

Pharmacologie : fabrication de médicament à partir de modèles expérimentaux connus

Soumis par Stephane Desbrosses

Tri systématique sur modèles expérimentaux connus (in vitro (boîte de pétri,…) et in vivo : le principe de cette approche est de trier sur des modèles expérimentaux appropriés le plus grand nombre possible de molécules nouvelles, sans hypothèse fondée à l'origine. Cette pratique au demeurant hasardeuse a toutefois permis de découvrir de nombreuses médications.

Tout laboratoire possède une division Chimie, qui invente de nouvelles molécules, avec plusieurs modèles pour chacune car de nombreuses molécules intermédiaires ou proches, se forment lorsque l'on tente d'en synthétiser une nouvelle. Cette approche est de nature économique : puisque de nombreuses molécules sont synthétisées de toute façon, autant les tester! certaines pourraient se révéler utiles.

Pour l'ensemble de ces molécules, le pharmacologue sélectionne des modèles expérimentaux qu'il juge appropriés (il est donc préférable de savoir dans quel domaine il va travailler, c'est-à-dire, savoir s'il travaille sur le système nerveux, le système sanguin, la gestion de l'appétit, etc...). Mais il arrive qu'il n'ait aucune idée du domaine sur lequel la nouvelle molécule pourrait agir, mieux vaut alors sélectionner certains domaines plus vastes... Ce qui restreint le champ d'observation des effets de cette molécule : le pharmacologue ne va pas souvent travailler dans ce cas sur des maladies orphelines, plutôt sur des maladies "lucratives"). Ce type d'approche peut se révéler dangereux, il n'est pas rare qu'un médicament se révèle entrer en interaction avec d'autres systèmes, ou produise des effets secondaires très néfastes chez certaines catégories de patient, comme ce fut par exemple le cas de l'isoprémide :

Ce médicament était d'abord utilisé pour couper la faim des obèses (en fait il coupait l'envie de certains aliments, spécifiquement mauvais pour la santé. Il orientait ainsi les patients vers des aliments bons pour leur santé). Ce médicament a fait un tabac et s'est vu prescrire beaucoup trop souvent, pour des personnes non obèses, souhaitant maigrir, par exemple. Puis ces personnes ont commencé à prendre régulièrement ce médicament, dans leur souci de bien être, et parfois avec l'aval du médecin. Or, on s'est rendu compte que les effets secondaires pouvaient être très néfastes. Le médicament agit sur l'hypothalamus et influence donc énormément d'autres grandes fonctions cérébrales, telles que le sommeil, la synthèse hormonale et conséquemment, pose des problèmes chez les femmes enceintes. De plus une certaine accoutumance psychologique au fait de maigrir par médication s'observe très fortement dans le cas de l'isoprémide. Désormais, on en restreint la prescription à une cure de 3 mois maximum et ce une seule fois dans la vie. De nos jours, on ne travaille plus trop sur le système nerveux central pour couper la faim. Ce type de problème de l'automédication, avec traitement long, n'est pas rare.

Parfois, on n'a aucune idée de l'utilité des molécules synthétisées. On va alors faire des études in vitro, puis ex vivo et enfin in vivo, études étendues à tous les systèmes physiologiques (en pratique, beaucoup, mais pas tous), sur des modèles expérimentaux de pathologies humaines ; Cette recherche sur de nombreuses molécules s'appelle Criblage pharmacologique (ou screening) : on prend toutes les molécules originales dont on dispose et on les fait tester aux modèles. Cette méthode est très longue et très coûteuse, ce qui peut amener à retrouver le nombre de systèmes étudiés (tri restreint aux fonctions les plus importantes) au risque de laisser les systèmes moins importants sans surveillance.

Cela s'est notamment passé avec la phénothiazine. Beaucoup de tests négatifs au début, sur les fonctions jugées importantes. On s'est aperçu plus tard qu'il s'agissait d'un anti-histaminique, et neuroleptique, lors d'un tri étendu. Ce médicament comporte donc 2 indications possibles, qui ont failli passer inaperçues !!

Que sont les modèles expérimentaux? Ce qu'on appelle modèle expérimental, n'est ni plus ni moins qu'une espèce animale possédant des caractéristiques similaires à celles des hommes, concernant certaines maladies : le chat et le singe, par exemple, peuvent développer une certaine forme de SIDA, tandis que d'autres animaux n'ont pas leur équivalent de cette maladie.

Autre exemple plus flagrant : il est totalement inutile de tester des antivomitifs sur les rats. Ceux-ci n'ont de toute façon pas la possibilité physique de vomir... De la même façon, les effets sur les hommes sont testés de manière raisonnée : on n'ira pas tester les effets de pilules contraceptives chez un enfant de 4 ans. Ce cas est évident, mais la démarche de raisonnement est importante : on teste les médicaments sur les modèles expérimentaux utiles, et directement reliables à l'homme. Certaines maladies sont typiquement humaines, et n'ont donc pas de modèles expérimentaux adéquats. Les premiers tests sur le sida par exemple, furent réalisés chez les hommes, puisqu'aucun animal ne présentait suffisamment de similarité. Et dans ce cas du Sida, de nombreux patients sont morts des essais, non des suites de leur maladie... (1)

Exemple : Un modèle expérimental de la schizophrénie ? Double découverte : Lors d'une étude premièrement sans rapport avec la schizophrénie, des souris transgéniques ont été privées du système acheminant les neurotransmetteurs, fabriqués dans le corps (ou soma) du neurone, puis acheminés via les microtubules à l'extrémité de l'axone, à partir duquel ils vont rejoindre les synapses.

Chez les souris transgéniques privées de ce système (ces souris sont dites « knock-out » on leur a enlevé intentionnellement un gène), on a remarqué une indifférence, des comportements qui rappellent ceux du schizophrène

(pas de stress d'>aversion ou d'>évitement, pas d'>instinct maternel,…) Certaines hypothèses, pour les schizophrènes, annoncent que ces comportements seraient dus à une surexpression des récepteurs D2 de la dopamine dans l'>hippocampe. Un neuroleptique administré aux souris Knock-out précédentes entraîne la reprise de comportement normaux au bout de 2 mois. L'>équipe qui a mené ces recherches a fait breveter à la fois le neuroleptique, mais également.... la souris modifiée, puisqu'elle constitue dès lors un modèle expérimental de la schizophrénie…

(1) Le cas du Sida est particulier : les séropositifs ne meurent pas du Sida mais de maladies opportunistes : le virus VIH du Sida attaque les défenses immunitaires, ce qui fragilise le corps, est fait qu'une simple grippe ou un rhume devient mortel.