



Pharmacologie et Trisomie 21: outils pour des essais cliniques

Pr Nathalie Janel

Médicament (*drug, medicine, medication*)

“ Toute substance ou composition, présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l’égard des maladies humaines ou animales, ainsi que tout produit administré à l’homme ou à l’animal en vue d’établir un diagnostic médical, de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions organiques ” (Article L.511 du Code de la Santé Publique).

Pharmacologie: étude des médicaments et de leur emploi

Vient du mot grec “ Pharmakon ” qui veut dire remède mais aussi poison.

Discipline ayant pour objet l'étude des interactions entre les médicaments et les organismes vivants.

Cette définition couvre un champ extrêmement large puisqu'elle comprend la:

Pharmacocinétique

Pharmacodynamie

pharmacologie expérimentale (étude du médicament chez l'animal)

pharmacologie clinique (étude chez l'homme)

Pharmacodynamie



**Action
du médicament sur
l'organisme**

Pharmacocinétique



**Action
de l'organisme sur
le médicament**

Principe actif
administré

ABSORPTION

Concentrations
Plasma

DISTRIBUTION

METABOLISME

ELIMINATION
Reins, foie

PHARMACOCINETIQUE

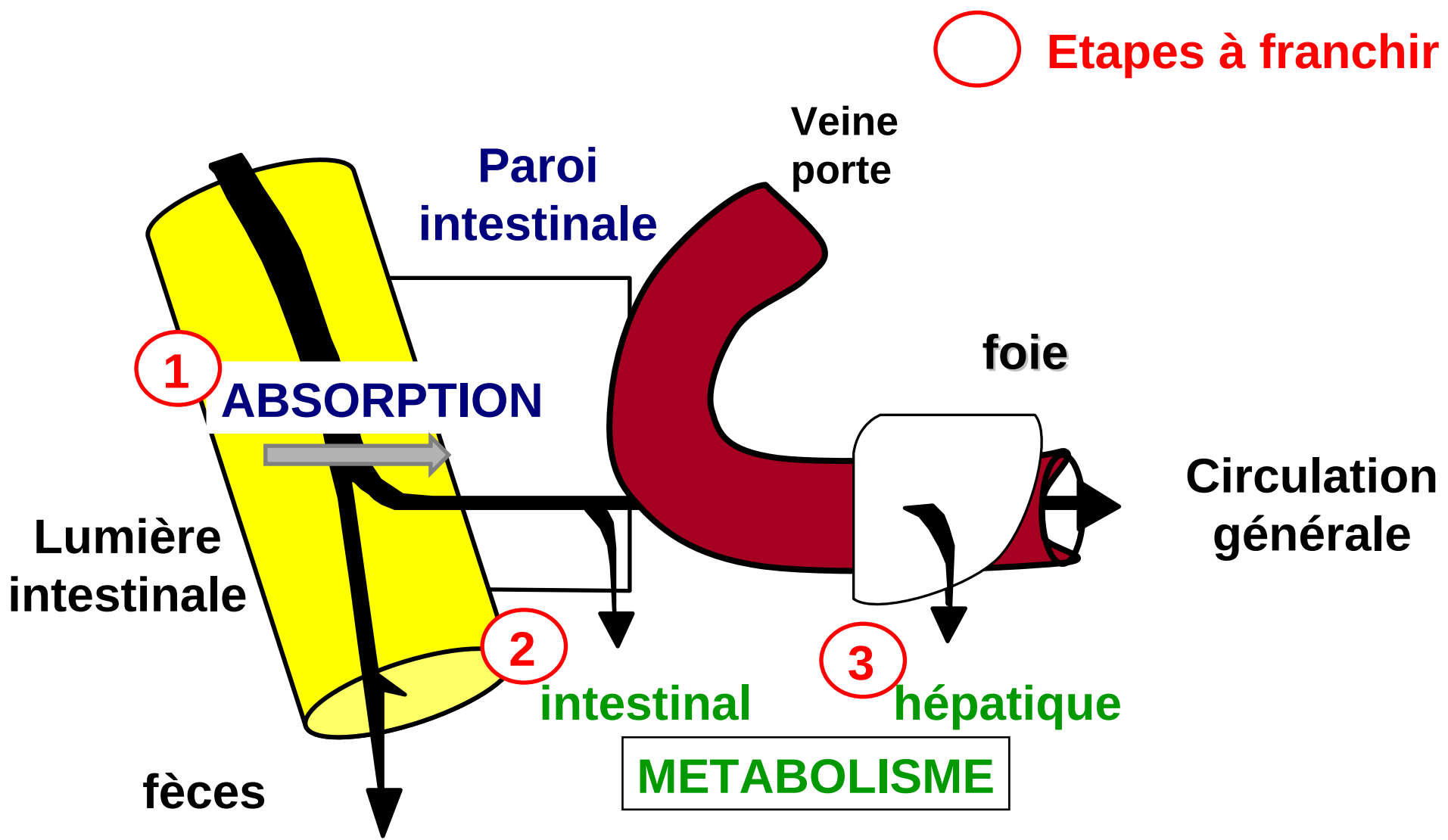
Interactions
Cibles
pharmacologiques

Action
cellulaire

Réponse
thérapeutique

PHARMACODYNAMIE

Biodisponibilité par voie orale



Influence de facteurs individuels : polymorphismes, pathologies



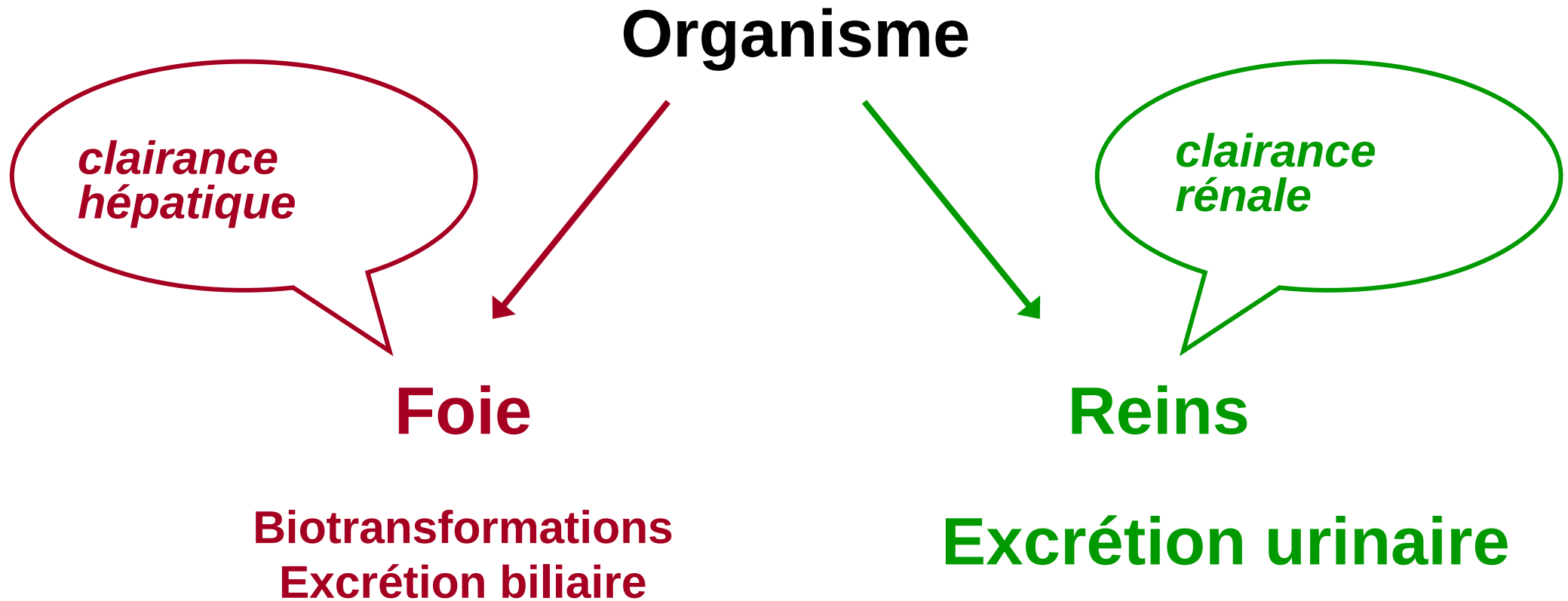
Variabilité pharmacocinétique / **Variabilité pharmacodynamique**

