



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université Mostefa Benboulaïd Batna 2
Faculté de Médecine
Département de Pharmacie



TRAVAUX DIRIGES DE PHARMACOLOGIE

TD N°04 : Évaluation pré clinique des médicaments

Pr. H. Gacem

Objectifs :

- 1- Tracer les courbes dose / pourcentage d'effet et dose / pourcentage de mortalité sur papier log-probit à partir de données expérimentales ;
- 2- Déterminer la DE50 et la DL50 par les deux méthodes graphique et mathématique ;
- 3- Calculer l'index thérapeutique.

TD évaluation préclinique des médicaments : détermination de la DE50 et de la DL50

I-détermination de la DE50 :

Constitution de six à sept lots d'animaux

Administration de doses progressives de la molécule à étudier ($D_{n+1} > D_n$)

Prévoir un lot témoin recevant uniquement le véhicule

Observation de la réponse

Détermination du pourcentage d'effet par rapport au lot témoin

$$\% \text{effet (atténuation ou disparition des symptômes)} = \frac{\text{symptômes du lot témoin} - \text{symptômes du lot essai}}{\text{symptômes du lot témoin}} \times 100$$

Etablissement de la courbe dose effet et détermination de la dose efficace 50 correspondant à l'inhibition de 50% des effets

II-détermination de la DL50% :

Etude de toxicité aigue

Constitution de six lots de 10 à 20 animaux (souris)

Administration de doses progressives de la molécule à étudier ($D_{n+1} / D_n = 1.2 - 1.5$)

Observation de la mortalité (pendant 14 jours) et détermination du pourcentage de mortalité

Etablissement de la courbe dose / effet

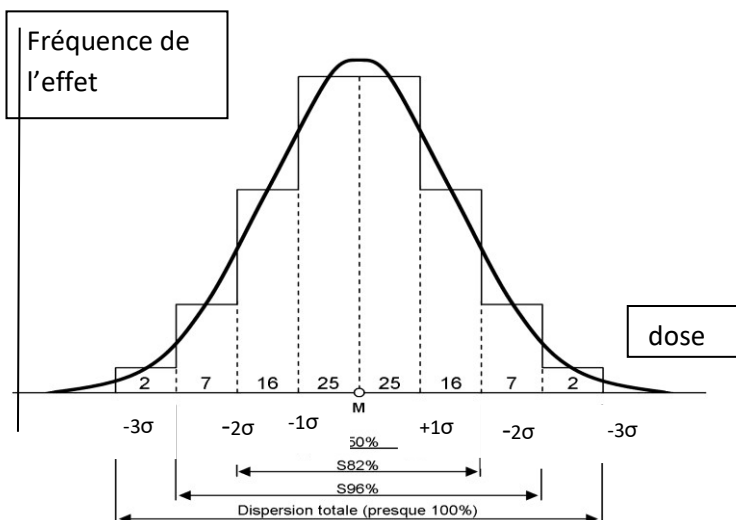
Détermination de la DL50

Autopsie des animaux morts pour déterminer les cibles des lésions

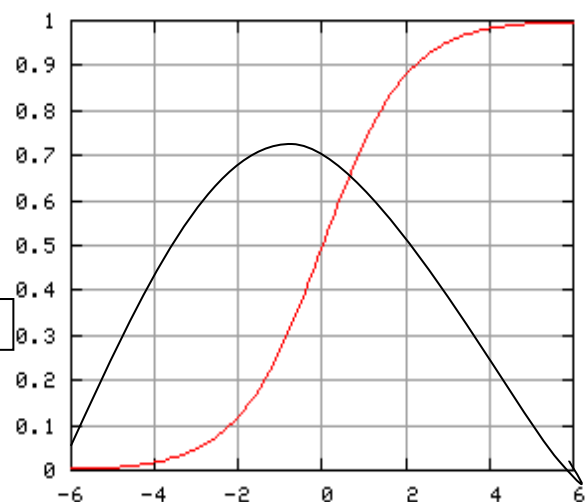
Etudier la réversibilité des phénomènes

II-1-méthodes de détermination de la DL50 :

Distribution de la réponse selon la courbe de GAUSS
courbe de TREVAN



Distribution de la réponse selon la



II-1-1-Méthode de MILLER et TINTER

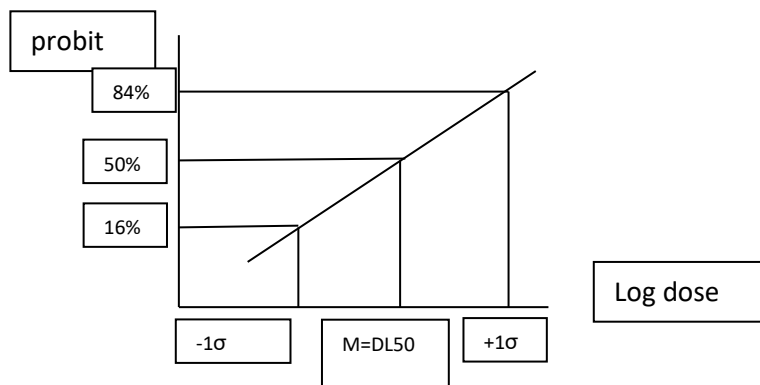
M :moyenne des doses

σ : écart type, à chaque valeur de σ correspond un pourcentage d'effet

-1σ -----16% $+1\sigma$ -----84% -0.5σ -----31% $+0.5\sigma$ -----69%

A partir de cette relation on peut transformer la courbe de fréquence cumulée en une droite exprimant les dose en logarithme et les pourcentages par leurs valeurs en unité d'écart type et pour éviter le maniement des valeurs négatives on utilise la notation « probit » en ajoutant 5 à chaque valeur obtenue

% de réponse	0	10	20	30	40	50	60	70	80	90	100
Valeur de σ	$-\infty$	-1.28	-0.84	-0.52	-0.25	0	+0.25	+0.52	+0.84	+1.28	$+\infty$
Probit	$-\infty$	3.72	4.16	4.48	4.75	5	5.25	5.52	5.88	6.28	$+\infty$



Les valeurs 0% et 100% sont corrigées selon les formules suivantes

0% -----0.5/Nx100

100%----- $(N-0.5)/N \times 100$ où N est le nombre d'animaux utilisés dans chaque lot

L'écart type $\sigma = DL84\% - DL16\% / 2$

Ecart à la moyenne $SEM = 2\sigma / \sqrt{2N'}$ où N' est le nombre total d'animaux dans les lots ayant donné des pourcentages de morts entre 7 et 93%

La DL 50 déterminée graphiquement est exprimée comme suit :

$$DL50_{\text{graph}} \pm SEM$$

II-1-2-Méthode de KARBER et BEHRENS

$$DL50 = DL100 - \sum a \cdot b/n$$

où :

DL100 : est la dose qui a donnée 100% de mortalité

a: différence entre deux doses successives

b : moyenne de morts entre deux doses successives

n : nombre moyen d'animaux par lot

III- l'index thérapeutique : également appelé marge thérapeutique ; il renseigne sur la toxicité du médicament, plus il est étroit plus la substance est toxique

$$IT = DL50 / DE50$$