

MÉDECINE EXPÉRIMENTALE

A) Démarche expérimentale en Médecine :

1) 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 / méthode
- > Expérience :
 - « Épreuve, 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'il 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/infirmation hypothèse)
- > Médecine expérimentale = la part scientifique de la médecine = recherche médicale
 - Connaissances médicales élaborées grâce à la méthode expérimentale
 - Rigueur, objectivité, transparence
- > Claude Bernard (1813-1878) :
 - Père de la physiologie moderne
 - Il posa les principes de la médecine expérimentale.
 - Il développa le schéma "observation, hypothèse, confirmation/infirmation". 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.

2) Étendue de la médecine expérimentale :

- > 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 ...

3) 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 ...

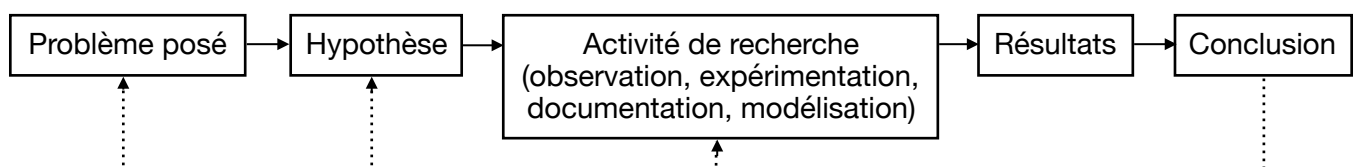
4) Démarche expérimentale en médecine :

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

5) Étapes de la démarche expérimentale :

- > Construction raisonnement scientifique :
 - se poser des questions
 - imaginer des réponses réalistes mettant en œuvre des activités expérimentales
- > Observation -> déceler faits remarquables
- > Elaboration problématique (Théorie & modèles explicatifs déjà proposés)
- > Analyse bibliographique (délimiter champ d'étude)
- > Formulation hypothèses & prédictions
- > Opérationnalisation : Protocole & Modèle expérimental
- > 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
- 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.

-> Observation :

- Permet de déceler faits remarquables
- Permet l'élaboration de la problématique (Théorie & modèles explicatifs déjà proposés)
- Est à la base des méthodes des sciences naturelles
- Usage d'instruments : loupe, Ordinateurs, appareil photo, Microscope

-> Analyse bibliographique (délimiter champ d'étude) :

- Masse d'information en croissance exponentielle
- Internalisation évidente l'anglais est devenu la langue vernaculaire
- Influence de la numérisation
- Evolution des outils d'accès à l'information et des supports

-> Rôles de l'analyse bibliographique ;

- Accéder à l'information
 - Papier ou numérique
 - Centres de documentation, bibliothèques,
 - En ligne, via internet
- Sélectionner l'information
- Stocker l'information
- Utiliser l'information

-> Formulation hypothèses & prédictions :

- Le travail scientifique consiste à transformer des hypothèses implicites en hypothèses explicites, hypothèses sur les relations qui peuvent exister entre les faits observés
- Théorie et Faits observés —> Hypothèse —> Vérification

-> Définition Hypothèse :

- 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

-> Expérimentation (prolongement de l'observation) : aspects :

- Aspect fondamental : expérimentations in vitro sur organe, sur cellules et in vivo chez l'animal
- Aspect clinique : essais cliniques

-> Opérationnalisation : Protocole & Modèle expérimental :

- Comment confirmer ou infirmer l'hypothèse ?
- Comment maîtriser les facteurs intercurrents ?
- Comment voir la vérité de tous ses côtés ?

6) Protocole/Plan d'expérience :

-> Doit être écrit et comporter les éléments suivants :

- 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

-> Objectif dispositif expérimental = obtenir un essai :

- D'une puissance maximale
- D'une interprétation simple
- Permettant raisonnablement d'attribuer la causalité des phénomènes observés
- D'une faisabilité pratique et éthique

7) Modèle expérimental :

-> 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 (Birou 1966)

-> Qu'attend-on d'un modèle ?