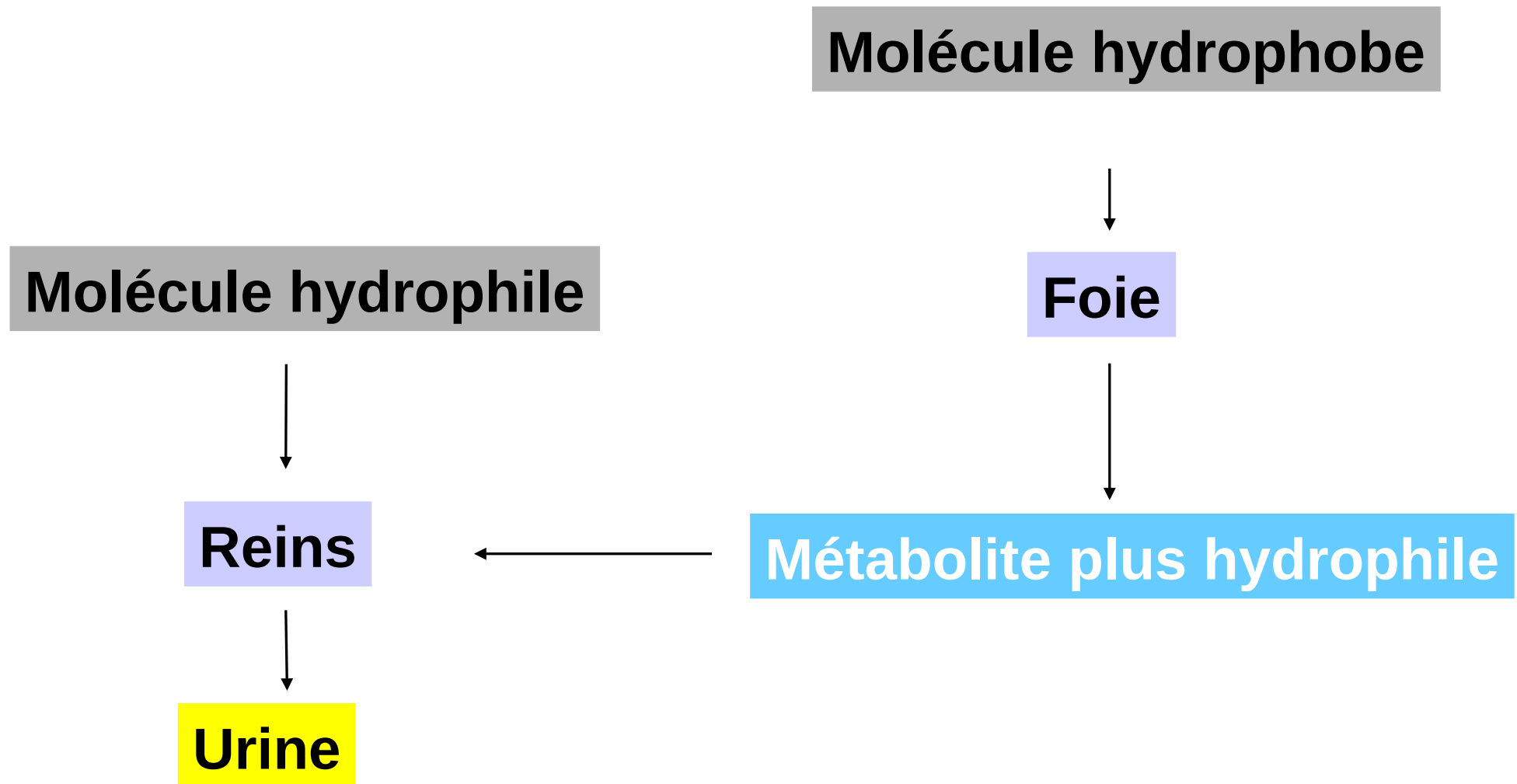
Patient

- Facteurs génétiques
- Alimentation
- Age
- Sexe
- Pathologies associées
- Environnement
- Comportement

