

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
UNIVERSITE SAAD DAHLAB – BLIDA 1



FACULTE DE MEDECINE
DEPARTEMENT DE PHARMACIE

Thèse d'exercice de fin d'études en vue de l'obtention du Diplôme de Docteur en Pharmacie

Etude de toxicité précoce des médicaments

Session : juillet 2021

Présenté par :

- GUENAOUI Imene
- HALLOUZ Amani Wissal
- BEGHLOUL Widad

Encadré par :

Dr : S. DJELLOULI, Maitre-Assistant en Pharmacologie

Devant le jury :

Président : Dr BENHAMIDA. S : Maitre assistante en Pharmacologie.

Examineur : Dr BRIKI. A : Maitre assistante en Pharmacologie.

Examineur : Dr BAGHLI. N.R : Maitre assistante en pharmacologie.

2020-2021

Remerciement

Nous tenons à exprimer nos plus vifs remerciements à Dieu le tout puissant pour la volonté, la santé et la patience qu'il nous a donné durant toutes ces longues années d'études et qui nous ont permis d'en arriver là.

Une thèse, bien entendu, c'est un travail de longue haleine, un défi que l'on se donne à nous même. Ce travail est le fruit de recherche scientifique, de pratique et d'observation, impliquant un grand nombre de personne passionnées dans leur projet et dans leurs spécialités. Nous aimerons remercier ceux et celles qui d'une manière ou d'une autre, ont participé à sa réalisation.

Nous sommes conscientes de la reconnaissance que nous devons à Monsieur le Docteur S. Djellouli, notre promoteur ; qui a toujours répondu favorablement pour toute sollicitation. Il nous a réservé des moments précieux de discussion et nous a facilité toutes les conditions pour bien mener ce travail. Nous tenons à lui adresser un grand merci et nous sommes extrêmement fières d'avoir travaillé avec lui.

Nos remerciements s'adressent à Dr I. Nabi pour son aide pratique et son soutien moral.

Nos remerciements vont également à tous les membres du jury, pour avoir accepté d'en faire partie et pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce mémoire.

Nous souhaitons également remercier tous les enseignants du département de pharmacie, et tous ceux qui ont contribué des prés ou de loin à notre formation et à la réussite de cette étude.

Nous n'oublierons sans doute pas de remercier Dr F. Hallouz de sa gentillesse, ses encouragements et aussi de nous avoir apporté la rigueur nécessaire au bon déroulement de ce travail et de sa rédaction.

Dédicace

À mes parents, qui n'ont jamais cessé, de formuler des prières à mon égard, de me soutenir et de m'épauler pour que je puisse atteindre mes objectifs.

À mon cher fiancé Abdelatif

À mes chères sœurs Soumia et Lineb

À mon cher frère Abdeshakim

mes chères binômes Wissal et Widad

À tous ceux qui croient en moi

À eux tous je dédie ce travail

IMENE

À mes parents qui, avec leurs dévouements et leurs sacrifices,

ce travail a pu voir le jour.

À mon cher frère Wail

À mes chères binôme Imene et Widad

À mes ami(e)s et camarades

À tous ceux qui croient en moi

À eux tous je dédie ce travail

WISSAL

*À mes parents, qui ont été toujours à mes côtés pour m'écouter,
me conseiller lorsque j'en avais besoin, pour me soutenir
pendant toutes mes études, et surtout pour m'avoir toujours
fait confiance*

À ma chère sœur Kaouther

À mes frères Abderracuf et Nadir

À mes chères binôme Wissal et Imene

À tous ceux qui croient en moi

À eux tous je dédie ce travail

WIDAD

Table des matières

Liste des figures.....	A
Liste des tableaux.....	C
Abréviations.....	D
Introduction générale.....	1