- Représentation de la réalité
- Vise une ressemblance suffisante sans être parfaite
- Permet la prédiction du comportement d'un système

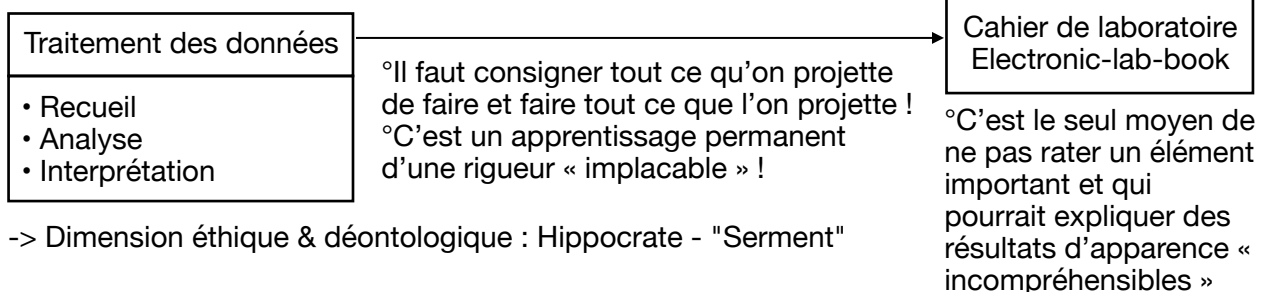
-> Le modèle est-il universel ? Non

- Correspondance avec la réalité dans une certaine plage de validité
- La ressemblance modèle-réalité est par moment quantifiable
- Exemple : les prévisions météorologiques avec l'indice de fiabilité

-> Exemples de modèle :

- Modèles logiques
- Modèles numériques
- Modèles statistiques
- Modèle de l'atome de Bohr
- Modèle de l'électromagnétisme

-> Étapes de la démarche expérimentale



-> Dimension éthique & déontologique : Hippocrate - "Serment"

8) Conclusion :

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

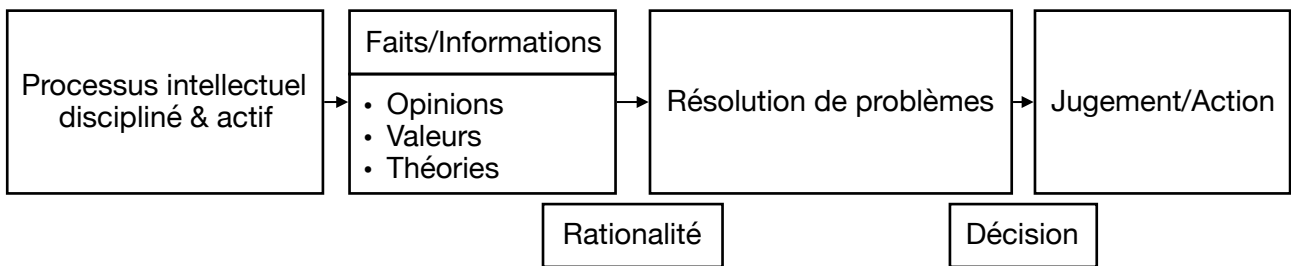
-> Oscar Wilde « L'expérience est le nom que l'on donne à ses erreurs »

-> Claude Bernard « 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 »

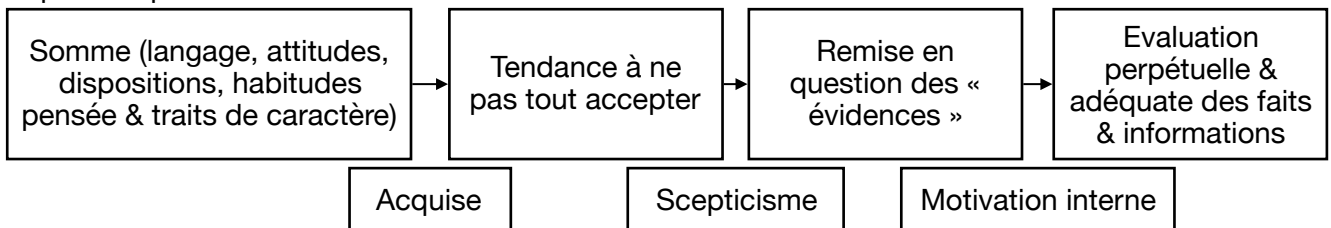
B) Pensée & esprit critiques dans la pratique & l'enseignement médicale :

1) Définitions :

Pensée critique Critical thinking :



Esprit critique Critical mind :



-> Pensée critique et Esprit critique :

- Processus (pensée critique) : Réflexion Argumentation Collaboration Coopération Décision
- Attitudes (esprit critique) : Ouverture d'esprit Valeurs Scepticisme Curiosité Langage Habiletés
- Connaissances (background) : Contenu scientifique Conceptions Représentations du monde

