

Médecine expérimentale

Oussama Essahili



Démarche expérimentale en médecine

Pensée et esprit critique dans la pratique et l'enseignement médical

Recherche & Développement d'un nouveau médicament

Encadrement éthique et juridique de la recherche expérimentale

MEDECINE EXPERIMENTALE – Pr ZAMD

Chapitre I – Démarche expérimentale en médecine

Introduction

Médecine : « l'art de la guerre » contre la maladie

– Prévention – Diagnostic – Traitement

Médecine : savoir + savoir-faire + savoir être

Science : (≠ occultisme)

– **Connaissance** relative à des phénomènes obéissant à des **lois** et vérifiés par des **méthodes expérimentales**

– Ensemble de **connaissances** fondées sur l'étude
– Ensemble **structuré** de **connaissances** qui se rapportent à des faits obéissant à des **lois objectives** (ou considérés comme tels) et dont la mise au point exige **systématisation** et **méthode**

Expérience :

– « Epreuve, essai effectués pour étudier un phénomène »
– « dans le langage scientifique, fait provoqué ou attendu pour vérifier une hypothèse, une loi, et arriver ainsi à une connaissance théorique de la façon dont se passent les choses »

Notion d'**expérience** vs Notion d'**enquête**

– **Enquête** : on **observe** des phénomènes tels qu'ils se présentent naturellement sans les influencer

– **Expérience** : on **provoque** les phénomènes auxquels on s'intéresse en maîtrisant certains facteurs

+ Notion de plan d'expérience pour maîtriser quelques facteurs

+ Mais il reste x facteurs non maîtrisés, non contrôlés

Démarche expérimentale : « pierre angulaire » de la science :

– Observation – Hypothèse/Expérimentation
– Dédution (confirmation/infirmer hypothèse)

Médecine expérimentale = la part scientifique de la médecine

= **RECHERCHE MEDICALE**

– Connaissances médicales élaborées grâce à la méthode expérimentale

– **PRINCIPES** : Rigueur, objectivité, transparence (**ROT**aract)

Claude Bernard (1813–1878) :

– Père de la physiologie moderne

– Il pose les principes de la médecine expérimentale.

– Il développa le schéma "observation, hypothèse, confirmation/infirmer"

Cette méthodologie scientifique lui a permis de faire progresser la physiologie et la médecine dans les domaines de la neurologie, de la digestion et de la régulation endocrinienne.

Etendue de la médecine expérimentale (Champ d'action)

Toutes questions en rapport avec la santé :

- Demeurées sans réponses
- Aux réponses controversées

Tous domaines scientifiques :

- **Science fondamentale**
- **Sciences cliniques**
- **Voire sciences humaines**

Tous niveaux spatio-temporels :

- De l'atome à l'univers ...
- Depuis Adam jusqu'à la fin des temps ...

Objectifs de la médecine expérimentale

Comprendre pour prévenir :

+ Fonctionnement normal (physiologie)

+ **La dysfonction (physiopathologie)**

Créer & tester les moyens du diagnostic :

+ Biologie + Radiologie + Endoscopie...

Inventer & tester les thérapeutiques :

+ Médicales + Chirurgicales ...

Démarche expérimentale en médecine

Médecine expérimentale (recherche)

+ Méthode expérimentale : Rigueur, objectivité, transparence

Médecine expérimentale :

+ Recherche de preuves à travers une démonstration

+ Preuve : fait ou raisonnement -> établir solidement **vérité**

+ 2 types preuves (**épistémologie**) : statut complexe !

- Preuve formelle (déduction) : du **général** au **particulier** (D-F-G)
Ex : preuve mathématique
Axiomes & règles de raisonnement : confirmer/infirmier hypothèse départ
- Preuve par induction : du **particulier** au **général**
Vraie avec une certaine probabilité (estimation dépend connaissances disponibles)
Expérience : ne prouve rien mais répétition d'expériences similaires
-> **régularité statistique +++** (essais thérapeutiques)

Etapes de la démarche expérimentale (obligatoire)

Construction raisonnement scientifique : se poser des questions, imaginer des réponses réalistes mettant en œuvre des activités expérimentales

- ETAPE 1 : Observation -> déceler faits remarquables

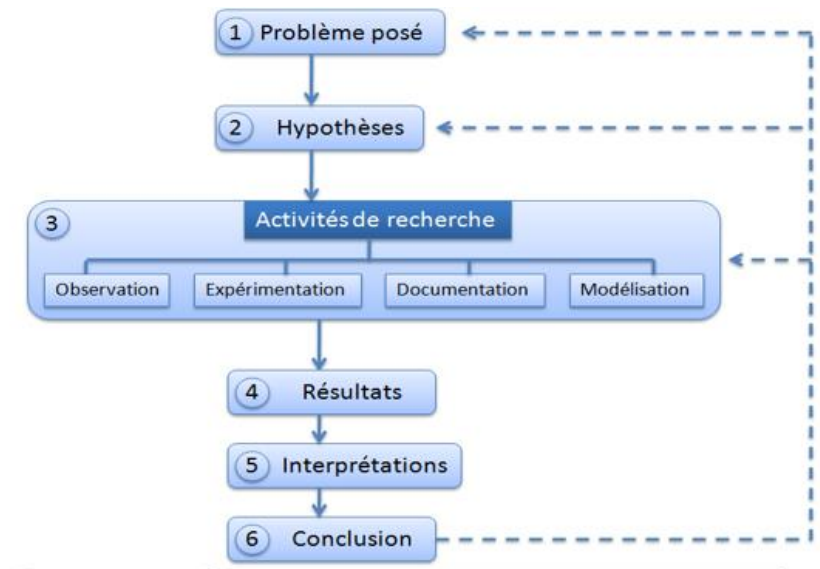
Elaboration problématique (Théorie & modèles explicatifs déjà proposés)

- ETAPE 2 : Analyse bibliographique (délimiter champ d'étude)

- ETAPE 3 : Formulation hypothèses & prédictions

- ETAPE 4 : Opérationnalisation : Protocole & Modèle expérimental

- ETAPE 5 : Traitement des données : Recueil, Analyse, Interprétation



Le scientifique cherche à comprendre le monde

Le savant complet est celui qui embrasse à la fois la théorie et la pratique expérimentale

- 1) - Il constate un fait
- 2) - à propos de ce fait, une idée naît dans son esprit
- 3) - en vue de cette idée, il raisonne, institue une expérience, en imagine et en réalise les conditions matérielles

Le savant complet est celui qui embrasse à la fois la théorie et la pratique expérimentale.

- 1) il constate un fait
- 2) à propos de ce fait une idée naît dans son esprit
- 3) en vue de cette idée, il raisonne, institue une expérience, en imagine et en réalise les conditions matérielles
- 4) de cette expérience résultent de nouveaux phénomènes qu'il faut observer, et ainsi de suite

L'esprit du savant se trouve en quelque sorte toujours placé entre **deux observations** : l'une qui sert de point de départ au **raisonnement**, et l'autre qui lui sert de **conclusion**.