Etude bibliographique

Chapitre 1 : Généralité sur le médicament.....	4
1.1. Historique des médicaments.....	5
1.2. Notion du médicament.....	6
1.3. Composition du médicament.....	7
1.3.1. Principe actif.....	7
1.3.2. Excipients	8
1.3.3. Conditionnement.....	8
1.4. Formes pharmaceutiques des médicaments.....	8
1.5. Classification des médicaments.....	9
1.5.1. Classification chimique.....	10
1.5.2. Classification pharmacologique.....	10
1.5.3. Classification thérapeutique.....	10
1.6. Devenir du médicament dans l'organisme.....	10
1.6.1. Absorption.....	11
1.6.1.1. Voies d'administration.....	11
1.6.1.2. Biodisponibilité.....	12
1.6.2. Distribution.....	13
1.6.3. Métabolisme.....	14
1.6.4. Excrétion.....	14
1.6.4.1. Élimination rénale.....	15
1.6.4.2. Élimination biliaire ou intestinale.....	15
1.6.4.3. Autres voies d'élimination.....	16
1.6.4.4. Élimination dans le lait maternel.....	16

Chapitre 2 : Développement des médicaments.....17

2.1. Recherche fondamentale : découverte d'une nouvelle molécule.....	18
2.1.1. Découverte.....	19
2.1.2. Optimisation.....	19
2.1.3. Développement.....	19
2.2. Essais précliniques.....	20
2.3. Essais cliniques.....	20
2.3.1. Phase I : Évaluation de la toxicité des médicaments.....	21
2.3.2. Phase II : Efficacité pharmacologique	22
2.3.3. Phase III : Efficacité thérapeutique.....	22
2.3.3.1. Comparaison d'efficacité au traitement de référence ou placebo.....	23
2.3.3.2. Rapport bénéfice / risque.....	23
2.3.3.3. Demande d'autorisation de mise sur le marché.....	23
2.3.3.4. Procédure d'enregistrement	24
2.3.4. Phase IV : Post commercialisation (post AMM).....	25

Chapitre 3 : Toxicité précoce des médicaments..... 27

3.1. Généralité sur la pharmaco-toxicologie.....	28
3.2. Lignes directrices de l'ICH.....	28
3.3. Les études de sécurité précliniques (Essais de toxicité).....	29
3.3.1. Essais de toxicité générale.....	30
3.3.1.1. Toxicité à dose unique(aiguë).....	30
3.3.1.1.1. Tests de toxicité aiguë.....	30
3.3.1.2. Essai de toxicité à dose répétée.....	31
3.3.1.2.1. Essai de toxicité répétée à courte durée (subaiguë).....	31
3.3.1.2.2. Essai de toxicité répétée à longue durée (chronique).....	32
3.3.2. Essais de toxicité spécifique.....	35
3.3.2.1. Étude de génotoxicité.....	35
3.3.2.1.1. Principe généraux.....	35
3.3.2.1.2. Recommandations pour les tests in Vitro.....	37
3.3.2.1.2.1. Essai de mutation bactérienne (test d'Ames).....	37
3.3.2.1.3. Recommandations pour les tests in Vivo.....	39

3.3.2.1.3.1. Tests pour la détection des lésions chromosomiques in Vivo.	39
3.3.2.1.3.2. Autres tests de génotoxicité in Vivo.....	40
3.3.2.2. Essai de cancérogenèse.....	41
3.3.2.2.1. Considérations générales pour la conduite d'études de dosage	41
3.3.2.3. Essai sur la reproduction.....	43
3.3.2.3.1. Essai de toxicité pour la reproduction sur une génération.....	44
3.3.2.3.2. Essai de toxicité pour la reproduction sur deux générations.....	44
3.3.2.3.3. Études de toxicité pour le développement / embryotoxicité.....	45
3.3.2.4. Essai sur l'immunité.....	45
3.3.2.5. Essai de toxicité d'un organe spécifique.....	48
3.3.2.5.1. Test de toxicité sur les poumons.....	48
3.3.2.5.2. Essais de toxicité oculaire et cutané.....	49
3.3.2.5.3. Etude de toxicité sur le système nerveux.....	49