2) Intérêt :

-> « Je pense donc je suis » René Descartes

-> Décider que faire & 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)

3) Éléments 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 & En France)

-> 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. »

4) Structure de la pensée et de l'esprit critique :

-> 12 Capacités / 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 présupposés
- Respect étapes processus décision (action)
- Interaction autres personnes (présentation position : argumentation orale ou écrite)

-> 14 Attitudes / 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

5) Méthodes de la pensée critique : Analyse -> Evaluation -> Inférence

-> 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
- Éviter les préjugés
- Avancer l'antithèse et ses arguments : ajouter des « mais » aux « parce que »
- Éviter le biais de confirmation
- Scepticisme

-> Champs d'action de la pensée critique : (Arguments)

- Des preuves
- Des conceptualisations
- Des méthodes
- Des critères
- Des contextes

- > Décortiquer un argument :
 - Extraire la structure de l'argument
 - Identifier type arguments
- > Évaluation :
 - Évaluer force & faiblesse chaque argument :
 - Crédibilité
 - Pertinence
 - Force logique de la structure
 - Équilibre de preuves dans l'argument
 - Rechercher:
 - Biais
 - Ambiguïtés & discordances
 - Relations entre arguments
 - Élaborer un point de vue :
 - Discussion/échanges
 - Sur critères objectifs

Le questionnement critique

- | | |
|---|---|
| <ul style="list-style-type: none"> -> Qui ? : Auteur : <ul style="list-style-type: none"> • « Fiabilité » ou autorité personne émettrice • Protagonistes (par qui, pour qui, contre qui) -> Quoi? : nature (qualité intrinsèque) : <ul style="list-style-type: none"> • Type d'argument • Forme logique • Rhétorique • Richesse documentaire • Résistance aux « faits » • Extension (degré d'universalité) • Éviter raisonnements fallacieux, etc. -> Où ? : source : <ul style="list-style-type: none"> • Média • Institution • Expert • Organisme, etc. -> Inférence : (Adoption opinion) <ul style="list-style-type: none"> • 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 • Évaluer sa démarche • Mettre ses idées en ordre • Communiquer en justifiant ses propos • Répondre aux questions | <ul style="list-style-type: none"> -> Quand ? : chronologie : <ul style="list-style-type: none"> • Anachronismes • Rapport événements marquants (causalité?) -> Comment ? : technique diffusion : <ul style="list-style-type: none"> • Par assertions, arguments ou forme polémique • Méthodes visant à toucher le public • Contradictions ? -> Pourquoi ? : motivations auteur : <ul style="list-style-type: none"> • Altruisme/Humanisme • Manipulation • Propagande idéologique • Prosélytisme • Marketing ou publicité lucrative • Besoin de reconnaissance sociale |
|---|---|

6) Acquisition d'un esprit critique :

- > Les facteurs favorisant
 - Abondance informations (internet +++)
 - Culture scientifique : mise en exergue
 - Questionnement
 - Critique constructive
 - Structuration réflexion
 - Diversification domaines d'application : attention réseaux sociaux
 - Le temps +++
 - Enseignement adéquat
 - L'interaction +++

-> Les facteurs limitants :

- Valeurs partagées
- Orientations & préférences sociales
- Croyances, 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 1ère 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

7) Pensée critique en pratique médicale :

-> Problèmes de santé :

- Physio-patho
- Statistiques
- Eléments de surveillances
- Manifestations
- Moyens d'investigations
- Complications
- Facteurs de risques
- TTT médical : Pharmacologie, Diète

- 1) Anamnèse + Examen clinique (symptômes)
- 2) Conclusion clinique (regroupement syndromique)
- 3) Examens complémentaires (tests diagnostiques)
- 4) Conclusion finale (diagnostic de certitude)
- 5) Projet thérapeutique
- 6) Stratégie de surveillance
- 7) Guérison ou Complications

8) Pensée critique dans l'enseignement de la médecine :

