

# Du modèle animal à l'essai clinique I

Master 2011

# Plan

- Qu'est ce qu'une maladie?
- L'invention d'une maladie
- La prise en charge thérapeutique
- Comment et pourquoi modéliser?
- Le développement du médicament

# Qu'est ce qu'une maladie?

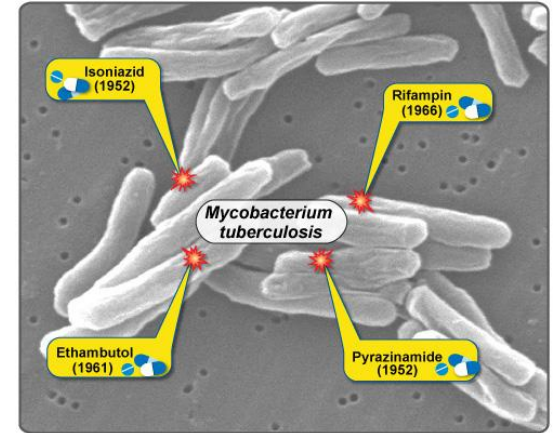
- Définition du petit Larousse illustré: altération de la santé, des fonctions des êtres vivants (animaux et végétaux ), en particulier quand la cause est connue (par opposition à syndrome).
- Entité particulière associant des signes et des symptômes, une ou plusieurs causes et impliquant une prise en charge thérapeutique particulière.

# L'invention d'une maladie

- Le modèle classique « hippocratique »:
  - Reconnaître un ensemble de signes et symptômes
  - Les regrouper
  - Trouver la cause
  - Proposer un traitement

# L'invention d'une maladie

- Exemple: la tuberculose pulmonaire
  - Toux, hémoptysie, fièvre, perte de poids
  - Opacités, caverne, milliaire
  - Syndrome inflammatoire
  - Identifier le germe: les postulats de Koch
    - Le micro-organisme doit être présent en abondance dans tous les organismes souffrant de la maladie.
    - Le micro-organisme doit pouvoir être isolé de l'organisme malade et cultivé in vitro.
    - Le micro-organisme cultivé doit entraîner l'apparition de la maladie lorsque introduit dans un organisme sain.
    - Le micro-organisme doit être à nouveau isolé du nouvel organisme hôte rendu malade puis identifié comme étant identique à l'agent infectieux original.
  - Un traitement: sanatorium, les antibiotiques



# L'invention d'une maladie

- Le modèle moderne « pharmaceutique »:
  - Posséder une molécule efficace.
  - Tester son efficacité vis-à-vis d'un symptôme ou signe clinique ou biologique de préférence fréquent.
  - Transformer le symptôme, le signe clinique ou biologique en maladie.
  - Faire de cette maladie, un problème de santé publique.

# L'invention d'une maladie

- Exemple: le cholestérol
  - Un facteur de risque cardio-vasculaire
  - Mise au point de molécules efficaces
  - Confirmation de son efficacité en prévention secondaire
  - Transformation de l'hypercholestérolémie en maladie (Jupiter, N Engl J Med 2008; 359:2195-2207)

# L'invention d'une maladie

- Disease mongering ou la stratégie Knock (PLOS med)
  - Psychiatrie
  - Pré HTA
  - Dyslipidémies
  - PSA et cancer de la prostate
- Médicalisation de la vie
  - Réponse pharmacologique
  - Réponse chirurgicale
- La loi du marché





# L'invention d'une maladie

- Continuum entre maladies pharmaceutiques et les maladies hippocratiques:  
Hypercholestérolémie
  - Hypercholestérolémie isolée à 2,2 g/l d'origine alimentaire
  - Hypercholestérolémie familiale homozygote (1/M)
- Lutte contre la confusion et gardez en tête qu'on soigne un patient pas une maladie

# La prise en charge thérapeutique

- Guérir
  - Possible
  - Rare
  - La maladie transforme
- Soigner
  - Possible
  - Toujours
  - Le soignant accompagne