Étude expérimentale

1. Objectif.....	52
2. Matériels et méthodes.....	52
2.1. Terrain de stage.....	52
2.2. Matériels.....	52
2.2.1. Appareils, verreries et consommables	52
2.2.2. Réactifs et solutions.....	56
2.3. Choix de la molécule.....	56
2.3.1. Présentation de la molécule.....	56
2.3.2. Caractéristiques.....	57
2.4. Animaux.....	59
2.4.1. Conditions de stabulation.....	59
2.5. Méthode.....	60
2.5.1. Choix de la méthode.....	60
2.5.2. Principe de la méthode.....	60
2.5.3. Description de la méthode.....	61
2.5.3.1. Sélection des espèces animales.....	61

2.5.3.2. Conditions d'hébergement et d'alimentation.....	61
2.5.3.3. Préparation des animaux.....	62
2.5.3.4. Préparation des doses.....	62
2.6. Mode opératoire.....	62
2.6.1. Ajustement des doses.....	63
2.6.2. Observation générale.....	65
2.6.3. Dissection des animaux.....	66
3. Résultats.....	67
3.1. Résultat d'administration.....	67
3.2. Résultat d'observation.....	68
3.3. Résultat de dissection.....	70
4. Exploitation des résultats.....	71
5. Discussion.....	80
Conclusion générale.....	83

Références bibliographiques

Annexes

Résumé

Liste des figures

Figure 1 : Célèbre manuscrit d'Ibn Sina intitulé « QânunFi'Tib » avec des enluminures (a) et (c) représentant l'apothicaire, ancêtre du pharmacien, exécutant une préparation médicinale, entouré de ses fioles.

Figure 2 : Différentes voies d'administration des médicaments.

Figure 3 : Biotransformations des médicaments au niveau hépatique.

Figure 4 : Excrétion rénale des médicaments.

Figure 5 : Le cycle entéro hépatique.

Figure 6 : Différentes phases de développement des médicaments.

Figure 7 : Triangle de CTD.

Figure 8 : Différentes catégories de la ligne directrice d'ICH.

Figure 9 : Récapitulatif des directives ICH S « non cliniques ».

Figure 10 : Test d'Ames.

Figure 11 : Formation d'érythrocytes micronucléus.

Figure 12 : Principe du test de COMET.

Figure 13 : Diagramme de flux pour l'évaluation de l'immunotoxicité (ICH S8).

Figure 14 : Sérum physiologique utilisé.

Figure 15 : Thiopental sodique utilisé.

Figure 16 : Structure chimique de thiopental.

Figure 17 : Conditions de stabulation au sein de notre laboratoire de pharmacologie.

Figure 18 : Administration de thiopental par voie intrapéritonéale.

Figure 19 : Administration de thiopental par voie orale.

Figure 20 : Reflex de redressement négatif.

Figure 21 : Reflex d'agrippement négatif.

Figure 22 : Reflex de catalepsie positif.

Figure 23 : Dissection du rat n°06.

Figure 24 : Coagulation au niveau du cœur.

Figure 25 : Dissection du rat n°05.

Figure 26 : Estomac du rat n°05.

Liste des tableaux

Tableau 1 : Principales formes et voies d'administration.

Tableau 2 : 5 modules du format CTD.

Tableau 3 : Nombre d'animaux pour l'étude de toxicité a dose répétée par groupe d'essai.

Tableau 4 : Durée du traitement soutenu par les études précliniques.

Tableau 5 : Conception générale des études de cancérogénicité à long terme.

Tableau 6 : Appareils, verreries et consommables utilisés.

Tableau 7 : Différentes caractéristiques de thiopental sodique.

Tableau 8 : Animaux utilisés dans l'expérimentation.

Tableau 9 : Séquence de doses choisie pour l'essai principal.

Tableau 10 : Ajustement des doses selon le poids des animaux par voie IP.