Claude Bernard, « Introduction à l'étude de la médecine expérimentale »

OBSERVATION	<p>Permet de déceler des faits remarquables</p> <p>Permet l'élaboration de la problématique (Théorique & modèles explicatifs déjà proposés)</p> <p>Est à la base des méthodes des sciences naturelles</p> <p>Usage d'instruments : loupe, ordinateurs, appareil, microscope</p>
ANALYSE BIBLIOGRAPHIQUE	<p>Délimiter champ d'étude</p> <p>Accéder à l'information (papier ou numérique, centres de documentation, bibliothèques, en ligne, via internet)</p> <p>Sélectionner l'information</p> <p>Stocker l'information</p> <p>Utiliser l'information</p> <p>Permet de vérifier la question de recherche (QCM)</p> <p>Nécessite le recours à des bases de données exhaustives (QCM)</p> <hr/> <p>MASSE d'information en croissance exponentielle</p> <p>INTERNATIONALISATION évidente, l'anglais est devenu la langue vernaculaire</p> <p>Influence de la NUMERISATION</p> <p>Evolution des OUTILS d'accès à l'INFORMATION et des SUPPORTS</p>
FORMULATION HYPOTHESES & PREDICTIONS	<p>Le travail scientifique consiste à transformer des hypothèses implicites en hypothèses explicites, hypothèses sur les relations qui peuvent exister entre les faits observés.</p> <div style="display: flex; align-items: center; justify-content: center;"> <div style="text-align: right;"> <p>Théorie</p> <p>Faits observés</p> </div> <div style="text-align: center;"> <p>→</p> <p>Hypothèse</p> </div> <div style="text-align: left;"> <p>→</p> <p>Vérification</p> </div> </div> <p>Une hypothèse est une proposition ou une explication que l'on se contente d'énoncer sans prendre position sur son caractère véridique, c'est-à-dire sans l'affirmer ou la nier. Il s'agit donc d'une simple supposition, appartenant au domaine du possible ou du probable. Une fois énoncée, une hypothèse peut être étudiée, confrontée, utilisée, discutée ou traitée de toute autre façon jugée nécessaire, par exemple dans le cadre d'une démarche expérimentale.</p>

OPERATIONNALISATION	<p>Expérimentation : prolongement de l'observation</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aspect « fondamental » : Expérimentations in vitro sur organe, sur cellules et in vivo chez l'animal - Aspect « clinique » : essais cliniques <p>Comment confirmer ou infirmer l'hypothèse ?</p> <p>Comment maîtriser les facteurs intercurrents ?</p> <p>Comment voir la vérité de tous ses côtés ?</p> <p>Le protocole doit être écrit et comporter les éléments suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Définition du ou des buts et des conditions de l'expérience ○ Définition du ou des facteurs dont on désire étudier l'influence, et de ses ou de leurs modalités ○ Définition des individus ou d'une manière plus générale, des unités expérimentales qu'on se propose d'observer ○ Définition des observations qui doivent être réalisées ○ La manière dont les différents objets devront être affectés aux différentes unités expérimentales, en constituant le dispositif expérimental ○ Des informations générales relatives à l'analyse des résultats <p>Objectif dispositif expérimental = obtenir un essai :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ D'une puissance maximale ○ D'une interprétation simple ○ Permettant raisonnablement d'attribuer la causalité des phénomènes observés ○ D'une faisabilité pratique et éthique <p>Modèle expérimental</p> <p>« <i>Système physique, mathématique ou logique représentant les structures essentielles d'une réalité et capable à son niveau d'en expliquer ou d'en reproduire dynamiquement le fonctionnement</i> » (Birou 1966).</p>
----------------------------	--

	<ul style="list-style-type: none"> - Représentation de la réalité (la carte du Maroc n'est qu'une représentation du Maroc) - Vise une ressemblance suffisante sans être parfaite (différence modèle du corps humain version sculpteur et version médecin) - Permet la prédiction du comportement d'un système <p>Le modèle est-il universel ? Non</p> <ul style="list-style-type: none"> - Correspondance avec la réalité dans une certaine plage de validité - La ressemblance modèle-réalité est par moment quantifiable <p>Ex : Les prévisions météorologiques avec l'indice de fiabilité</p> <p>Exemples de modèle : Modèles logiques Modèles numériques Modèles statistiques Modèle de l'atome de Bohr Modèle de l'électromagnétisme</p>
Traitement des données	<p>Recueil, Analyse et Interprétation des résultats sont une étape incontournable</p> <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center;"> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #0056b3; color: white; text-align: center;"> Il faut consigner tout ce qu'on projette de faire et faire tout ce que l'on projette ! </div> <div style="font-size: 2em;">↓</div> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #0056b3; color: white; text-align: center;"> C'est un apprentissage permanent d'une rigueur « implacable » ! </div> </div> <p style="text-align: center;">Cahier de laboratoire Electronic-lab-book</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; background-color: #0056b3; color: white; text-align: center; margin: 10px auto; width: 80%;"> C'est le seul moyen de ne pas rater un élément important et qui pourrait expliquer des résultats d'apparence « incompréhensibles » </div> <p>Dimension éthique & déontologique : Hippocrate – "Serment"</p>

Conclusion

« L'expérience est le nom que l'on donne à ses erreurs » **Oscar Wilde**

« Le douteur est le vrai savant, il ne doute que de lui-même et de ses interprétations, mais il croit à la science ; il admet même, dans les sciences expérimentales, un criterium ou un principe absolu, le déterminisme des phénomènes, qui est absolu aussi bien dans les phénomènes des corps vivants que dans ceux des corps bruts » **Claude Bernard**

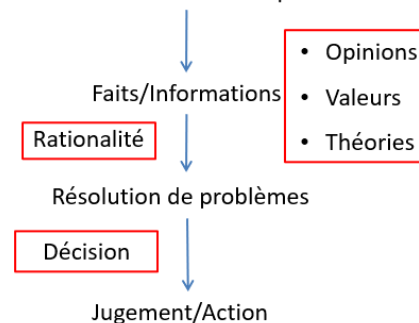
« Tout ce que je sais c'est que je ne sais rien » **Socrate**

Chapitre II – Pensée et esprit critique dans la pratique et l'enseignement médical

Définitions :

Pensée critique (Critical thinking)

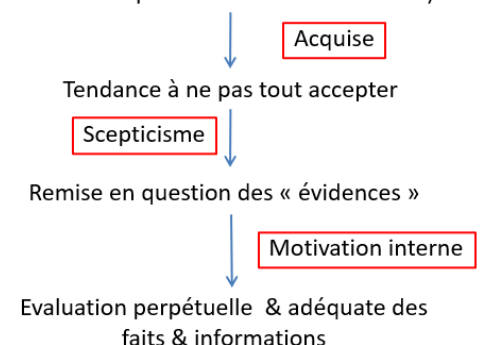
Processus INTELLECTUEL discipliné & actif