-> La médecine : une discipline mutante : exemple concret : COVID

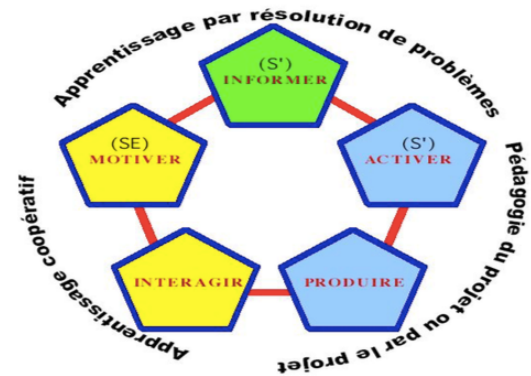
- Tyrannie des programmes
- Nécessités formation à finalité opérationnelle
- Volume insensé des connaissances à acquérir (COVID : 82 436 résultats)
- Laps de temps court (malgré 7 ans d'études)
- Évaluation à l'ère des TIC
- Contrainte enseignants à :
 - Cibler l'apprentissage
 - Gestion de connaissances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

-> Pourcentage moyen de la rétention du contenu après 24h selon la méthode d'enseignement :

- Réception verbale :
 - Cours magistral 5%
 - Lecture 10%
- Réception visuelle :
 - Audiovisuel 20%
 - Démonstration 30%
- Participation et action :
 - Apprentissage collectif discussion/travail de groupe 50%
 - Mise en pratique 75%
 - Enseigner/Transmettre aux autres / Applications intermédiaire de l'apprentissage 90%

Réalisé par **Kettani El Mahdi**

- > 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



-> L'apprentissage par résolution de problèmes par la méthode IDEAL

- I : identifier le problème
- D : définir et représenter le problème avec précision
- E : élaborer les stratégies possibles
- A : appliquer la stratégie possible(=)
- L : «Look» ou examiner les résultats

9) Conclusion :

- > Pensée critique présente dans les différentes disciplines logiques (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

C) Recherche & Développement d'un nouveau médicament :

1) Médicament :

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

- Phase de recherche : 10 000 molécules identifiées
- Phase de test (5 ans) : 100 molécules testées
- Phase de développement (10 ans) : 10 candidats médicaments
- Phase de commercialisation (15-20 ans) : 1 médicament

-> 10 ans de recherche/développement (cout d'une molécule innovante en 2003 : 802 millions \$)

-> 2 à 3 ans de procédure administratives

-> Médicament :

- Loin^{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 nouveau médicament :

- Recherche :
 - Expiratoire (choix de la cible)
 - Ciblage (tête de série)
 - Optimisation
 - Préclinique (candidat médicament : preuve du concept et d'efficacité)
- Développement :
 - Clinique
 - Enregistrement (soumission)
 - Post AMM (approbation)

-> Sources 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 ?

- Cible déjà validée en clinique (médecine fondée sur les preuves ou EBM)
- Pharmacologie clinique
- Physiopathologie humaine
- Génétique humaine
- Animaux génétiquement modifiés • Pharmacologie animale
- Pharmacologie cellulaire
- Génomique fonctionnelle

-> Découverte d'un nouveau médicament :

- Identification des cibles (génomique, protéomique, physiopathologie, histologie, Mol.)
- Validation des cibles (Chimie et criblage à haut débit)
- Recherche tête de série (HIT: première molécule qui vas toucher la cible -> Tête de la série (lead))
- Optimisation tête de série (chimie et criblage à haut débit, chimie médicinale, développement chimique, pharmacologie pré-clinique, toxicologie)
- Profilage candidats
- Sélection candidats

-> 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

-> Criblage à haut débit : Identification des Leads à haut contenu informationnel :

- 1) Design des bibliothèques de molécules
- 2) Développement d'essais
- 3) Automatisation des essais
- 4) Criblage HTS
- 5) Du hit au lead

-> Plateforme de criblage HTS :

- Molécules : chimie thérapie
- Tests : enzymatiques, cellulaire, interaction hormone/récepteur, interaction protéine/protéine...
- Détection : Fluorescence, Chemiluminescence, Absorbance...

-> Du HIT au LEAD :

- Optimisation les Leads (chimie-informatique et computationnelle)
- Production de Leads (Criblage secondaire HTS et chimie-informatique)
- Confirmation des Hits (criblage primaire des Hits)
- Clustering des Hits (chimie informatique et analyse des bibliothèques moléculaires)

-> Conception rationnelle :

- 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))

2) Développement préclinique :

-> 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, pharmacodynamique, pharmacocinétique et toxicologiques du produit.
- Études pharmacologiques
- Études toxicologiques :
 - Toxicité aiguë
 - Toxicité réitérée
 - Toxicologie de la fonction de reproduction Etudes de mutagenèse,
 - Études de cancérogenèse,

a) Études pharmacologiques : (études pharmacodynamiques)

-> La pharmacologie primaire :

- Étudie 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 :

- Étudie l'activité pharmacologique globale du médicament, in vitro et/ou in vivo :
 - In vitro : étude des liaisons potentielles de la molécule médicamenteuse avec les récepteurs non cibles
 - In vivo : étude de l'action pharmacologique globale chez les modèles animaux indifféremment de l'effet thérapeutique attendu
- Étudie conditions d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination 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)

b) Études toxicologiques :

-> On distingue les études de toxicité aiguë (dose unique) et les études de toxicité chronique (doses répétées sur plusieurs semaines ou mois).

