

Pharmacologie expérimentale

Dr. Amina BERRADIA

Université de Tlemcen

Faculté de médecine

Département de pharmacie

Email : amina.berradia@univ-tlemcen.dz

3.7 17 Avril 2026

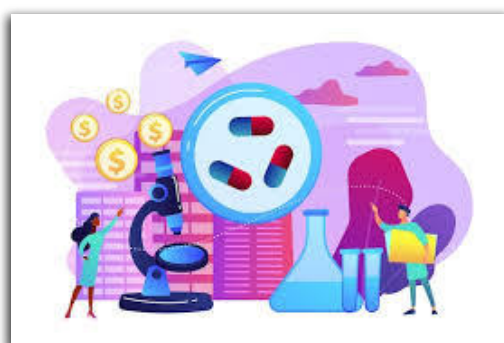


Table des matières

Objectifs	3
Introduction	4
I - Pré-requis	5
II - Exercice : In vivo versus in vitro	6
III - DÉCOUVERTE D'UN MÉDICAMENT	7
1. La recherche empirique	7
2. La modélisation informatique :.....	8
3. Exercice	8
4. Exercice	8
IV - ETUDES PHARMACODYNAMIQUES:	9
1. Le screening pharmacologique.....	9
2. La méthodologie des essais pharmacodynamiques.....	10
3. Exercice	11
4. Exercice	11
V - Différents types de réponses lors des études pharmacodynamiques	12
1. Réponses qualitatives ou du tout ou rien (finalité à visée globale):.....	12
2. Réponses quantitatives (finalité à visée pragmatique):.....	12
3. Quantification de la réponse : Détermination de la dose efficace 50.....	13
4. Exercice	13
5. Exercice	13
VI - Exercice	14
VII - Exercice	15
Conclusion	16
Glossaire	17
Abréviations	18
Références	19
Bibliographie	20
Webographie	21

Objectifs



1. Définir les principes du screening pharmacologique (primaire, secondaire et haut débit).
2. Distinguer, à partir d'exemples concrets, une réponse qualitative d'une réponse quantitative.
3. Comparer les méthodes de découverte d'un médicament : l'approche empirique traditionnelle versus la modélisation informatique moderne.
4. Justifier le choix d'un modèle expérimental et d'un type de modèle pour une recherche donnée.

Introduction



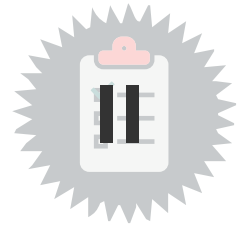
*La recherche pharmacologique constitue un processus multidisciplinaire complexe dont l'objectif final est la découverte de nouveaux agents thérapeutiques plus efficaces et présentant moins d'effets secondaires que ceux existants.**

Pré-requis



- Comprendre la notion de cible biologique (récepteur, enzyme, canal ionique) et l'interaction ligand-récepteur.
- Savoir identifier les variables (indépendantes et dépendantes) dans un protocole expérimental.
- Distinguer entre une donnée catégorielle (présence/absence) et une donnée continue (mesure numérique).

Exercice : In vivo versus in vitro



Pour tester la toxicité de l'extrait de plante sur le foie, vous avez le choix entre :

1. Une culture de cellules hépatiques humaines (In vitro).
2. Un modèle de rat vivant (In vivo).

Lequel choisiriez-vous pour une étude préliminaire rapide et peu coûteuse ? Quel est le risque majeur de ne pas tester sur le rat à l'étape suivante ?

DÉCOUVERTE D'UN MÉDICAMENT



Schématiquement, deux méthodes sont possibles pour parvenir au développement d'un médicament :

1. La recherche empirique



Fondamental

La source la plus ancienne de médicaments a été l'observation des effets exercés sur l'homme ou l'animal par des substances végétales.

[cf. Fleming]



Exemple

les hémorragies constatées sur les bovins nourris de fourrage de trèfle, à l'origine de nos anti-coagulants oraux, anti-vitamine K.



Fondamental

Certains sont issus des médecines traditionnelles ou de la pratique des poisons (curare, belladone).



Exemple

l'écorce de saule, utilisée depuis des siècles contre la fièvre et les douleurs «rhumatismales» nous a donné l'aspirine, et sa filiation d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens.



Méthode

La recherche *empirique** des effets biologiques des substances chimiques a été systématisée dans le criblage (screening).



2. La modélisation informatique :



Définition

consiste à identifier précisément l'anomalie biochimique à l'origine d'une maladie, puis à concevoir une molécule capable de la corriger. Une fois la cible (le récepteur) identifiée, il s'agit de synthétiser une molécule s'y adaptant parfaitement, pour pouvoir se fixer dessus et l'inhiber ou la stimuler. Toutes les données concernant la configuration tridimensionnelle de la cible sont traitées informatiquement pour parvenir à modéliser une molécule dont la composition chimique et la configuration dans l'espace permettent un accouplement parfait.