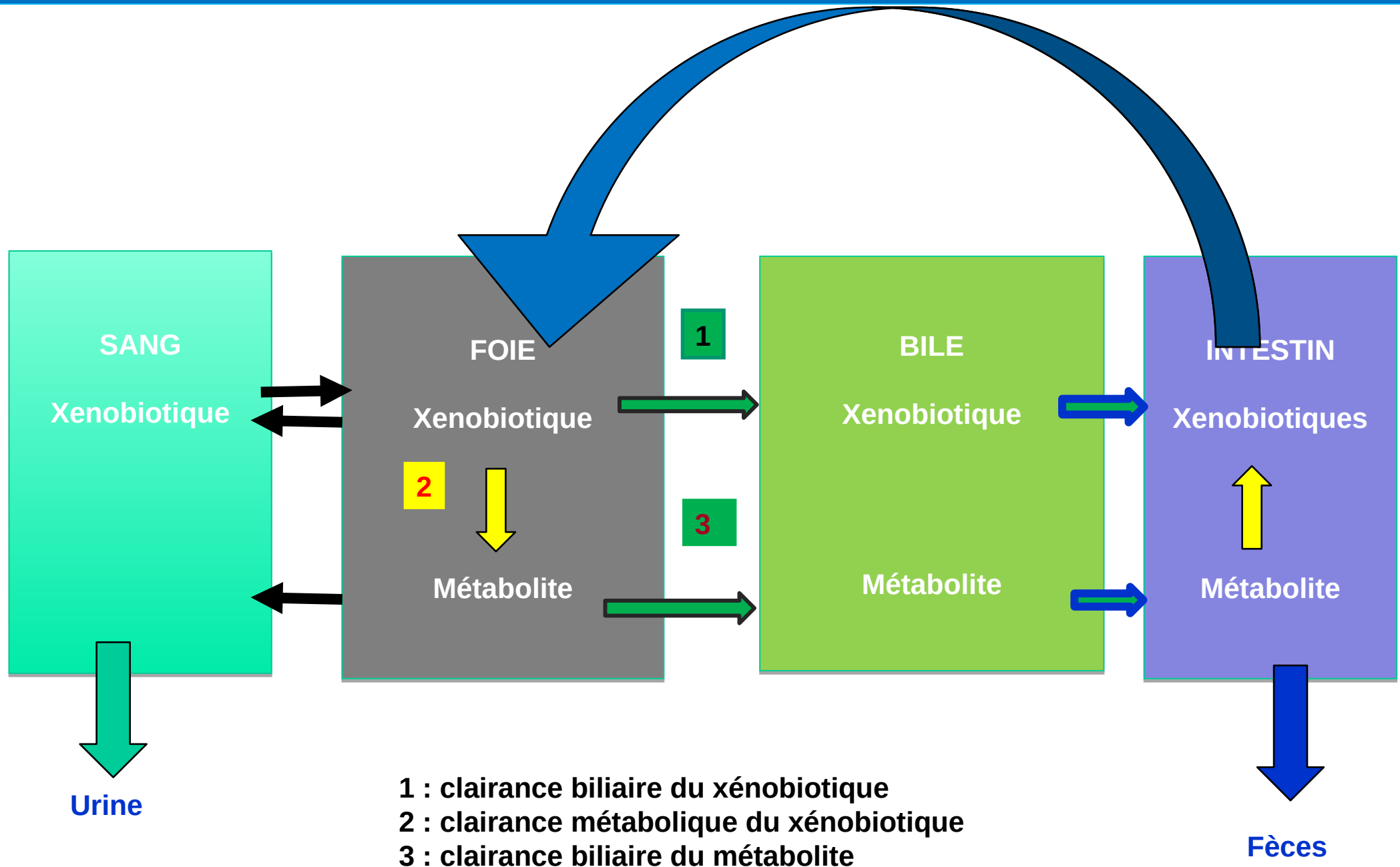
médicament

- Voie d'administration
- Durée du traitement
- posologie
- biodisponibilité





Le cycle entéro-hépatique



Certaines pathologies sont plus fréquentes que dans la population générale. Ces complications médicales ne sont pas pour autant obligatoires.

maladies infectieuses et notamment dermatologiques et ORL

sinusites

l'épilepsie

maladies auto-immunes (hypothyroïdie, maladie cœliaque ou intolérance au gluten, diabète)

le reflux gastro-oesophagien

Toutes ces pathologies peuvent bénéficier d'un traitement à condition qu'elles soient diagnostiquées. Les personnes avec Trisomie 21 sont également sensibles aux effets secondaires, la prescription devant tenir compte de la balance bénéfices/risques.

Peu d'études existent sur les aspects pharmacocinétiques et pharmacodynamiques en cas de Trisomie 21.

Recommandation selon le Protocole National de Diagnostic et de Soins:

Epilepsie: traitement nécessite une surveillance rapprochée car peut aggraver certaines comorbidités.

Anxiété, insomnie: plus grande sensibilité aux effets secondaires des médicaments anticholinergiques.