-> S'y ajoutent les études de toxicité sur la reproduction, de tératogenèse, de mutagenèse, de carcinogenèse, de tolérance locale et de sensibilisation.

-> Toxicité aiguë :

- 2 espèces de rongeurs (souris et rat)
- 1 dose (administration unique)
- Dose unique à différentes concentrations observation des animaux au moins 15 j.
- Recherche de la DMT (= dose maximale tolérée)
- Intérêt :
 - Déterminer le seuil toxique
 - Évaluer le degré de toxicité

-> Toxicité subaiguë :

- 4 semaines
- 2 espèces
- 2 voies d'administration
- Min 3 doses < DMT dont 1 dose thérapeutique
- Intérêt : permettent de mimer l'exposition dans le temps

-> Toxicité chronique :

- 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 organe)

-> Toxicité à doses 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 États-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

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 → 17ème jour)

- Fœtotoxicité (léthalité)
- Tératogenèse (malformation)

-> Segment III (rat) : Administration du 17ème jour de la gestation jusqu'au sevrage - parturition

- Galactogenèse
- Viabilité et développement post-natal des nouveau-nés

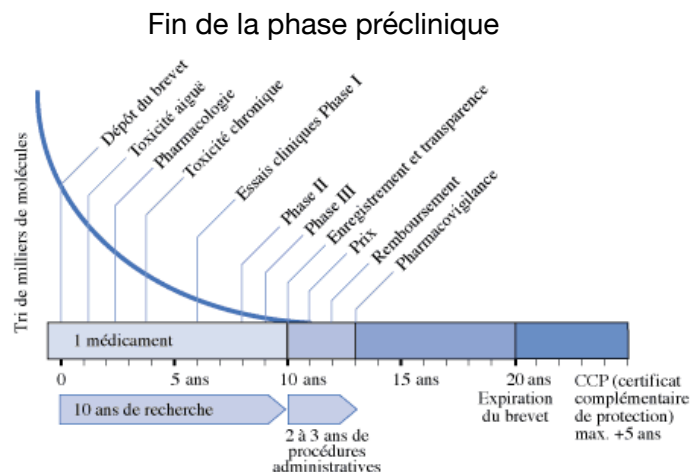
-> Mutagenèse : étude d'un changement héréditairement transmissible de la séquence ou du nombre de nucléotides de l'ADN. (batterie de 3 tests)

-> Cancérogenèse :

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

-> Raison de rejet des médicaments :

- ADME 39%
- Lack of efficacy 30%
- Miscellaneous 5%
- Animal toxicity 11%
- Adverse effects in man 10%
- Commercial reasons 5%



Réalisé par Kettani El Mahdi

3) Développement clinique :

-> Type 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 la 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.

-> Les essais cliniques :

- La recherche préclinique (animal)
- Phase 1 : première administration chez l'Homme
- Phase 2 : Premiers essais thérapeutiques
- Phase 3 : phase clé en terme de preuve d'efficacité
- Phase 4 : évaluation du rapport bénéfice/risque dans les conditions usuelles de prescription

a) PHASE I :

-> Objectifs :

- 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

-> Méthodologie :

- Première étude chez l'homme réalisés sur (10 et 100) :
 - des volontaires sains (en général)
 - des malades (en cancérologie) ayant épuisés 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

b) PHASE II :

-> Objectifs :

- Etablir la relation dose – effet du produit sur un petit nombre de patients
- Déterminer les paramètres pharmacocinétique chez les patients

-> Méthodologie :

- 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

-> Contrainte :

- de temps : durée = 2ans
- de qualité : Importance de la qualité de la détermination des doses actives qui seront choisies

c) PHASE III :

-> = Essais « pivots » sur la population cible

-> Etudes de tolérance (en termes de toxicité) chez les sujets à risques :

- Sujet âgé
- Insuffisant rénal etc....
- Etudes d'interactions médicamenteuses
- Interactions potentielles
- Interaction avec les substances qui seront associées aux médicaments

-> Deux essais pivots :

- 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 contient l'ensemble des résultats des essais analytiques, toxicologiques, pharmacologiques et cliniques.

