

Domaine SNV : Biologie, Agronomie, Science Alimentaire, Ecologie

www.facebook.com/DomaineSNV/

LA PHARMACOLOGIE EXPÉRIMENTALE

1



LA DECOUVERTE

1-Identification d'une nouvelle cible médicamenteuse ;

2-Modélisation moléculaire d'un nouveau médicament guidée par la structure de la cible ou d'un ligand de cette dernière;

3-Recherche orientée d'une activité biologique sur cette cible d'un grand nombre de produits disponibles (naturels ou synthétiques);

4-Biotechnologie : utilisation des gènes pour la production de peptides et de protéines;

5-La place du hasard

LA R&D PHARMACO-TOXICOLOGIQUE

ETUDES PRECLINIQUES : 3-5 ans

-Préalable scientifique et éthique avant toute administration à l'homme.

***Intérêt :**

- Estimation des premières doses à utiliser chez l'homme.

-Arrêt du développement de molécules toxiques chez l'animal: évaluation du rapport bénéfice/risque

-Indicateur du type de surveillance à exercer lors d'essais cliniques.

ETUDES PRECLINIQUES

***Etapes :**

- **Evaluation de l'activité : pharmacologie expérimentale.**
- **Evaluation de la toxicité : toxicologie expérimentale.**
- **Evaluation des effets secondaires: pharmacologie de sécurité**
- **Evaluation de la pharmacocinétique /métabolisme.**
- **Développement chimique et pharmaceutique: meilleure formulation pour les études cliniques.**

ETUDES CLINIQUES : 5 - 7 ans

- **Phase I : tolérance**
- **Phase II : efficacité**
- **Phase III : essais comparatifs**
- **Phase IV : pharmacovigilance**

LA PHARMACOLOGIE EXPERIMENTALE

Outils :

1-Screening (criblage) :

C'est soumettre à des essais biologiques des substances prises ou non au hasard.

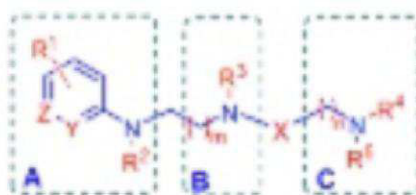
❖ Screening général :

- Couvre toutes les activités biologiques (test appartenant à plusieurs systèmes : cardiovasculaire, digestif etc...).
- Permet de découvrir les têtes de série.
- **Mais** : coûteux, rendement faible , caractère aléatoire.

❖ **Screening orienté :**

- **Limité à quelques activités appartenant à quelques systèmes seulement.**
- **Ex : recherche de l'activité anti-inflammatoire d'un dérivé non stéroïdien.**

Actuellement : robotisation du screening : criblage à haut débit : nombre élevé de composés soumis à plusieurs tests : gain de temps et d'argent.



High Throughput Screening & Combinatorial Chemistry



2-Modèle :

C'est une préparation expérimentale ou un système visant à reproduire un effet pharmacologique en dehors du sujet original.

Exemple :

- **Antidiabétiques: rats rendus diabétiques (alloxane)**

CLASSIFICATION

- **Modèles spontanés: culture cellulaire, tissu ou organe isolés, animaux sains;**
- **Mutants pathologiques: souris diabétiques, rats hypertendus, souris transgéniques;**
- **Modèles expérimentaux: lésions, infections, intoxication**
- **Modèles négatifs: étude des éléments de résistance d'animaux insensibles**

NATURE DU MODÈLE

- **Modèle in vivo (animal entier)**
- **Modèles in vitro:**
 - **Organe isolé**
 - **Culture cellulaire**
 - **Récepteur ou enzyme purifiés**

Ces modèles sont complémentaires entre eux

3- La réponse biologique :

1-Types:

- Réponse qualitative : effet du tout ou rien

Exemple :

Souris présentant ou non des convulsions après injection d'une substance proconvulsivante.

- Réponse quantitative : réponse mesurable.
 - Continue : graduelle
 - Discontinue : intermittente

4- Evaluation quantitative de l'activité pharmacodynamique:

La Dose efficace 50 (DE50):

Cas d'une réponse qualitative: Dose nécessaire pour produire un effet chez 50% des animaux.

**Cas d'une réponse quantitative: dose
nécessaire pour observer 50% de l'effet
maximum de la molécule étudiée**

EFFET

50%

DE 50

log dose