3. Exercice

Quelle affirmation correspond à la recherche empirique ?

- ☐ Concevoir une molécule après identification précise d'une anomalie biochimique
- ☐ Observer les effets des substances végétales sur l'homme ou l'animal
- ☐ Utiliser uniquement des données informatiques tridimensionnelles
- ☐ Synthétiser une molécule après modélisation numérique

4. Exercice

Quel est le principe fondamental de la modélisation informatique dans la recherche de nouveaux médicaments ?

ETUDES PHARMACODYNAMIQUES:



En pratique, les études pharmacodynamiques se subdivisent en 2 phases:*

- La première phase est celle du « screening ».
- La seconde phase comporte souvent, chez différentes espèces animales des études approfondies précisant l'effet observé chez l'animal sain ou chez l'animal malade.

1. Le screening pharmacologique

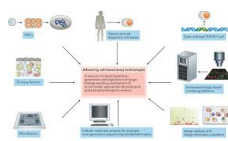


C'est un criblage des molécules par des tests codifiés pour découvrir d'éventuelles propriétés pharmacologiques.

L'accès au marché du médicament est un processus complexe qui peut durer + de 10 ans.



Le screening pharmacologique comporte une phase primaire, ou **screening général**, qui consiste en une présélection rapide et systématique d'un grand nombre de molécules à l'aide de tests simples, reproductibles et peu coûteux, afin d'identifier celles présentant une activité biologique potentielle et d'éliminer les composés insuffisamment actifs ou délétères. Les molécules actives ou très actives sont ensuite soumises à **un screening secondaire**, ou orienté, plus ciblé et approfondi, visant à confirmer et quantifier une activité pharmacologique définie, à préciser les effets souhaitables et indésirables, et à établir la relation structure-activité. Actuellement, ces étapes sont optimisées par le screening à haut débit, permettant l'évaluation simultanée d'un nombre élevé de composés avec un gain de temps et de coûts.



Screening pharmacologique

Les étapes qui suivent le screening:



Une fois ce screening effectué, le travail n'est pas terminé. Les quelques composés retenus doivent être étudiés du point de vue de leur toxicité et de leur efficacité potentielle; ils seront aussi améliorés pour les rendre le plus actif possible. En général, **un seul composé** est retenu à l'issue de cette phase: c'est lui qui pourra faire l'objet d'un essai thérapeutique chez l'homme.

2. La méthodologie des essais pharmacodynamiques

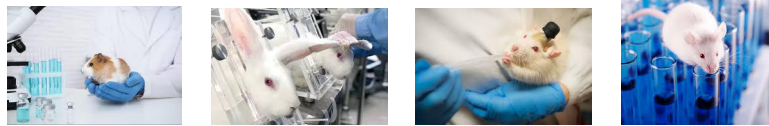


C'est l'ensemble des méthodes permettant d'étudier l'activité des molécules dans le but:

- De sélectionner les molécules présentant une activité pharmacodynamique pour le développement pharmaceutique.
- D'étudier un mécanisme d'action.



Un modèle expérimental est une préparation ou un système utilisé pour reproduire un effet pharmacologique **en dehors du sujet original**.*



Animaux de laboratoire



L'**expérimentation in vivo** consiste à utiliser des animaux pour étudier les fonctions physiologiques, tester des traitements et évaluer des interventions cliniques. Elle est réalisée selon des protocoles précis pour observer les effets des médicaments ou des pathologies sur l'animal. Parallèlement, les méthodes alternatives à l'expérimentation animale reposent sur **des systèmes in vitro**, des modèles informatiques ou d'autres techniques simulant les réponses biologiques, permettant de limiter l'usage d'animaux tout en fournissant des données expérimentales fiables et reproductibles.



Méthodes in vivo

[cf. Animaux de laboratoire ibti]





Les **modèles** peuvent être classés selon leur mode d'expression :

- **Modèle au sens strict** : reproduit les mêmes performances et mécanismes que l'objet étudié dans une structure différente.
- **Simulateur** : reproduit une réponse comparable mais selon une logique différente.
- **Modèle fragmentaire** : reproduit partiellement les caractéristiques du sujet original, nécessitant souvent plusieurs modèles complémentaires.
- **Modèle homologue** : présente de nombreuses similitudes malgré certaines différences.
- **Modèle analogue** : permet l'étude précise d'un élément particulier sans similitude globale avec le modèle humain.

3. Exercice

Le screening à haut débit se caractérise par :

- ☐ Des tests manuels lents
- ☐ L'utilisation d'un seul animal
- ☐ Une méthode miniaturisée et automatisée permettant de tester des milliers de molécules
- ☐ Une étude uniquement clinique

4. Exercice

Citez deux objectifs des études pharmacodynamiques.