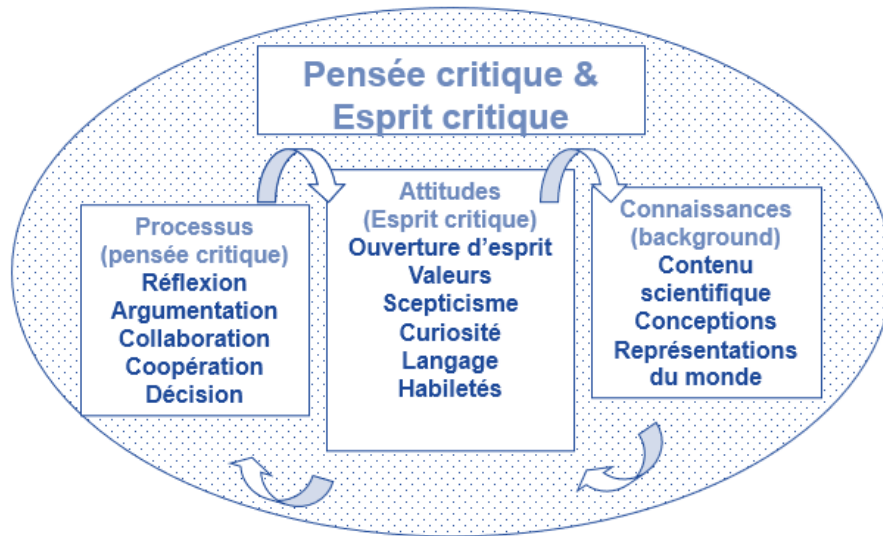
«Critical thinking is reflective and reasonable thinking that is focused on deciding what to believe or do» (Ennis, 1985)

Esprit critique (Critical mind)

Σ (langage, attitudes, dispositions, habitudes pensée & traits de caractère)



QCM : Remise en question des préjugés (ou évidences) est essentielle pour penser de façon critique/Pensée critique permet de **juger** la véracité d'une information



Pourquoi la pensée critique ?

« Je pense, donc je suis » René Descartes

1. Décider que faire
 2. Décider quoi croire
- Activation partie logique, raisonnable de notre esprit : partie importante pour qualité pensée critique (psychologie)

- Intérêt de développer un esprit critique : « recourir à cette capacité nous permet de **moins nous tromper**, ou de **moins nous faire tromper** »
 « Les personnes qui font preuve d'une pensée critique sont, en principe, mieux armées pour **se développer d'une façon continue**, non seulement sur le plan **cognitif**, mais aussi sur les **plans affectif, professionnel et social** »
 (Jacques Lalibreté, 1995)

Elements d'histoire :

Ère grecque :

Socrate : dénonciateur des sophismes / sens commun (*raccourcis de raison ne résistant pas à examen critique*)

Méthode socratique

Ère islamique :

يَا أَيُّهَا الَّذِينَ آمَنُوا إِن جَاءَكُمْ فَاسِقٌ بِنَبَأٍ فَتَبَيَّنُوا أَن تُصِيبُوا قَوْمًا بِجَهَالَةٍ فَتُصْحَبُوا عَلَىٰ مَا فَعَلْتُمْ نَادِمِينَ

Ère moderne :

Pensée critique en pédagogie :

- Nette évolution (corrélation // usage rationnel documents)
- États-Unis : courant Critical thinking dans éducation
 - + Nombreuses publications
 - + Promotion : fondation
- Débats : conditions & possibilités enseignement à l'école
 - + Cours à part ?
 - + Intégration dans divers champs disciplinaires enseignés ?
- Matthew Lipman : intégrer pensée critique dès début scolarité

En France :

- Dimension enseignement en collège et lycée
- Plusieurs matières : études de documents + débats
- Site Eduscol : mise au point esprit critique dans Éducation nationale
- **Mai 2020** : ministère culture lance appel à projet « pour aider chacun à renforcer son esprit critique et favoriser le débat contradictoire, avec l'aide des professionnels de l'information et de tous ceux qui veulent s'engager dans ce projet. »

Structure de la pensée & de l'esprit critique :

12 capacités de la pensée critique

Concentration (1 question)

Analyse arguments

Formulation & résolution questions clarification ou contestation

Évaluation crédibilité source

Observation & appréciation de rapports d'observation

Élaboration & appréciation de déductions

Élaboration & appréciation d'inductions

Formulation & appréciation jugements de valeur

Définition termes & évaluation définitions

Reconnaissance présupposée

Respect étapes processus décision (action)

Interaction autres personnes (présentation position : argumentation orale ou écrite)

14 attitudes pour l'esprit critique

Souci d'énoncer clairement le problème ou la position
Tendance à rechercher les raisons des phénomènes
Propension à fournir un effort constant pour être bien informé
Utilisation de sources crédibles et la mention de celles-ci
Prise en compte de la situation globale
Maintien de l'attention sur le sujet principal
Souci de garder à l'esprit la préoccupation initiale
Examen des différentes perspectives offertes
Expression d'une ouverture d'esprit
Tendance à adopter position (et à la modifier) quand les faits le justifient ou qu'on a des raisons suffisantes de le faire
Recherche de précisions dans la mesure où le sujet le permet
Adoption démarche ordonnée (si parties d'ensemble complexe)
Tendance à appliquer capacités pensée critique
Considérer sentiments, niveau connaissance, degré maturité intellectuelle des autres

Méthodes de la pensée critique : par le Jugement réflexif

3 étapes : **Analyse**, **Evaluation** et **Interférence**

Analyse		
Identification de la thèse - Se concentrer sur la question principale - Lister les questions secondaires - Lister + comprendre arguments (structure, type) - Prendre distance avec ses propres convictions - Eviter les préjugés - Avancer l'antithèse et ses arguments : ajouter des « mais » aux « parce que »	Champ d'action de la pensée critique La preuve critique s'applique à des arguments : - Des preuves - Des conceptualisations - Des méthodes - Des critères - Des contextes	Décortiquer un argument - Extraire la structure de l'argument - Identifier type arguments

Evaluation	
Evaluer force & faiblesse chaque argument : - Crédibilité - Pertinence - Force logique de la structure - Equilibre de preuves dans l'argument Rechercher : - Biais - Ambiguïtés & discordances - Relations entre arguments Elaborer un point de vue : - Discussion/échanges - Sur critères objectifs	Le questionnement critique <u>Qui ? Auteur</u> « Fiabilité » ou autorité personne émettrice Protagonistes (par qui, pour qui, contre qui) <u>Quoi ? Nature</u> (Qualité intrinsèque) Type d'argument, Forme logique Rhétorique, Richesse documentaire Résistance aux « faits » Extension (degré d'universalité) Eviter raisonnements fallacieux, etc <u>Où ? Source :</u> Média, Institution, Expert, Organisme, etc. <u>Quand ? Chronologie</u> Anachronisme Rapports événements marquants (causalité ?) <u>Comment ? Technique diffusion</u> Par assertions, arguments ou forme polémique Méthodes visant à toucher le public Contradictions ? <u>Pourquoi ? Motivations auteur</u> Altruisme/Humanisme Manipulation Propagande idéologique Prosélytisme Marketing ou publicité lucrative Besoin de reconnaissance sociale