# La prise en charge thérapeutique

- Règles hygiéno-diététiques
- Mesures physiques
- La chirurgie
- La parole
- Les médicaments
- Combinaisons

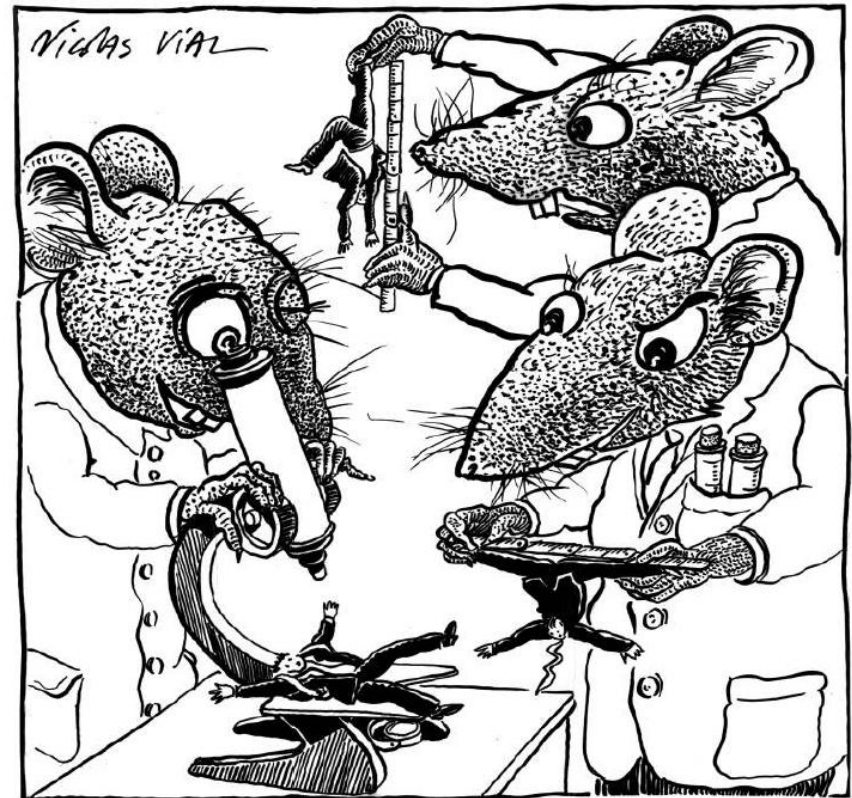
# La prise en charge thérapeutique

- Mourir guéri
- Vivre malade
- Les critères de réponse au traitement
  - Mortalité
  - Qualité de vie
  - Bonne connaissance de l'histoire naturelle de la maladie
  - Critères intermédiaires

# Pourquoi Modéliser?



La recherche PAR NICOLAS VIAL



# Pourquoi modéliser?

- Primum non nocere
- Tester des hypothèses
- Physiopathologie
- Sécurité
- Approche thérapeutique préclinique
- Les modèles ne sont pas la vraie maladie
- Parfois l'homme est le seul modèle possible