Tableau 11 : Ajustement des doses selon le poids des animaux par voie orale.

Tableau 12 : Résultat d'administration obtenus pour la voie intrapéritonéale.

Tableau 13 : Résultat d'administration obtenus pour la voie orale.

Tableau 14 : Interprétation des résultats d'administration par voie intrapéritonéale selon le critère d'arrêt C.

Tableau 15 : Exploitation des résultats d'administration par voie orale selon le critère d'arrêt C.

Tableau 16 : présentation des résultats de l'intervalle de confiance pour IP.

Tableau 17 : Présentation des résultats de l'intervalle de confiance pour PEROS.

Abréviations

- ❖ **ADME** : Absorption- administration – métabolisme – excrétion.
- ❖ **ADN** : Acide désoxyribonucléique.
- ❖ **AMM** : Autorisation de mise sur le marché.
- ❖ **ATC** : Catégorie de toxicité aiguë.
- ❖ **BFU-E**: Burst forming Unit- Erythroid.
- ❖ **CECOMED** : Commerce de gros de produits parapharmaceutiques, matériel et instruments medico- chirurgicaux.
- ❖ **CEE** : Communauté économique européenne.
- ❖ **CFU-E** : Colony Forming Unit-Erythroid.
- ❖ **CFU-GM**: Colony Forming Unit- granulocyte.
- ❖ **CFU-Mk**: Colony Forming Unit- megakaryocyte.
- ❖ **CTD** : Common technical document.
- ❖ **CYP** : Cytochrome P.
- ❖ **DL50** : Dose létale à 50%.
- ❖ **DMSENO** : Dose sans effet toxique observable.
- ❖ **DMT** : Dose maximale tolérée.
- ❖ **DP** : Direction de la pharmacie.
- ❖ **DTH** : Hypersensibilité de type retardé.
- ❖ **EC** : Commission européenne.
- ❖ **EST** : Test des cellules souches embryonnaires.
- ❖ **FDA**: Food and Drug Administration.
- ❖ **FDP** : Procédure à dose fixe.
- ❖ **HTS** : High Throughput Screening.

- ❖ **ICH** : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain.
- ❖ **ICH S** : Conseil international d'harmonisation des exigences techniques pour l'enregistrement des médicaments à usage humain de sécurité.
- ❖ **IM** : Voie intramusculaire.
- ❖ **IN VIVO** : Examens pratiqués sur un organisme vivant.
- ❖ **IN VITRO** : Examens pratiqués sur des organes, des tissus, des cellules, des composants de la cellule, des protéines, ou des biomolécules.
- ❖ **IP** : Voie intrapéritonéale.
- ❖ **IV** : Voie intraveineuse.
- ❖ **IWGT**: International workshop on genotoxicity testing.
- ❖ **LNCPP** : Laboratoire National de Contrôle des Produits Pharmaceutiques.
- ❖ **MHLW**: Ministry of Health, Labor, and Welfare.
- ❖ **MSPRH** : Ministère de la Santé, de la Population et de la Réforme Hospitalière.
- ❖ **NOAEL** : Dose sans effet nocif observable.
- ❖ **NK** : Natural killer.
- ❖ **OCDE** : Organisation de coopération et de développement économiques.
- ❖ **OMS** : Organisation mondiale de la santé.
- ❖ **ORL** : Voie orale.
- ❖ **PKa** : Constante d'acidité.
- ❖ **PMDA**: Pharmaceuticals and Medical Devices Agency.
- ❖ **QSAR** : Quantitative Structure-Activity Relationship.
- ❖ **SC** : Voie sous-cutanée.
- ❖ **SGH** : Système général harmonisé de classification et d'étiquetage des produits chimiques.

- ❖ **SNC** : Système nerveux central.
- ❖ **SOATS** : Etude de toxicité aiguë d'un organe spécifique.
- ❖ **UDP** : Up and Down.
- ❖ **UICPA** : Union internationale de chimie pure et appliquée.