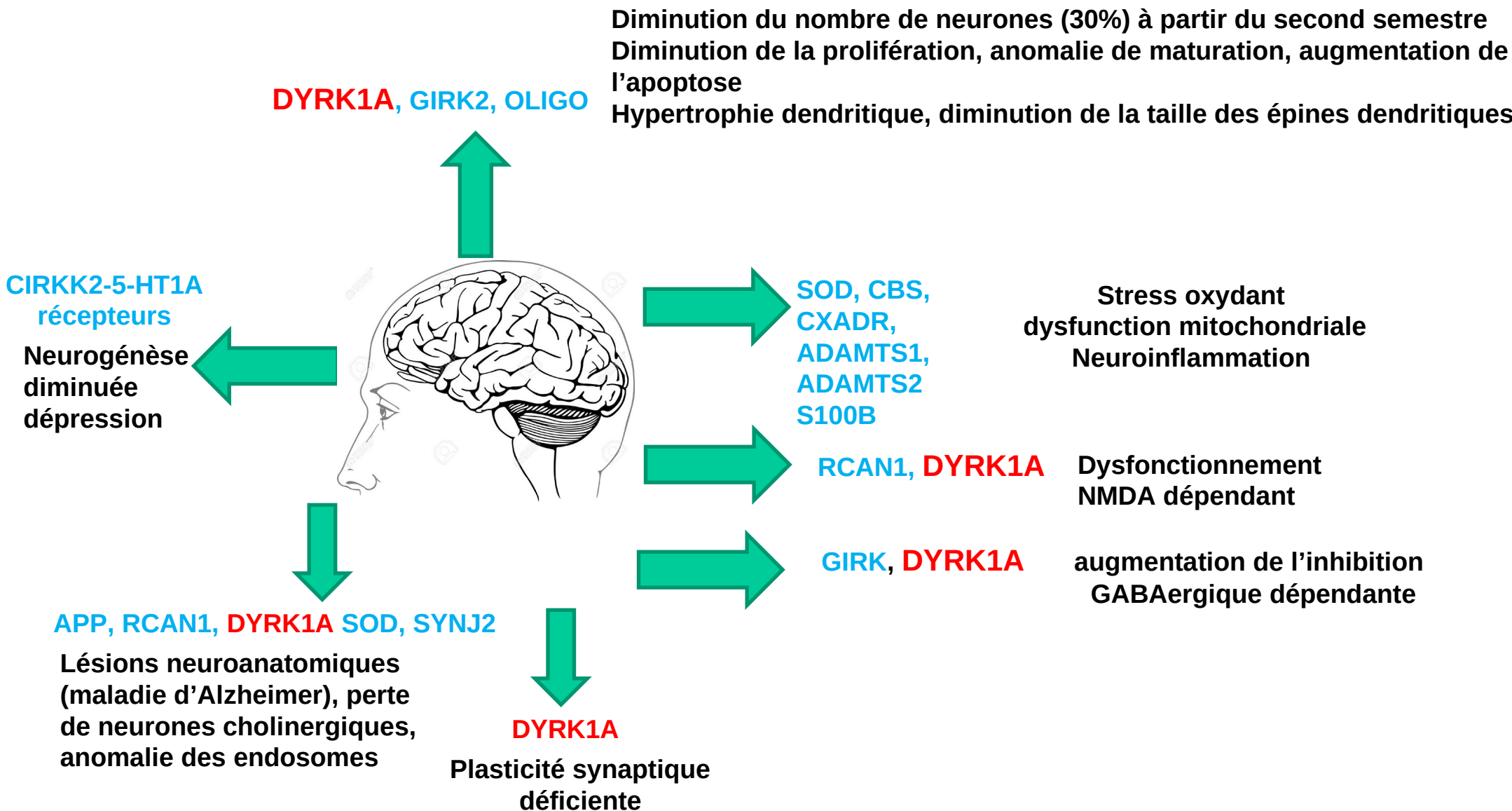
Déclin cognitif: apparition plus précoce d'effets secondaires chez les personnes avec Trisomie 21.

Nécessité d'évaluer de façon régulière l'efficacité et la tolérance des traitements. Certaines pathologies associées à la Trisomie 21, comme la maladie coeliaque, peuvent modifier l'absorption et l'efficacité des médicaments.

Une incidence des cancers différente de la population ordinaire : plus de leucémies, moins de cancers des organes comme le poumon, l'intestin, le foie, la peau, le sein ou l'utérus

Les personnes atteintes de Trisomie 21 présentent moins d'événements athérosclérotiques.