Inférence
Adoption opinion - Prendre position basée sur arguments pertinents, crédibles & logiques - Structurer conclusion : être ou ne pas être d'accord avec thèse initiale - Argumenter son point de vue - Evaluer sa démarche - Mettre ses idées en ordre - Communiquer en justifiant ses propos - Répondre aux questions

Acquisition d'une pensée critique

Acquisition d'un esprit critique

Les facteurs favorisants	Les facteurs limitants
<ul style="list-style-type: none"> - Abondance informations (internet +++) - Culture scientifique : mise en exergue <ul style="list-style-type: none"> + Questionnement + Critique constructive + Structuration réflexion - Diversification domaines d'application : attention réseaux sociaux - Le temps +++ - Enseignement adéquat - L'interaction +++ 	<ul style="list-style-type: none"> - Valeurs partagées - Orientations & préférences sociales - Croyances basé sur l'émotion, langue, idées, savoir ambiants - Us & coutumes (vécu, histoire, patrimoine)

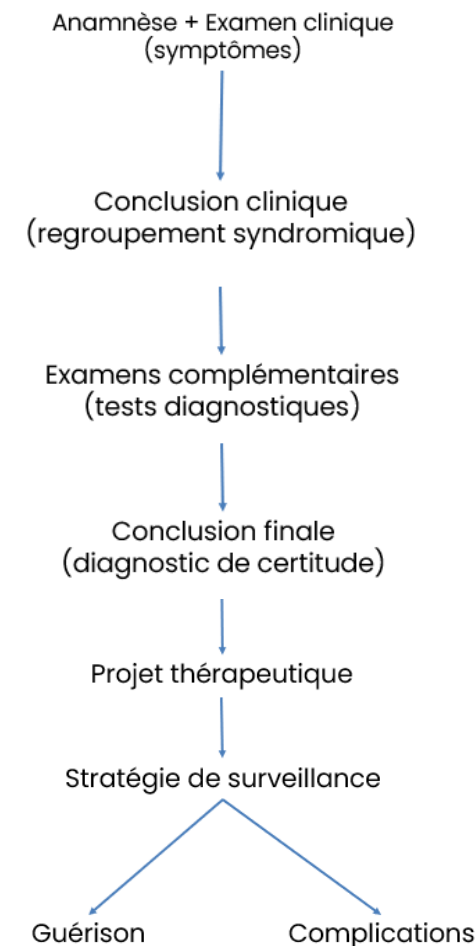
Maturation développementale

La pensée spontanée	L'effort de réflexion	Le bien-penser
Préréflexif	Quasi-réflexif	Réflexif
Mouvement automatique	Tend vers la 1 ^{re} solution	Orienté vers la recherche et l'autonomie
Point de vue de l'autorité	Son point de vue	Vision élargie
La connaissance est correcte et certaine	Les affirmations de la connaissance peuvent contenir de l'incertitude	Le sujet donne son avis sur sa vision des connaissances

Pensée critique en pratique médicale

Problème de santé :

- Physio-patho - Statistiques - Facteurs de risque
- Traitement médical (Pharmacologie, diète)
- Elements de surveillance
- Manifestations
- Complications
- Moyens d'investigation

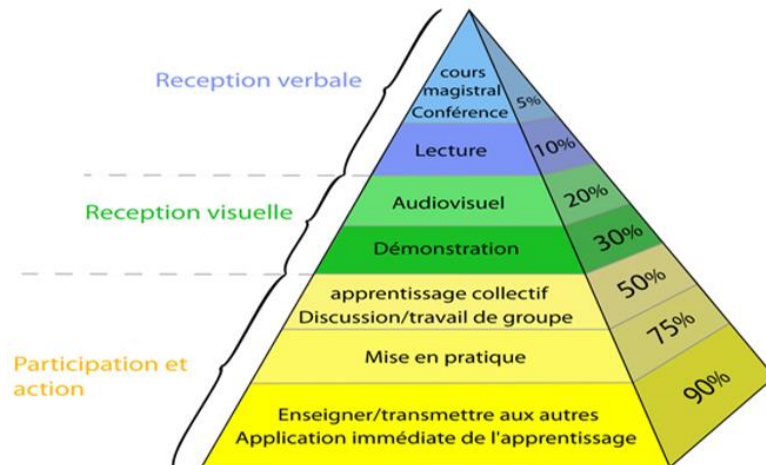


Pratique critique dans l'enseignement de la médecine

- La médecine : une discipline mutante (exemple concret : COVID)

- Tyrannie des programmes
- Nécessités formation à finalité opérationnelle
- Volume insensé des connaissances à acquérir
- COVID : 82 436 résultats (décembre 2020)
- Laps de temps court (malgré 7 ans d'études)
- Évaluation à l'ère des TIC
- Contrainte enseignants à :
- Cibler l'apprentissage
- Gestion de connaissances
- Gestion de compétences

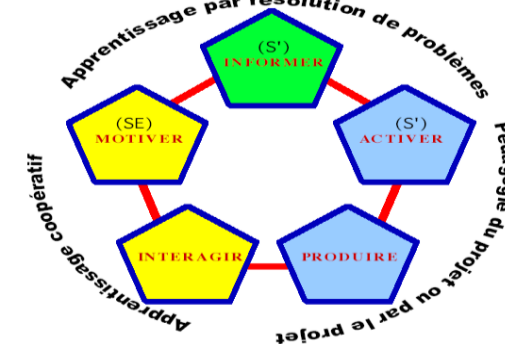
Pourcentage moyen de la rétention du contenu après 24 heures, selon la méthode d'enseignement :



Enseignement en médecine : induire l'autonomie

- Les rôles catalyseurs des connaissances antérieures
- Le rôle du contexte et de l'expérience concrète
- Les facteurs de motivation
- Le caractère personnel de l'apprentissage
- La nécessité d'un feed-back
- Le caractère interactif et coopératif de l'apprentissage

- L'importance des ressources
- Les compétences de haut niveau à exercer
- La démarche de recherche dans l'apprentissage
- Le changement conceptuel
- L'importance d'une construction
- La réflexion sur l'apprentissage (méta)
- Le lien entre projet personnel, professionnel, d'études



Les méthodes d'enseignements pour induire l'autonomie :

A. La résolution de problèmes (s'informer)

Quelle méthode de résolution de problèmes ?

