

Domaine SNV : Biologie, Agronomie, Science Alimentaire, Ecologie

Pharmacologie Expérimentale

I- Définition :

La pharmacologie expérimentale consiste à sélectionner les molécules présentant une activité pharmacodynamique sur les animaux de laboratoire, ces molécules sont obtenues par synthèse totale ou extraite à partir du règne végétal, animal, minéral.

II- Screening :

C'est un criblage des molécules par des tests codifiés pour découvrir d'éventuelles propriétés pharmaceutiques et indications thérapeutiques par criblage orienté.

III- Classification :

1- Screening Général :

C'est une présélection systématique des molécules sur plusieurs tests physiologiques appartenant à plusieurs systèmes : digestif, respiratoire, cardiovasculaire, immunitaire, nerveux...

Le screening général présente un rendement faible mais permet de fournir des propriétés pharmacologiques et des tests en série.

2- Screening Orienté :

C'est une recherche d'une ou plusieurs activités (indications) définies dans un ou plusieurs domaines (systèmes) à l'aide d'un ou plusieurs tests physiologiques.

Exp : recherche de l'activité anti-inflammatoire des dérivés stéroïdiens.

Le screening orienté permet l'évaluation de l'activité des molécules préparées dans un but précis.

Exp : indication thérapeutique.

Ou le rétablissement de la relation chimique / activité pharmacologique dans une série homologuée (validée).

IV- Modèle biologique expérimental utilisé :

Ce modèle vise à reproduire un effet pharmacologique en dehors d'un sujet original.

Classification des différents modèles :

Modèles spontanés	Culture cellulaire, organes et tissus isolés, œufs embryonnés, culture de microorganismes, invertébrés, poissons, mammifères sains ou malades
Mutants pathologiques	Rat hypertendu
Modèles expérimentaux	Reproduire l'intoxication ou l'infection
Modèles négatifs	Etude des éléments de résistance d'animaux insensibles aux facteurs pathologiques pour d'autres espèces

2) Classification des modèles animaux

Les mécanismes impliqués dans les régulations d'un phénomène physiologique ou pathologique ne sont ni présents, ni identiques dans toutes les espèces animales. Plusieurs modèles animaux différents sont donc nécessaires pour expliciter une question scientifique.

Plus on dispose de modèles différents, plus on a de possibilités d'identifier le mieux adapté au mécanisme étudié.

Les espèces les plus utilisées en expérimentation animale sont : la souris, le rat, la gerbille, le hamster, le cobaye, le lapin, la poule, le xénope, le chien, le chat, le porc, les primates, la chèvre, le cheval, les bovins, la caille, le zebrafish et la drosophile.

Deux catégories de modèles animaux sont à distinguer(6):

- Les modèles sains ou physiologiques :
 - Non consanguins ;
 - Consanguins ;
 - Hybrides F1.

Ces modèles ont des caractéristiques propres et sont donc choisis en fonction de ces caractéristiques et d'une question, d'une hypothèse.

- Les modèles pathologiques :

Les modèles animaux employés en recherche biomédicale, et particulièrement ceux qui servent à l'étude des maladies et autres affections touchant les humains, peuvent être classifiés comme suit :

o Modèles spontanés ou naturels: Maladies ou conditions présentes naturellement chez les animaux et identiques à des maladies ou affections humaines. Le diabète, l'hypertension et les déficits immunitaires en sont quelques exemples. Des centaines de souches et de stocks d'animaux atteints de maladies héréditaires ont été caractérisés et conservés comme, par exemple, les souris ob/ob génétiquement obèses. The Jackson laboratory (Bar Harbor, Maine 04609 USA) détient l'une des plus grandes collections de ces précieux modèles animaux chez la souris.

o Modèles induits ou expérimentaux: Modèles chez lesquels les scientifiques reproduisent expérimentalement une affection ou une maladie. Par exemple, la streptozotocine est une substance chimique qui permet de provoquer le diabète en endommageant les cellules productrices d'insuline du pancréas ; il est également possible de produire certains types de cancer à l'aide d'un cancérogène chimique ou de déclencher chirurgicalement un accident vasculaire cérébral. Ainsi, plusieurs types d'induction sont réalisables à savoir des inductions chimiques, des inductions

chirurgicales, des inductions physiques (irradiation, luminosité et cycle), et des inductions biologiques (infections expérimentales, transplantation de cellules tumorales, « knock-out fonctionnel » ou « Technologie NOKAD »).

o Modèles génétiquement modifiés: Groupe particulier de modèles expérimentaux dont on a manipulé le code génétique pour provoquer la maladie à étudier. Dans le génome des animaux génétiquement modifiés, on a inséré un ADN étranger, ou bien certains gènes ont été remplacés (« Knock-In » ou KI), neutralisés (modèles « Knock-Out » ou KO) ou surexprimés (KI).

o Modèles négatifs: Certains animaux sont résistants à une affection ou maladie donnée.