# Pourquoi modéliser ?

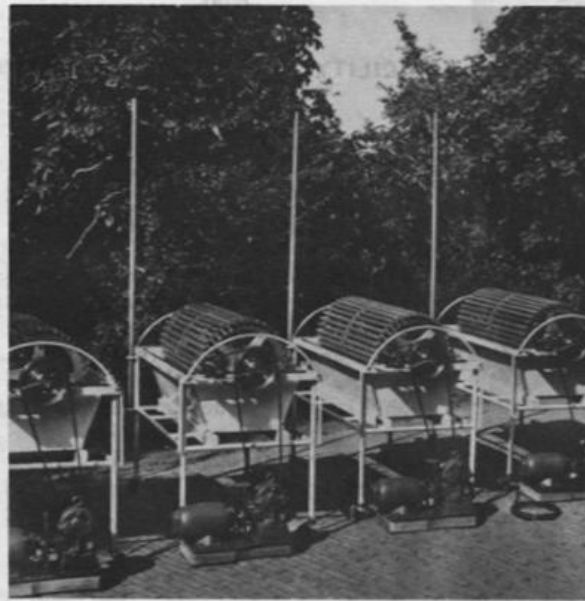


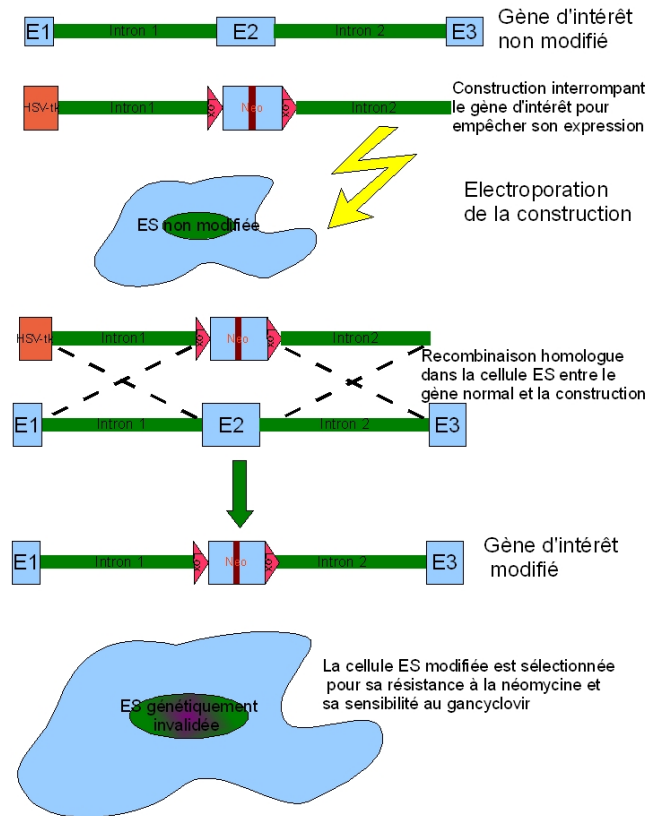
Figure 1. The first rotating artificial kidneys awaiting the end of the war to be sent to other countries. In the garden of the hospital at Kampen, September 1944.

# Comment modéliser?

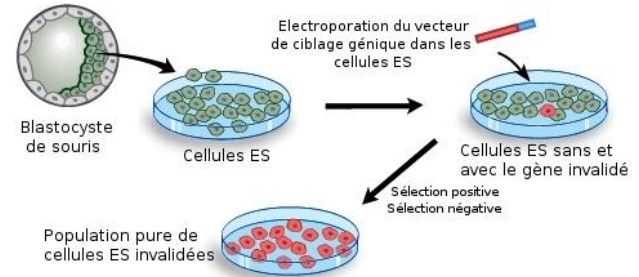
- Les outils
  - Data mining
  - Cellules
  - Animaux
    - Muridés
    - Non muridés
- Connaitre la cause de la maladie est essentiel
- Une révolution: Capecchi, Smithies and Evans