I D E A L

1. Identifier le problème
2. Définir et représenter le problème avec précision
3. Elaborer les stratégies possibles
4. Appliquer la stratégie possible
5. « Look » ou examiner les résultats

B. Pédagogie du projet ou par le projet (s'activer et produire)

C. Apprentissage coopératif (interagir et se motiver)

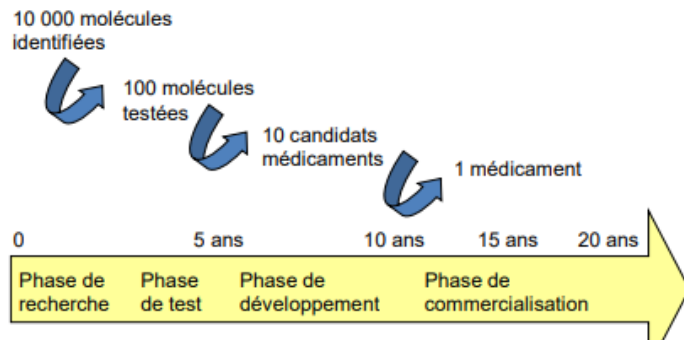
Conclusion :

- Pensée critique présente dans les différentes disciplines logiques
 - + Même cheminement : analyse-évaluation-inférence
- Médecine & enseignement médical : bons terrains d'application de la pensée critique
- Acquisition de l'esprit critique au cours de la formation & la pratique médicale : une plus-value recherchée

MEDECINE EXPERIMENTALE – Pr RAHMOUNE

Chapitre I – Recherche & Développement d'un nouveau médicament

De l'idée au produit : genèse d'un médicament

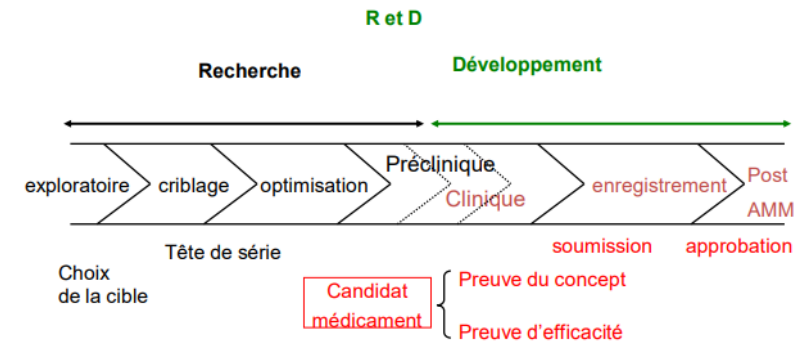


Phase de recherche	Phase de test	Phase de développement	Phase de commercialisation
10000 molécules identifiées	100 molécules testées	10 candidats médicaments	1 médicament
10 ans de recherche/développement Coût d'une molécule innovante en 2003 est 802 millions de dollars			2 à 3 ans de procédures administratives

Médicament ?

- **Loi n° 17-04** portant code du médicament et de la pharmacie.
- **Article premier** : On entend par « médicament », au sens de la présente loi, toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit pouvant être administré à l'homme ou à l'animal en vue **d'établir un diagnostic médical** ou de restaurer, corriger ou modifier leurs **fonctions organiques**.

Découverte d'un nouvel médicament :



Recherche	Exploratoire (Choix de la cible) Criblage (Tête de série) Optimisation Préclinique (Candidat médicament : preuve du concept & preuve d'efficacité)
Développement	Clinique Enregistrement (Soumission) Post AMM (Approbation)

*AMM : Autorisation de mise sur le marché

Source des médicaments ? Biologie – Informatique – Chimie

Cible :

Point d'impact *moléculaire (ou cellulaire)* responsable des effets thérapeutiques du futur médicament

- Enzyme
- Récepteur membranaire ou nucléaire
- Canal ionique
- Interaction protéine-protéine
- Processus cellulaire Etc...

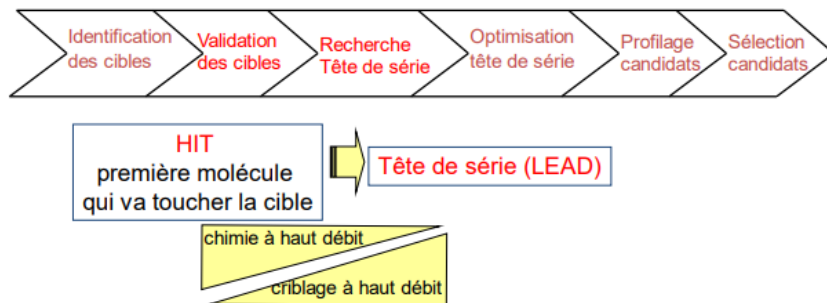
Comment choisir la cible thérapeutique ?

- Cible déjà validée en clinique (médecine fondée sur les preuves ou EBM « Evidence Based Medicine »)
- Pharmacologie clinique
- Physiopathologie humaine
- Génétique humaine
- Animaux génétiquement modifiés (cherche espèce qui peut développer la pathologie)
- Pharmacologie animale, le cobaye dépend de la nature de l'objectif (en cas de maladie dermatologique, on se réfère au lapin)
- Pharmacologie cellulaire
- Génomique fonctionnelle

I. PHASE DE RECHERCHE

Découverte d'un nouvel médicament :

1. **Identification des cibles** : Génomique, protéomique, physiopathologie, histologie, molécules...



2. **Validation des cibles**

3. **Recherche des têtes de série** (HIT : première molécule qui va toucher la cible)

4. **Optimisation des têtes de série** (chimie à haut débit, criblage à haut débit, développement chimique, pharmacologie pré-clinique, toxicologie)

5. **Profilage candidats**

6. **Sélection candidats**

2+3 : Bio-chemo-informatique et « design rationnel »

4 : Bio-chemo-informatique et brevets

Qu'est-ce qu'un Lead ?

- Plusieurs composés sont actifs, mais pas tous sont des leads
 - Les leads doivent avoir **certains critères** associés au projet en cours :
 - **Activité biologique validée** à partir des criblages primaires et secondaires contre la cible connue et ce pour une série de composés
 - Être brevetable **et avoir un bon profil pharmacocinétique initial**
- ~~Excellente tolérance au cours des essais chez l'homme~~
~~Efficacité prouvée chez l'animal~~
~~Risque mutagène exclu chez l'animal~~

Criblage à haut débit : Identification des Leads à Haut Contenu Informationnel

Plateforme de criblage HTS

- Molécules : Chimiothèque
- Tests : Tests enzymatiques, Interaction hormone/récepteur, Interaction protéine/protéine, tests cellulaires, etc.
- Détection : Fluorescence, Chimiluminescence, Absorbance, etc.