Gènes principaux impliqués dans la Trisomie 21

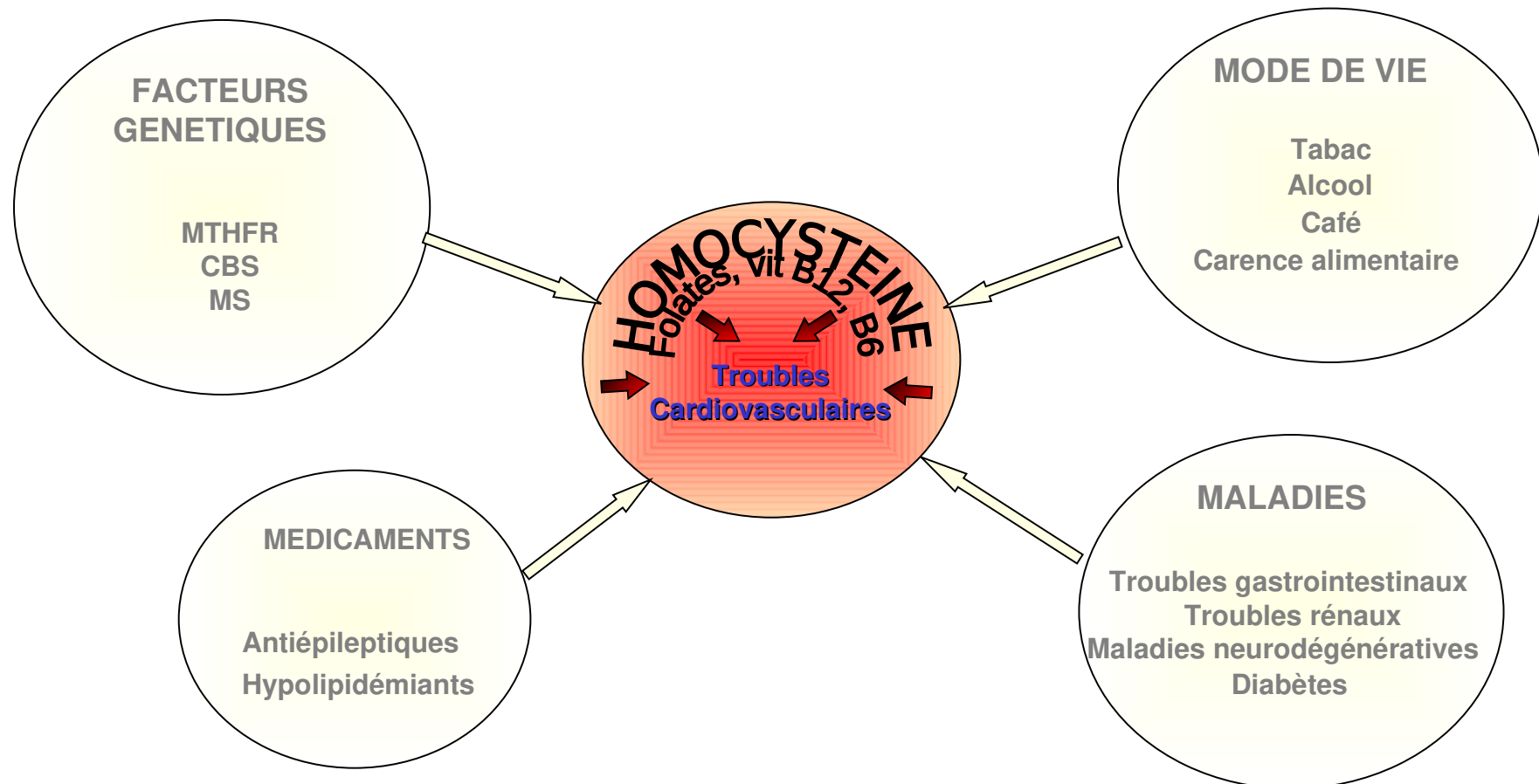


Déterminants de l'hyperhomocystéinémie

Caractérisation biochimique : augmentation du taux plasmatique d'homocystéine

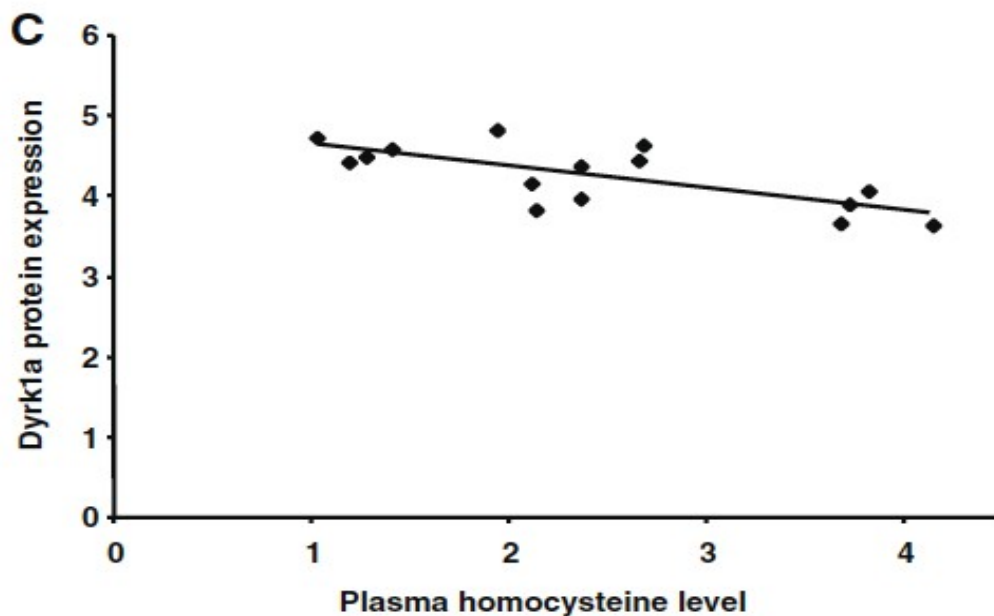