Différents types de réponses lors des études pharmacodynamiques



1. Réponses qualitatives ou du tout ou rien (finalité à visée globale):



Fondamental

La réponse au cours de l'essai est caractérisée par la présence ou l'absence d'une action:



Exemple

- Animal présentant ou non des convulsions après injection de sulfate de strychnine.
- Animal survivant ou succombant à un traitement.
- Animal criant ou demeurant silencieux à l'application d'un stimulus douloureux après traitement par un analgésique.

Activités pharmacodynamiques	Symptômes évalués
Anti-inflammatoire	Cedème
Antipyrétique	Température corporelle
Analgésique	Perception douloureuse
Antitussif	Toux
anti hypertensive	Tension artérielle

symptômes évalués par rapport à l'activité pharmacodynamique de quelques médicaments.

2. Réponses quantitatives (finalité à visée pragmatique):



Fondamental

*La réponse pharmacologique peut être continue (graduelle), lorsqu'elle varie de manière progressive dans les limites physiologiques, ou discontinue, lorsqu'elle varie par unités ou fractions d'unités.**



Exemple

- **Réponse continue** : modification de la pression artérielle après injection de diverses doses d'adrénaline ; poids des vésicules séminales du rat traité par divers androgènes ; contraction de l'intestin isolé sous l'influence de l'histamine. La réponse graduelle est souvent d'une expression assez difficile.
- **Réponse discontinue** : nombre de petits dans une portée de souris ; variation du pourcentage d'éléments figurés du sang après divers traitements ; nombre de toux chez le chat après irritation des voies aériennes et traitement par antitussif.

3. Quantification de la réponse : Détermination de la dose efficace 50



Définition

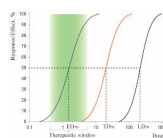
La DE_{50} * est la dose qui inhibe l'apparition de 50 du symptôme de la pathologie expérimentale induite chez les animaux de laboratoire.



Méthode

En pharmacologie expérimentale la mise en évidence d'une activité pharmacologique se fait toujours **par rapport au lot témoin**, constitué d'animaux recevant uniquement le véhicule (eau physiologique, eau distillée).

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



[cf. pharmacodynamie]

4. Exercice

Une réponse qualitative (tout ou rien) se caractérise par :

- ☐ Une variation progressive de l'intensité de l'effet
- ☐ Une mesure de la durée de l'effet
- ☐ La présence ou l'absence d'un effet
- ☐ Une variation en unités numériques

5. Exercice

Quelle est la différence entre une réponse quantitative continue et une réponse quantitative discontinue ?

Exercice



Vous testez un nouvel antihypertenseur. Vous obtenez les deux résultats suivants :

Le produit diminue la pression artérielle de 150 mmHg à 120 mmHg.

Le produit est classé comme "Efficace" par le clinicien car il ramène la tension dans la norme.

- ☐ 1 est qualitative, 2 est quantitative.
- ☐ 1 est quantitative, 2 est qualitative.
- ☐ Les deux sont quantitatives car elles parlent de santé.
- ☐ Les deux sont qualitatives car elles dépendent de l'interprétation.

Exercice



Pour étudier le mécanisme d'action précis d'un médicament sans l'influence des régulations hormonales ou nerveuses de l'organisme, quel modèle expérimental est le plus approprié ? Justifiez en un mot.

Conclusion



Le choix du « bon » modèle animal en expérimentation pharmacologique est nécessaire pour pouvoir transposer les résultats à l'homme; cependant pour garder une démarche rigoureuse, le modèle doit être validé et doit répondre aux critères cités.

Évidemment, il n'existe pas de modèle parfait mais l'étude des modèles aboutit à mieux connaître les mécanismes et les causes d'une pathologie et conduit souvent à affiner le modèle initial.

Glossaire



empirique

Qui ne s'appuie que sur l'expérience, l'observation, non sur une théorie ou le raisonnement.

Abréviations



DE50 : La dose efficace 50

Références



- 1 H.Toumi: Cours de pharmacologie générale du cursus de pharmacie,
- 2 A.Ghorab: Modèles expérimentaux de la dépression chez le rat et la souris, mémoire de fin d'étude DEMS, Pharmacologie, 2003.

Bibliographie



J.Dumas: Les animaux de laboratoire (Anatomie, Particularités physiologiques, Hématologie, Maladies naturelles, Expérimentation), collection de l'institut Pasteur, Edition médicale Flammarion, 1954.

M.DAOUED BRIKCI: Techniques de pharmacologie, office des publications universitaires, Février 1989.

Webographie



Bioethics.agrocampus.ouest.euf/pdf 2007