Hit-to-Lead

Optimisation des Leads	Chimie-informatique et computationnelle
Confirmation des Hits	Criblage primaire HTS
Production de Leads	Criblage secondaire HTS et chimie-informatique
Clustering des Hits	Chimie-informatique et analyse des librairies molécules

Conception rationnelle des nouveaux médicaments :

- Détermination de la pathologie à traiter
- **Connaissance du mécanisme de la pathologie**
- **Détermination de la cible visée** (récepteur, enzyme)
- **Etude 3D-de la cible** « modélisation in silico »
- **Conception de molécules originales**
- Synthèse de molécules
- Evaluation de l'activité sur la cible : si activité et intérêt, alors prise de brevet (20 ans)

Développement préclinique

Etudes menées **avant l'administration à l'homme** du produit testé.

Elles peuvent être réalisées **in vivo** (sur l'animal entier) ou **in vitro**.

Elles portent sur **les propriétés physiques, chimiques, pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et toxicologiques** du produit.

ETUDES PHARMACOLOGIQUES

Les études pharmacodynamiques	La pharmacologie primaire Etudie le mécanisme d'action spécifique du médicament , in vitro et/ou in vivo : - In vitro : étude de l'action du médicament sur le site spécifique (préparations tissulaires ou lignées cellulaires modifiées) - In vivo : étude de l'action pharmacologique potentielle dans les modèles animaux en rapport avec l'effet thérapeutique attendu
	La pharmacologie secondaire Etudie l'activité pharmacologique globale du médicament , in vitro et/ou in vivo : - In vitro : études des liaisons potentielles de la molécule médicamenteuse avec les récepteurs non cibles - In vivo : études de l'action pharmacologique globale chez les modèles animaux indifféremment de l'effet thérapeutique attendu.
Les études pharmacocinétiques	Etudie conditions d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination du produit (Pharmacocinétique du produit) , in vitro et/ou in vivo : - In vitro : cultures cellulaires, tranches d'organe, organe isolé perfusé... - In vivo : étude de PK globale chez les modèles animaux (choix de l'espèce pertinente)

ETUDES TOXICOLOGIQUES : Indispensables à l'initiation des essais cliniques d'un candidat médicament

Toxicité **aigüe**, toxicité **réitérée ou chronique**, toxicologie de la fonction de la **reproduction**, de **tératogenèse**, études de **mutagenèse**, études de **cancérogenèse**, de **tolérance locale** et de **sensibilisation**.

Toxicité aigüe	- Administration unique, deux espèces rongeurs - Recherche de la DMT (Dose maximale tolérée) => Permet de déterminer le seuil toxique => Evaluer le degré de toxicité - Au moins 2 espèces animales : souris, rat - Dose unique à différentes concentrations observation des animaux au moins 15j.
Toxicité subaiguë	- 4 semaines , 2 espèces, 2 voies d'administration , minimum 3 doses < DMT dont 1 dose thérapeutique
Toxicité chronique	- Permettent de mimer l'exposition dans le temps 52 semaines , 2 espèces dont 1 non-rongeur , 1 voie d'administration , 3 doses - Doses répétées à différentes concentrations (y compris dose maximales tolérées) - Surveillance clinique : poids, consommation alimentaire, comportement - Surveillance biochimique : sang, urines - Fin de période d'observation : sacrifice et étude anatomo-pathologique détaillée (toxicité d'organe ?)

Mutagenèse : étude d'un changement héréditairement transmissible de la séquence ou du nombre de nucléotides de l'ADN (batterie de 3 tests)

Cancérogenèse :

- traitement de longue durée (> 2,5 ans)
- Grand nombre d'animaux
- Difficulté de différencier les tumeurs spontanées des néoformations imputables.

Toxicité de la reproduction :

Segment I (rat)	Traitement des géniteurs jusqu'au terme de la gestation - Examen de la fertilité - Examen de la progéniture (vision, ouïe...) - Examen de la fertilité de la progéniture
Segment II (rat & lapin)	Administration pendant l'organogenèse (6 -> 17 ^{ème} jour) - Foetotoxicité (léthalité) - Tératogenèse (malformation)
Segment III (rat)	Administration du 17 ^{ème} jour de la gestation jusqu'au sevrage - Parturition - Galactogènes - Viabilité et développement post-natal des nouveau-nés

Toxicité à dose répétées :

Durée des études de toxicité à doses répétées étayant les essais de phase I et II dans l'UE, et les essais de phase I, II et III aux Etats-Unis et au Japon

Durée des essais cliniques	Durée minimale des études de toxicité à doses répétées: Rongeurs	Durée minimale des études de toxicité à doses répétées: Non-rongeurs
Dose unique	2-4 semaines	2 semaines
Jusqu'à 2 semaines	2-4 semaines	2 semaines
Jusqu'à 1 mois	1 mois	1 mois
Jusqu'à 3 mois	3 mois	3 mois
Jusqu'à 6 mois	6 mois	6 mois
Plus de 6 mois	6 mois	Longue durée

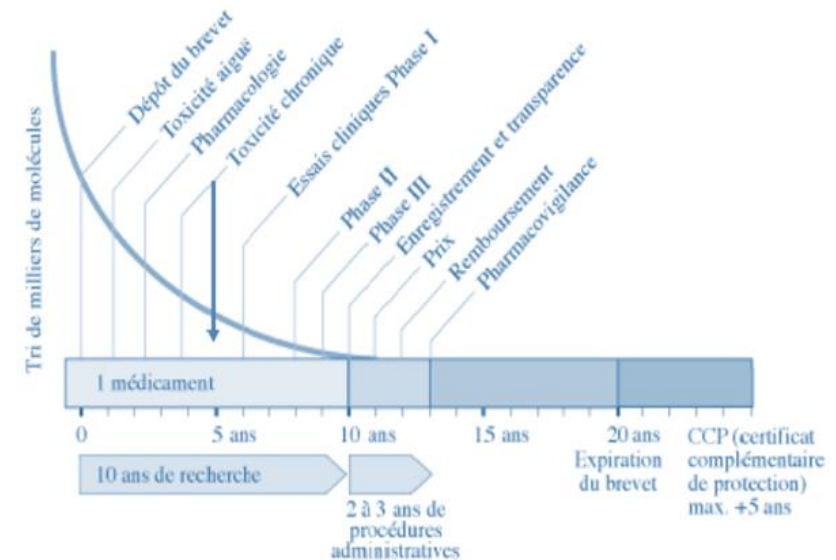
Durée des études de toxicité à doses répétées étayant les essais de phase III dans l'UE et la mise en marché dans toutes les régions

Durée des essais cliniques	Durée minimale des études de toxicité à doses répétées: Rongeurs	Durée minimale des études de toxicité à doses répétées: Non-rongeurs
Jusqu'à 2 semaines	1 mois	1 mois
Jusqu'à 1 mois	3 mois	3 mois
Jusqu'à 3 mois	6 mois	3 mois
Plus de 3 mois	6 mois	Longue durée

Les raisons de rejet des médicaments

- ADME (Pharmacocinétique) 39%
- Manque d'efficacité 30%
- Toxicité animal 11%
- Des effets indésirables graves chez l'homme (Profil toxicocinétique défavorable) 10%
- Divers (Miscellaneous) 5%
- Raisons commerciales 5%

Fin de la phase pré-clinique



II. PHASE DE DEVELOPPEMENT

Les essais cliniques : se déroulent aussi bien en ambulatoire qu'en hospitalier

La recherche préclinique	Phase I, II, III, IV
ANIMAL	HOMME

Les types d'études cliniques :

Étude contrôlée : comparaison du candidat médicament à un autre traitement (autre principe actif ou placebo). Le placebo est une forme pharmaceutique identique au candidat médicament (forme, couleur, goût...) mais ne contenant pas de principe actif.