En étudiant les causes de cet état, on peut trouver des indices sur la résistance à la maladie et ses fondements physiologiques.

V- Notion de finalité d'expérience :

- Visée globale : évaluation qualitative de l'essai : présence ou absence d'action.
- Visée pragmatique : évaluation quantitative de l'effet pharmacologique : choix ciblé de l'animal de laboratoire.
- Visée explicative ou analytique : mise en évidence du mécanisme d'action d'une façon analytique.

VI- Exigences expérimentales et contraintes :

- Exigence économique
- Exigence scientifique
- Exigence pratique et technique
- Exigence légale et administrative
- Exigence éthique

VII- Composition du modèle dans la recherche pharmacologique :

1/ Modèle utilisant l'animal en entier :

L'animal peut être normal ou pathologique, éveillé ou anesthésié. Il existe plusieurs modèles pathologiques induits expérimentalement chez des animaux normaux par des réactifs pharmacologiques ou de l'environnement ou du régime alimentaire

Ex :

- L'inflammation chez le rat peut être provoquée par l'injection de la caragénine sous l'aponévrose de la patte postérieure
- La fièvre peut être induite chez le lapin par injection de peptones de viande

- Les réflexes de vomissement peuvent être provoqués chez le chien par administration du sulfate de cuivre par voie orale ou par injection intramusculaire d'apomorphine
- Le reflex de la toux peut être provoqué chez le cobaye par inhalation d'un aérosol à base d'acide citrique
- L'animal est anesthésié dans le cas d'opération chirurgicale pour induire une pathologie

Psychotropes	Rat, souris, chat, chien, singe
Anesthésiques	Lapin
Analgésiques	Rat, souris
Antipyrétiques	Chèvre, lapin, limule
Cardiovasculaires	Chat, chien, cobaye, rat
Appareil respiratoire	Rat
Appareil digestif	Rat, chien, cobaye, pore
Anticancéreux	Rat, souris, chien

2/ Modèle utilisant l'organe en question :

C'est le modèle intermédiaire entre l'animal entier et la pharmacologie moléculaire (tissu) il permet d'étudier l'effet d'une substance sur ses récepteurs spécifiques présents au niveau de l'organe.

Les organes utilisés sont : le cœur, jéjunum, iléon, trachée, utérus d'une ratte gravide ...

3/ Modèle utilisant la culture cellulaire :

Certaines propriétés pharmacologiques peuvent être étudiées sur les cultures de tissus ce qui limite les massacres inutiles des animaux de laboratoires selon le théorème de DRAIZ

L'utilisation de la culture cellulaire permet d'utiliser d'une façon plus précise l'interaction des médicaments avec leurs récepteurs spécifiques.

VIII- Différents types de réponse biologique en pharmacologie expérimentale :

1/ Réponse Qualitative :

C'est la loi du tout ou rien

Ex : Souris présentant ou non des convulsions après injection de pentétrazone, Cobaye présentant ou non un bronchospasme après inhalation d'un aérosol à base d'histamine.

2/ Réponse Quantitative :

Est une mesure en fonction de sa durée et de son intensité,

- La réponse peut être Continue (graduelle)

Ex : modification de la pression artérielle après injection de doses progressives d'adrénaline

- Discontinue lorsqu'elle varie par unité ou fraction d'unité

Ex : le nombre de toux chez le chat dont on irrite la voie aérienne avant et après traitement par la codéine

IX- Détermination de la dose efficace 50 :

La dose efficace 50 est la dose qui inhibe 50% de l'apparition des symptômes pathologiques induits expérimentalement chez l'animal de laboratoire.

$$\text{Le pourcentage d'inhibition} = \frac{\text{témoin} - \text{essai}}{\text{témoin}} \times 100$$

1/ Exemples de symptômes évalués lors de l'induction de la pathologie expérimentalement :

Activité pharmacologique	Symptômes évalués
Anti-inflammatoires	Œdème
Antipyrétiques	Température corporelle
Analgésiques	Perception de la douleur
Antitussifs	Toux
Anti-hypertensifs	Tension artérielle

2/Détermination graphique :

En pharmacologie expérimentale la mise en évidence de l'activité pharmacologique se fait toujours par rapport au lot témoin constitué d'animaux recevant uniquement le véhicule (ex : eau physiologique ou eau distillée).

La substance à tester est administrée { différentes doses chez les lots d'essais soit une dose par lot d'animaux.

