

Modèles animaux

Introduction

Pour tous les types de médicaments et d'essais cliniques du processus de développement d'un médicament, le recours à des modèles non cliniques et à différentes espèces d'animaux est fondamental pour obtenir des données susceptibles d'éclairer l'usage chez l'homme. Pour la plupart des nouveaux médicaments, des stratégies à visée scientifique sont mises en œuvre dans ce sens. Ceci s'applique particulièrement aux médicaments d'origine biologique. Des efforts importants sont donc consacrés à la sélection des systèmes de tests et des espèces animales les plus prédictifs.

Sélection d'un modèle animal

Le choix d'une espèce animale repose sur les similarités entre cette espèce et l'homme, selon différents aspects :

- Propriétés pharmacodynamiques (sécurité de la pharmacologie)
- Propriétés pharmacocinétiques
- Physiologie et pathophysiologie

La pharmacodynamique (action des médicaments sur l'organisme) chez l'espèce animale doit être comparable à celle observée chez les humains. La cible, l'homologie structurale (ancêtre commun), la distribution, les voies de communication cellulaire et les effets du médicament doivent être pris en compte.

Pour calculer les posologies initiales des premiers essais cliniques et anticiper les doses thérapeutiques des essais ultérieurs, les essais non cliniques permettent de recueillir des informations sur la pharmacocinétique (l'action de

l'organisme sur le médicament) du composé candidat ; les calculs doivent reposer sur le résultat des études toxicologiques. Dans le cas des médicaments biologiques, les calculs reposent souvent sur la réaction de l'organisme au médicament.

Lors de la sélection d'un modèle animal, il est important d'évaluer la physiologie et la pathophysiologie de l'espèce animale en question par rapport à celles de l'homme. Par le passé, des animaux sains ont été utilisés pour anticiper l'efficacité et la sécurité de substances chez des patients, dont la physiologie naturelle est modifiée par la maladie. Par conséquent, il arrive très souvent que des modèles animaux atteints de la maladie en question soient désormais utilisés dans des tests non cliniques. L'extrapolation des données à des groupes particuliers comme les populations pédiatriques et gériatriques, ou les femmes enceintes, exige des considérations spéciales.

Le choix de l'espèce animale repose également sur des considérations pratiques, comme sa disponibilité et sa facilité d'utilisation dans des conditions et des procédures de laboratoire standardisées. Des tests de sélection sont souvent effectués avant le choix d'une espèce animale.

Voici quelques exemples de modèles animaux :

- Rat (ostéoporose, maladies inflammatoires, diabète, obésité, troubles cardiovasculaires, maladies neurodégénératives, cancers)
- Singe (ostéoporose, maladies inflammatoires)
- Cochon (troubles cardiovasculaires comme l'hypertension)
- Souris (cancers, certaines maladies génétiques)

Exemples de modèles

animaux spécifiques

Dans les études de toxicité générale (études de toxicité à doses répétées), le rat et le chien sont fréquemment utilisés, sauf s'ils ne conviennent pas du fait de différences pharmacodynamiques, pharmacocinétiques et/ou physiopathologiques.

Dans les études toxicologiques sur la reproduction, le rat est fréquemment choisi pour l'évaluation des effets sur la fertilité, le développement embryo-fœtal et la toxicité pré et post-natale. Le lapin est souvent choisi comme deuxième espèce hors rongeurs pour les études d'évaluation du potentiel de toxicité embryo-fœtale. Si ces modèles ne conviennent pas, ou souvent dans le cas des produits issus des biotechnologies, des primates non humains peuvent être envisagés pour les études toxicologiques sur la reproduction.

Les études de carcinogénicité à long terme sont fréquemment effectuées sur le rat, la souris ou le hamster. Des évaluations complémentaires du potentiel carcinogène à court terme sont typiquement effectuées sur des souris transgéniques.

D'autres types d'études non cliniques portent sur des aspects spécifiques de la sécurité, comme le potentiel addictif (rongeurs, primates), les vaccins (furet), l'immunotoxicité (souris), l'hypersensibilité (cochon d'Inde) et la toxicité dermique topique (cochon).

Dans certaines études, il est impossible d'utiliser les modèles les plus courants. Il est alors fréquent de substituer les rats par des hamsters, des gerbilles ou des cochons d'Inde ; les chiens peuvent être remplacés par des mini ou micro-cochons ou encore des singes.

Dans certains cas, en particulier avec des médicaments issus d'organismes vivants, il n'est pas possible d'établir une

espèce animale appropriée et prédictive ; d'autres approches sont alors recommandées. Ces autres approches consistent notamment à utiliser des animaux transgéniques qui expriment la cible humaine ou bien à utiliser des protéines qui ont des caractéristiques structurales et un profil génétique identiques (protéines homologues).

Annexes

- **Présentation : développement non clinique**

Size: 621,510 bytes, Format: .pptx

Présentation d'aspects du développement non-clinique, dont ses objectifs, ses activités d'arrière-plan et les différents types d'études non cliniques.

A2-2.02.2-V1.1