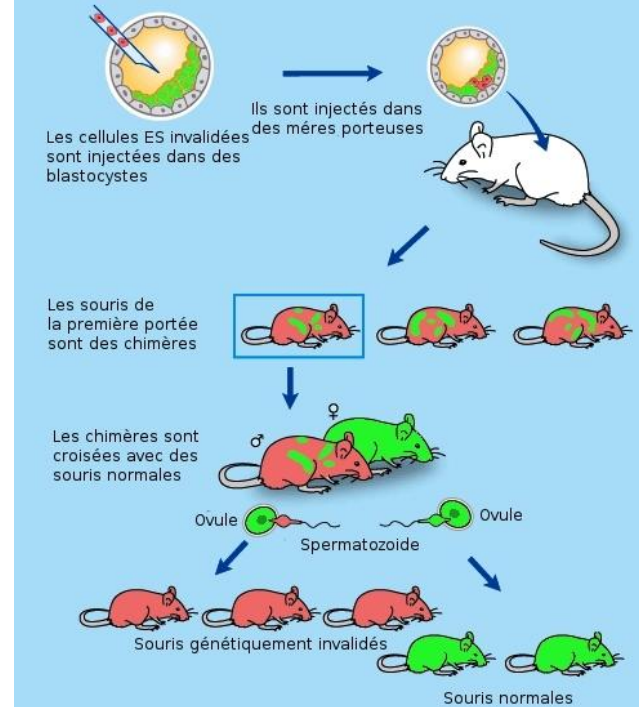
# Comment modéliser



## A. Invalidation génique dans les cellules souches embryonnaires (ES)



## B. Création d'une souris génétiquement invalidée



# Comment modéliser ?

- Cellules
  - Lignées
  - Primaires
  - Conditions de cultures
    - Le milieu
    - Flux vs flux
    - Le support
  - Transfection et invalidation
  - Le readout
    - Viabilité
    - Expression d'une protéine, d'un gène

# Comment modéliser ?

- Cellules
  - Forces
    - Facilité
    - Haut débit
    - Réductionnisme
  - Faiblesses
    - Réductionnisme
    - Biais
    - Non immédiatement extrapolable à l'homme (délivré)

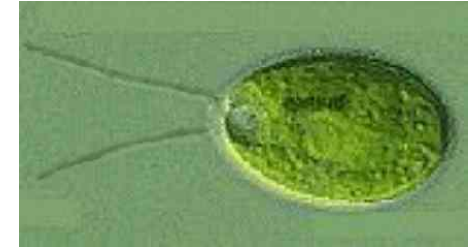
# Comment modéliser ?

- Animaux
  - Spontanés:
    - Observation dans les élevages.
    - Recherche du gène responsable.
  - Mutagenèse aléatoire:
    - Chimique
    - Insertionnelle
  - Ciblage génique (transgénèse)
    - Invalidation génique (KO) constitutive ou conditionnelle.
    - Surexpression de cDNA ou de grands fragments d'ADN génomique.
  - Interventions:
    - Toxiques
    - Mécaniques
    - Comportements
  - Combinaisons

# Comment modéliser?

- Non rongeurs

- Levures
- Chlamydomonas
- Caenorhabditis elegans
- Drosophila melanogaster
- Zebrafish
- Xenopus
- Oiseaux
- Mammifères:
  - Chien
  - Chat
  - Cochon
  - Primates



# Comment modéliser?

- Rongeurs:
  - Rats
    - Intérêts: Physiologie, manipulation, génome séquencé.
    - Limites: modèles spontanés, peu de transgénèse développée, difficulté de l'inactivation génique.
  - Souris
    - Intérêts: génome séquencé, élevage facile, techniques de transgénèse bien maîtrisée.
    - Limites: physiologie et difficulté d'explorations.
  - Importance du fond génétique
    - Backcross
    - Changer de fond

# Que choisir?

- Pas de modèle universel
- Le choix du modèle dépend de la question posée
- Combiner les modèles
- Un modèle n'est qu'un modèle.
- En recherche pharmaceutique, seule la réalisation d'un essai randomisé en double aveugle contre la molécule de référence vous dira si vous possédez la pilule miracle