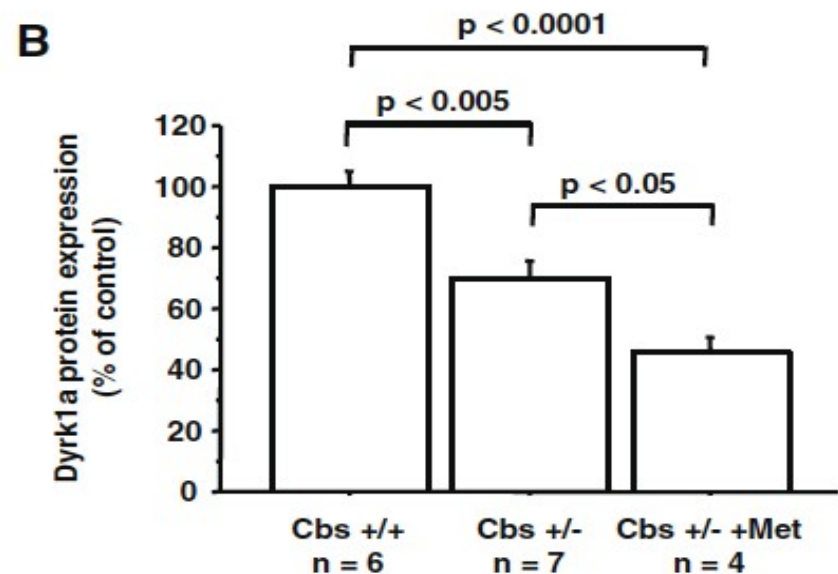
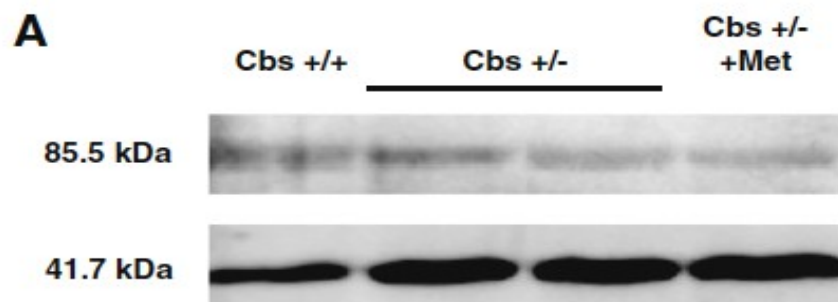
Risque cardiovasculaire: L'hyperhomocystéinémie est associée à un risque accru de thrombose vasculaire, d'athérosclérose, et d'hypertrophie cardiaque.

