou expérience équivalente

Problème : peu de fonctions académiques en France

Le pharmacocinéticien clinique : partenaire de pharmacologie clinique médicale

Expertise diversifiée :

- PK, Toxicologie, Galénique
- Essais cliniques
- Capacité de synthèse pré clinique et clinique
- Informatique

Fonctions :

- Activité de bureau
- Rédaction de protocoles
- Rédaction de rapports
- Valorisation au sein du développement médical

Le pharmacocinéticien clinique développe les médicaments en collaboration avec les médecins. Ils ne sont pas experts qu'en PK car ils doivent réunir et analyser les données.

Cursus recherché pour un emploi « cadre junior » :

- Pharmaciens
- Master M2 en PK
- Interne
- Thèse d'université

V°Les métiers liés au métabolisme dans le développement des médicaments

Métabolisme dans le développement des médicaments

De la phase pré clinique à la phase 1 de clinique, l'étude du métabolisme d'une molécule passe par la comparaison inter espèces et les interactions médicamenteuses.

Comparaisons inter espèces

- Tous d'abord on étudie le profil métabolique in vitro
- on compare les profils ce qui permet de choisir une « grosse espèce » sur laquelle travailler pour les études toxicologiques (il faut que l'espèce métabolise la molécule de la même façon que l'homme)
- puis on étudie in vivo sur une « grosse espèce », ce qui permet de voir, par exemple, qu'un métabolite n'est pas présent

Interactions médicamenteuses

- on étudie le potentiel inhibiteur de l'homme vis à vis de la molécule
- on identifie les enzymes qui la métabolise
- on étudie le potentiel inducteur

Responsable de développement pré clinique et clinique

Expertise :

- Métabolisme in vitro
- Biochimie et enzymologie
- Biologie moléculaire
- Spectrométrie de masse et RMN
- Informatique
- Banque de données par modélisation

Fonctions :

- Travail de laboratoire
- Encadrement des techniciens
- Développement de nouveaux outils de prédiction
- Valorisation des résultats

Cursus recherché pour un emploi « cadre junior » :

- Doctorat d'université spécialisé en :
 - Métabolisme
 - Biochimie
 - PK moléculaire
- Le fait de publier des articles est important

VI° La filière PK à la faculté de Pharmacie Paris 5

-3°, 4° année en Pharmacie

-Master M1 Paris 5

Parcours physiologie, pharmacologie, Toxicologie (Pr. Dinh-Xuan de Cochin)

Parcours chimie (Pr. Giorgi-Renault)

-6° année en Pharmacie

-Master M2 Paris

Parcours PK (Pr. Scherrmann)

Cela destine à une carrière de « bureau » en Clinique ou sur les animaux.

-Doctorat d'Université : Thèse

Unité INSERM (CNRS Neuropsychopharmacologie des addictions Pr. Scherrmann)

Cela destine à une carrière de « labo ».