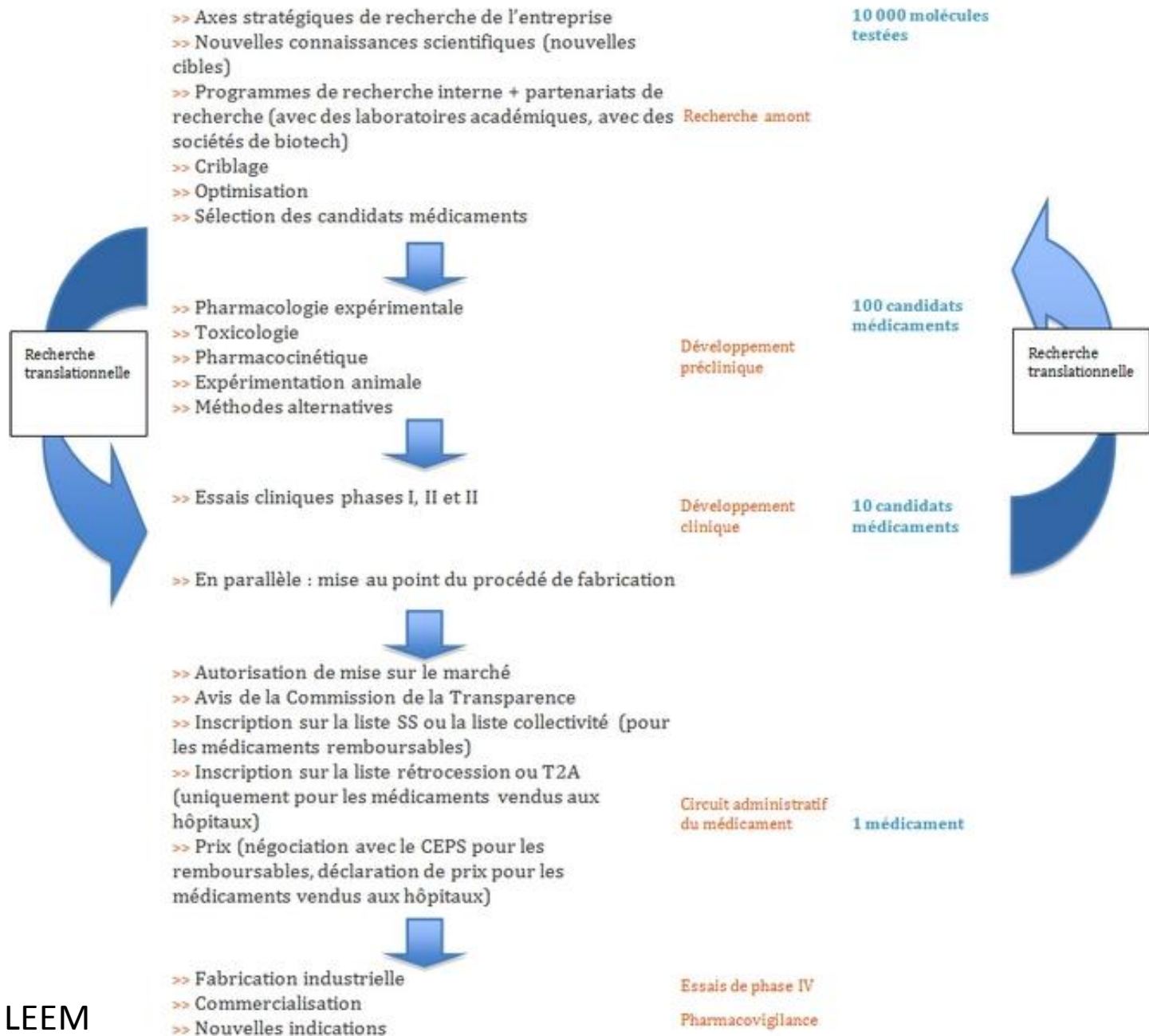
# Développement d'un médicament

- L'idée
  - Stratégie ciblée
  - Stratégie de criblage
  - Stratégie data mining: effets secondaires
- Le préclinique
  - Preuve de concept et pharmacologie
  - Pharmacotoxicité
  - Pharmacocinétique



# Le passage à l'homme

- Les essais cliniques
  - Phase 1: Tolérance et pharmacocinétique (sains)
  - Phase 2: Efficacité (2a) et tolérance (2b) (malades)
  - Phase 3: Efficacité et rapport bénéfice/risque
  - Phase 4: Post AMM-pharmacovigilance



# Le développement d'un médicament

- C'est une longue histoire
- Il faut en général une dizaine d'année entre l'idée et l'AMM
- Un objectif actuel de l'industrie gagner du temps et éviter les échecs en phase 3
- Objectif actuel de la régulation gagner du temps et éviter les découvertes de phase 4
- Un moyen des modèles pertinents.

**SUITE AU PROCHAIN ÉPISODE**