Insuffisance hépatique: L'hyperhomocystéinémie est associée à la stéatose et la fibrose hépatique.



Dyrk1A et hyperhomocystéinémie

Nous avons trouvé une corrélation négative entre les taux d'homocystéine plasmatique et l'expression hépatique de Dyrk1A, une sérine/thréonine kinase qui présente un rôle protecteur contre l'inflammation hépatique.



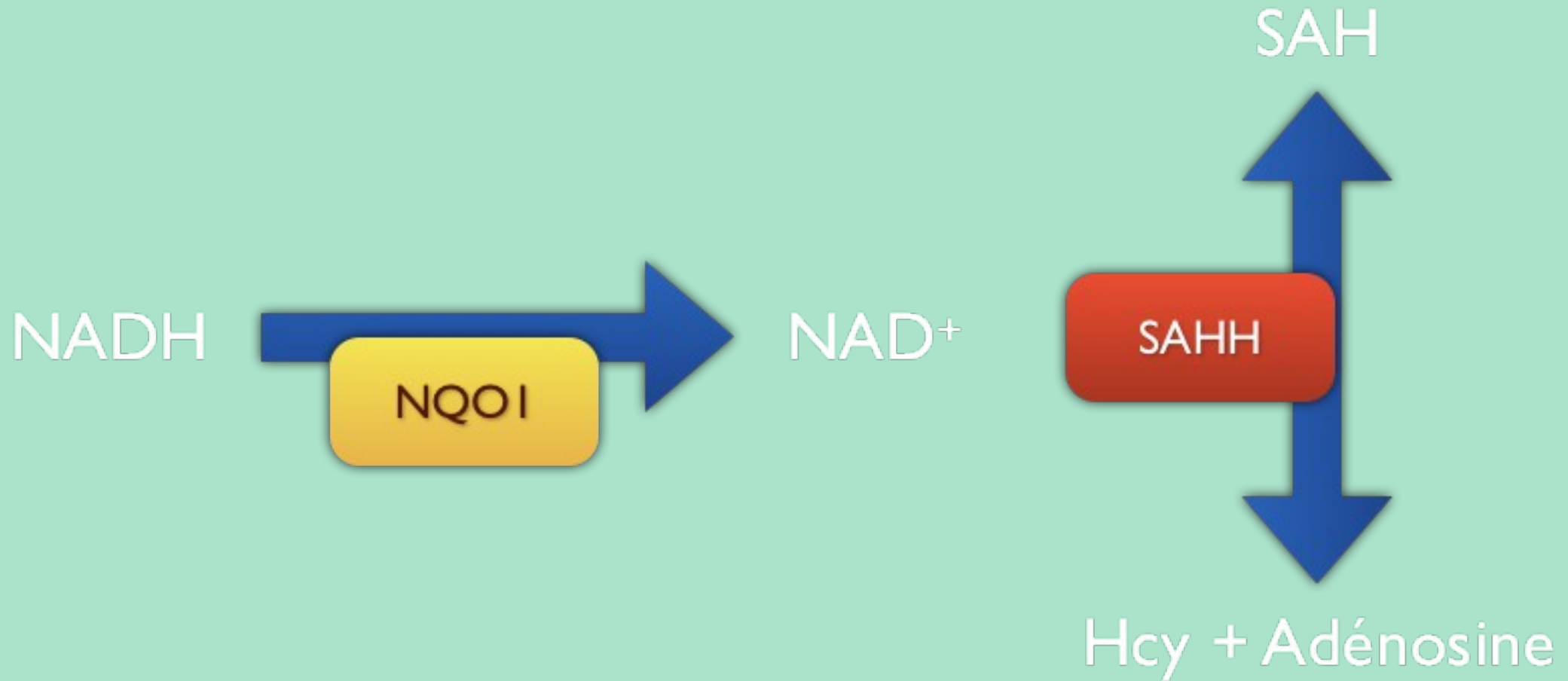
Taux plasmatique d'homocystéine dans des modèles de surexpression de Dyrk1A