Étude randomisée : les groupes de patients soumis aux différents traitements sont constitués par tirage au sort.

Étude ouverte : la patient et le médecin connaissent la nature du traitement.

Étude en simple aveugle : seul le médecin connaît la nature du traitement.

Étude en double aveugle : ni le médecin, ni le patient ne connaissent le traitement.

Étude multicentrique : l'étude clinique est effectuée dans plusieurs centres hospitaliers généralement de pays différents.

Étude séquentielle : le traitement subi change au cours du temps.

PHASE I :

OBJECTIFS
<ul style="list-style-type: none"> Détermination de la dose maximale tolérée (DMT) Recherche des effets indésirables en termes quantitatifs et qualitatifs Caractérisation de la dose non acceptable Proposition de la dose thérapeutique en vue des essais de phase II L'étude d'une première pharmacocinétique chez l'homme
METHODOLOGIE
<ul style="list-style-type: none"> Première étude chez l'homme réalisés sur (10 et 100) : <ul style="list-style-type: none"> des volontaires sains (en général) des malades de pathologie incurable (en cancérologie) ayant épuisé les ressources thérapeutiques habituelles Choix de la dose : Escalade de dose Nécessité des patients sans pathologie associée (importante) Pleinement informés du caractère novateur de la molécule Contrôles cliniques et biologiques très rigoureux Essais réservés à certains centres hyperspécialisés

PHASE II :

OBJECTIFS
<ul style="list-style-type: none"> Etablir la relation dose – effet du produit sur un petit nombre de patients Déterminer les paramètres pharmacocinétiques chez les patients
METHODOLOGIE
<ul style="list-style-type: none"> Premières administrations chez le patient Comparaisons de doses (3 à 10 doses) Petits groupes 50 à 500 patients très sélectionnés pour limiter la variabilité de la réponse pour chaque dose étudiée Critère d'efficacité dit de jugement
<ul style="list-style-type: none"> Contrainte de temps : durée = 2 ans Contrainte de qualité : Importance de la qualité de la détermination des doses actives qui seront choisies (vaccins)

PHASE III

Se déroule chez des patients **avec** des terrains et des pathologies associés variés (QCM)

<ul style="list-style-type: none"> = Essais « pivots » sur la population cible Etudes de tolérance (en termes de toxicité) chez les sujets à risques : <ul style="list-style-type: none"> Sujet âgé Insuffisant rénal etc.... Etudes d'interactions médicamenteuses Interactions potentielles Interaction avec les substances qui seront associées aux médicaments
<ul style="list-style-type: none"> Deux essais pivots <ul style="list-style-type: none"> À grande échelle (habituellement quelques centaines à quelques milliers de patients) Sur la population cible Groupe hétérogène : étude multicentrique Comparaison par rapport au placebo ou par rapport au traitement de référence

L'enregistrement d'un médicament

- L'enregistrement d'un médicament signifie que les autorités reconnaissent le médicament et donnent l'autorisation de le mettre à disposition du patient.
- Afin d'être enregistré, tout médicament doit répondre à des exigences de qualité, d'efficacité et de sécurité. A ce sujet, un dossier complet est établi par le responsable de la mise sur le marché. Il regroupe l'ensemble des résultats des essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques.

• **Un médicament = une AMM = octroyé pour UNE indication précise !!!! (Avant la phase 4)**

Garantie la sécurité d'utilisation du produit aussi lgt qu'il est commercialisé
Permet d'autoriser la poursuite des expérimentations du candidat médicament

PHASE IV

-> Contrôle de l'absence de toxicité inattendue rare

- Sur un très grand nombre de patients
- Sans sélection de maladies associées ou d'âge « Dans la vraie vie »
- Affiner la posologie
- interactions médicamenteuses supplémentaires

-> Observatoires et cohortes :

- Connaissances épidémiologiques sur des maladies
- Maladies trop rares pour essais cliniques.
- Etude d'un ensemble de patients tous traités d'une même façon
- Études pharmaco-économiques

Autres : recherche d'autres indications au produit

Paramètres des essais cliniques :

- Un essai clinique reflète le **protocole dont** il est issu.
- Il doit être réalisé selon **une méthodologie rigoureuse. Son suivi est consigné au cours des** consultations dans un **cahier d'observation (CRF)**
- Dans le **cadre législatif approprié.**

Protocole d'un essai clinique :

- Introduction
- **Objectif UNIQUE** mesuré à l'aide du CPJ
- Définition de la maladie
- Définition des patients éligibles (**critères inclusion, non inclusion**)
- **Critère principal de jugement** (singulier et non pluriel)
- Méthode de mesure • Traitements (étudiés + associés)
- **Estime le nombre de sujets nécessaires (NSN) ++**
- Interprétation des résultats
- Extrapolation des résultats
- **Chronologie de l'essai**
- Tolérance des mdts de l'étude
- Méthode de recueil et d'analyse des résultats

Le cahier d'observation (CRF)

- Doit être le **reflet exact du protocole**
- Doit être rédigé en collaboration avec médecins et statisticiens **une fois le protocole écrit.**
- Comprend le **consentement informé signé du patient.**
- eCRF

Objectif unique

Le but ou objectif de l'étude doit être défini avec soin en précisant clairement s'il s'agit de :

1. Démontrer l'efficacité d'un nouveau produit

- Versus **placebo (de plus en plus rare)**
 - 1er mdt dans une catégorie : référence
- Versus référence
 - vérifier les doses employées de la référence et sa qualité

2. Comparer deux thérapeutiques

- Essais de **supériorité**, essais de **différence**, essais de **non-infériorité**, essais d'**équivalence de deux thérapeutiques.**

Définition des patients

Avec des **critères d'inclusion** et **non inclusion**

L'énumération de ces critères est indispensable :

La maladie

- Formes cliniques à inclure
- Existence d'un facteur pronostique
- Nécessité d'examens pour confirmer le diagnostic

Les maladies

- Caractéristiques générales (âge, sexe ...)
- Toujours vérifier la **clause d'ambivalence**

Les traitements en cours ou associés

Critère principale de jugement (CPJ)