-> Un mdt = une AMM = UNE indication précise !!!!

d) 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

4) 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 :

- 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 (CPJ) +++
- Méthode de mesure
- Traitements (étudiés + associés)
- Nombre de sujets nécessaires (NSN) ++
- Interprétation des résultats
- Extrapolation des résultats
- Chronologie de l'essai
- Tolérance des mds 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 : doit être défini avec soin en précisant clairement s'il s'agit de :

- 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
- Comparer deux thérapeutiques :
 - Essais de supériorité
 - Essais de différence
 - Essais de non-infériorité
 - Essais d'équivalence de deux thérapeutiques

-> Définitions des patients éligibles :

- Avec des critères d'inclusion et de 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 malades :
 - Caractéristiques générales (âge, sexe ...)
 - Toujours vérifier la clause d'ambivalence
- Les traitements en cours ou associés

-> Critère principal de jugement (CPJ)

- Unique objectif
- Bien défini, précis
- Correspondant au problème clinique posé
- Mais, peut-être composite (critère indissociable) ex: AVC + IdM + mortalité cardiovasculaire HTA
- Mesure : aisée, spécifique, reproductible, standardisée (multicentrique ++)

-> Nombre 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 TTT 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 vérifie: la conformité au protocole, les stocks de mds, les CRF et documents sources

Réalisé par **Kettani El Mahdi**

D) Encadrement éthique et juridiques de la recherche expérimentale :

- > Recherche expérimentale
- BPL : bonnes pratiques du laboratoire
- ICH : conférence internationale d'harmonisation
- CERB : comités d'éthique et de recherche biomédicale

1) Bonnes pratiques de laboratoire (BPL) :

- > Définition :
- 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

2) Ethique et expérimentation animale :

- > Définition :
- L'éthique de l'expérimentation animale est fondée sur le devoir qu'à l'Homme de respecter les animaux en tant qu'êtres vivants et sensibles.
- > Principes généraux de l'éthique et expérimentation animale :
- 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
- > Méthodes alternatives :
- In silico :
 - Relation entre structure-effet
 - Précoce ou tardive
- In vitro :
 - Tranches d'organe, cellules primaires et lignées de cellules spécifiques
 - Organes isolés
- In omic :
 - Outils prédictifs ou outils mécanistiques
 - Analyses à différents niveaux cellulaires
 - Génomique/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 interventionnelles et non interventionnelles
 - Création au Maroc du CNDP Commission nationale des données personnelles

-> Historique de l'encadrement des recherches biomédicales :

- 1947-1947 : code de Nuremberg
- 1948 : déclaration universelle des droits de l'Homme
- 1964 : 1ère 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
- 1978-1979 : rapport Belmont
- 1996 : good clinical practice ICH

-> Principes éthiques généraux :

1) Dignité de la personne :

- Santé, bien-être, respect de la vie privée et des données personnelles passent avant les objectifs de la recherche.
- Règle du consentement :
 - Libre
 - Éclairé
 - Exprès

2) Bienfaisance :

- Obligation éthique d'apporter le plus grand bien possible et de réduire le plus possible tout ce qui peut porter préjudice
- Règle de l'évaluation du rapport bénéfices-risques

3) Principe de justice :

- Traiter chacun conformément à ce qui est moralement équitable et approprié
- Règle d'équité : interdit l'exploitation de personnes vulnérables (Enfants, sujets très âgés, femmes, handicapés mentaux, populations à ressources limitées...)

-> Bonnes Pratiques Cliniques BPC/ICH :

- 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 bonnes pratiques cliniques BPC/ICH :

- 1) Conduite des essais cliniques, les principes éthiques (Déclaration d'Helsinki), BPC et les dispositions réglementaires
- 2) Évaluation 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'Éthique 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
- 10) Intégrité des données: de l'enregistrement à l'utilisation et au stockage: doit être précis, facilitant l'interprétation et la vérification (la reconstruction de documents de base)
- 11) Respectez la confidentialité des documents nominatifs relatifs aux patients
- 12) Respect des Bonnes Pratiques de Fabrication: traitement et stockage des produits expérimentaux
- 13) Mise en œuvre de systèmes avec des procédures (SOPs) pour assurer la Qualité des essais cliniques