- **UNIQUE**, Objectif • Bien défini, précis
- Correspondant au problème clinique posé
- Mais, peut-être **COMPOSITE** (critères indissociables !) ex : AVC + IdM + mortalité cardiovasculaire X l'HTA
- Mesure : **aisée, spécifique, reproductible, standardisée (multicentrique ++)**

Nombres de sujets nécessaires (NSN)

- Indispensable pour **l'extrapolation des résultats**
- Représente l'échantillon représentatif de la population à traiter
- Réalisé à partir du **critère principal retenu**

Randomisation (TAS)

- Lors de la planification, il faut éviter les biais qui peuvent favoriser ou défavoriser un des traitements comparés
- **Randomisation = meilleure façon de pallier les biais** répartition semblable des facteurs pronostiques dans les deux groupes par **TAS**

Encadrement législatif :

- Bonnes Pratiques de Fabrication 1985 • Bonnes Pratiques de Laboratoires 1986
- Bonnes Pratiques Cliniques 1987 • Loi Huriet et Sérusclat 1988
- Directives européennes de 2001/20 CE • Loi d'août 2004
- Décrets d'application août 2006

Acteurs :

Promoteur	Personne physique/morale décidant de l'étude clinique, prend obligatoirement une assurance, transmet le dossier à l'ANSM et au CPP
Investigateur	Médecin réalisant l'essai , doit recueillir le consentement informé/signé du patient ou volontaire sain
Moniteur	Vérifier : la conformité au protocole, les stocks de mdts , les CRF et les documents sources

Chapitre II – Encadrement éthique et juridique de la recherche expérimentale

Recherche expérimentale

- Bonne pratiques du laboratoire
- ICH : conférence internationale d'harmonisation
- CERB : Comités d'éthique et de recherche biomédicale

Bonnes pratiques de laboratoire (pour animaux)

Forment un système de garantie de **qualité** portant sur le **mode d'organisation des études** de sécurité non cliniques ayant trait à la santé et à l'environnement et sur **les conditions** dans lesquelles ces études sont planifiées, réalisées, contrôlées, enregistrées, archivées et diffusées.

Principes de BPL :

- Organisation et personnel de l'installation d'essai
- Programme d'assurance qualité
- Installations
- Appareils, matériaux et réactifs
- Systèmes d'essai
- Eléments d'essai et de référence
- Modes opératoires normalisés
- Réalisation de l'étude
- Etablissement du rapport sur les résultats de l'étude
- Stockage et conservation des archives et des matériaux.

Ethique et expérimentation animale

L'éthique de l'expérimentation animale est fondée sur le devoir qu'à l'Homme de respecter les animaux en tant qu'être vivants et sensibles.

Principes généraux :

- Réflexion sur le bien fondé scientifique, éthique et sociétal
- L'absence de méthodes substitutives
- L'adéquation entre les modèles animaux envisagés et les objectifs scientifiques
- La nécessité de garantir que le choix des espèces ne menace pas la biodiversité
- La limitation du nombre d'animaux au minimum
- Le respect des besoins physiologiques et comportementaux de l'animal

QCM : Assurer une période d'acclimation avec le milieu suffisant avant le début de l'expérimentation, n'utiliser les animaux que dans l'absence des méthodes alternatives, limiter le nombre des animaux au minimum, choisir les espèces utilisées selon accessibilité



Méthodes alternatives

In silico	<ul style="list-style-type: none"> - Relation entre structure-effet - Précoce ou tardive
In vitro	<ul style="list-style-type: none"> - Tranches d'organe, cellules primaires et lignées de cellules spécifiques - Organes isolés
In omic	<ul style="list-style-type: none"> - Outils prédictifs ou outils mécanistiques - Analyses à différents niveaux cellulaires - Génomiques/Transcriptomique/Protéomique/Métabolomique

Expérimentation chez l'homme

- **Encadrement éthique** : comités de protection des personnes (CPP)

Qui se prêtent à une recherche clinique

- **Encadrement réglementaire** :

- Respect des Bonnes Pratiques Cliniques (ICH)
- Respect des lois sur la recherche clinique du pays en vigueur : Maroc lois de Bioéthique encadrant les essais interventionnels et non interventionnelles
- Création au Maroc du CNDP **Commission nationale des données personnelles**

Historique de l'encadrement des recherches biomédicales

1946-47	Code de Nuremberg
1948	Déclaration Universelle des Droits de l'Homme
1964	1 ^{ère} Déclaration d'Helsinki
1971	Création du premier comité d'Éthique de la recherche en Suisse
1973	Création de la National Commission for the Protection of Human Subjects of Biomedical and Behavioral Research
1978-79	Rapport Belmont
1996	Good clinical practice (ICH)

Principes éthiques généraux

Dignité de la personne	<p>Santé, bien-être, respect de la vie privée et des données personnelles passent avant les objectifs de la recherche.</p> <p>- Règlement de consentement :</p> <p>Libre, éclairé, exprès</p>
Bienfaisance	<p>Obligation éthique d'apporter le plus grand possible et de réduire le plus possible tout ce qui peut porter préjudice</p> <p>- Règle de l'évaluation du rapport bénéfices-risques :</p>
Principe de justice	<p>Traiter chacun conformément à ce qui est moralement équitable et approprié.</p> <p>- Règle d'équité interdit l'exploitation de personnes vulnérables (Enfants, sujets très âgés, femmes, handicapés mentaux, populations à ressources limitées)</p>

Respecter les bonnes pratiques du laboratoire



Bonnes Pratiques Cliniques BPC/ICH (Pour l'homme)

- Constituent un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthiques et scientifiques, reconnus au plan international, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle qualité, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain.
- Ces règles encadrent toutes les personnes appelées à collaborer à ces recherches et s'appliquent
 - + à l'ensemble des recherches biomédicales portant sur des médicaments à usage humain
 - + réalisées en vue d'une autorisation de mise sur le marché.

Principes :

1. Conduite des essais cliniques, les principes éthiques (Déclaration d'Helsinki), BPC et les dispositions réglementaires
2. Evaluation du ratio Bénéfices/Risques avant le début de tout essai clinique
3. Droits, sécurité et bien-être des patients doivent être obligatoirement revus
4. Informations adéquates de type non-cliniques et cliniques sur produit expérimental doivent être à disposition
5. L'essai clinique devra être scientifique et décrit dans un protocole clair, détaillé
6. Obtention de l'avis favorable du Comité d'Ethique pour le protocole, le consentement éclairé et de tout document remis aux patients et également autorisation pour l'essai clinique de l'Autorité compétente
7. Responsabilité d'un médecin qualifié pour soins médicaux et décisions médicales sur sujets
8. Qualification (par éducation, formation et expérience) de chaque individu impliqué dans un essai clinique
9. Consentement Informé Librement donné par tous les patients avant toute participation à une procédure décrite par le protocole

اللهم استودعنا الله ما حفظه وما علمه وفرده عند حاجتي اليه
إنك على كل شيء قدير