Diminution du taux d'homocystéine dans les modèles de souris surexprimant Dyrk1A.

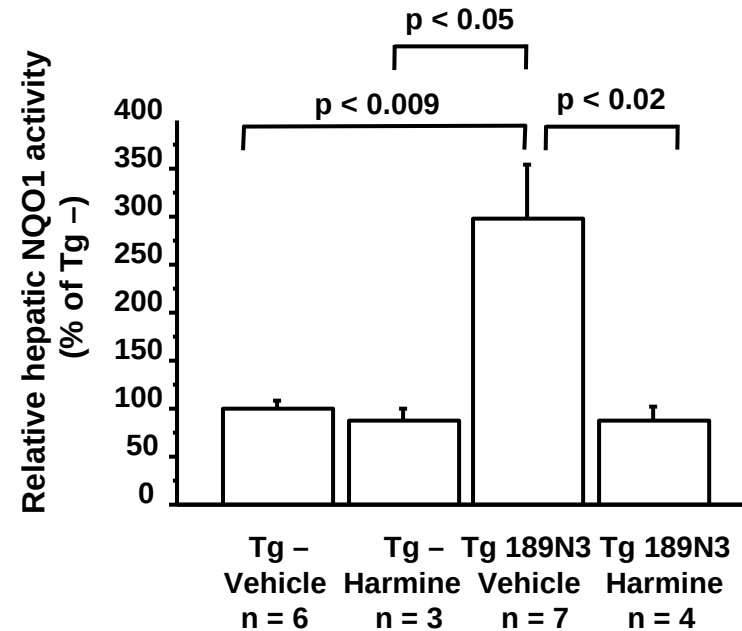
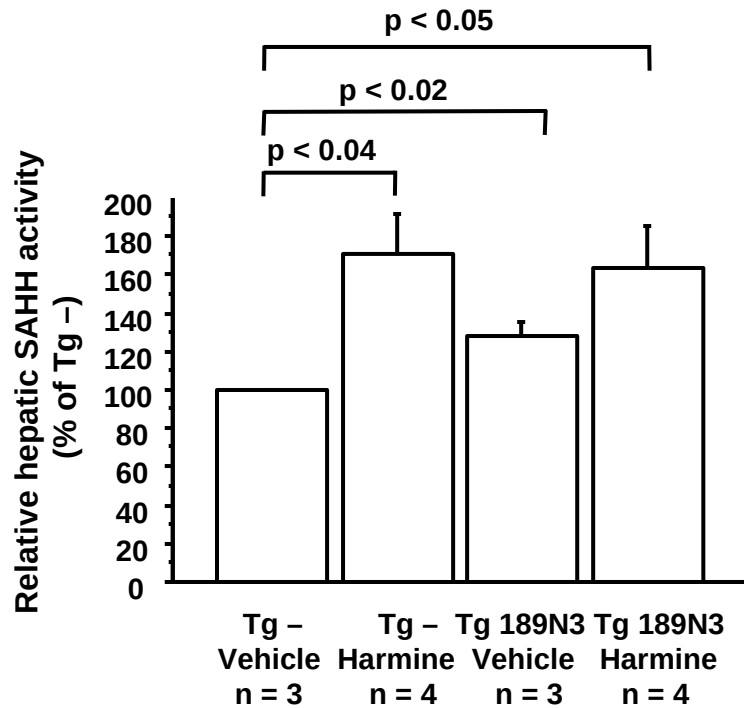
	Souris témoin	Souris surexprimant Dyrk1A	Taux de diminution
152F7	3.9 ± 0.2	2.9 ± 0.2	1,3
189n3	6.8 ± 0.3	5.4 ± 0.3	1,25
Ts65dn	2.7 ± 0.1	1.9 ± 0.3	1,4

Mise en évidence du mécanisme impliqué: dosage de la SAHH et NQO1

Dosage des activités enzymatiques de la SAHH et NQO1 dans le foie de souris surexprimant Dyrk1A.

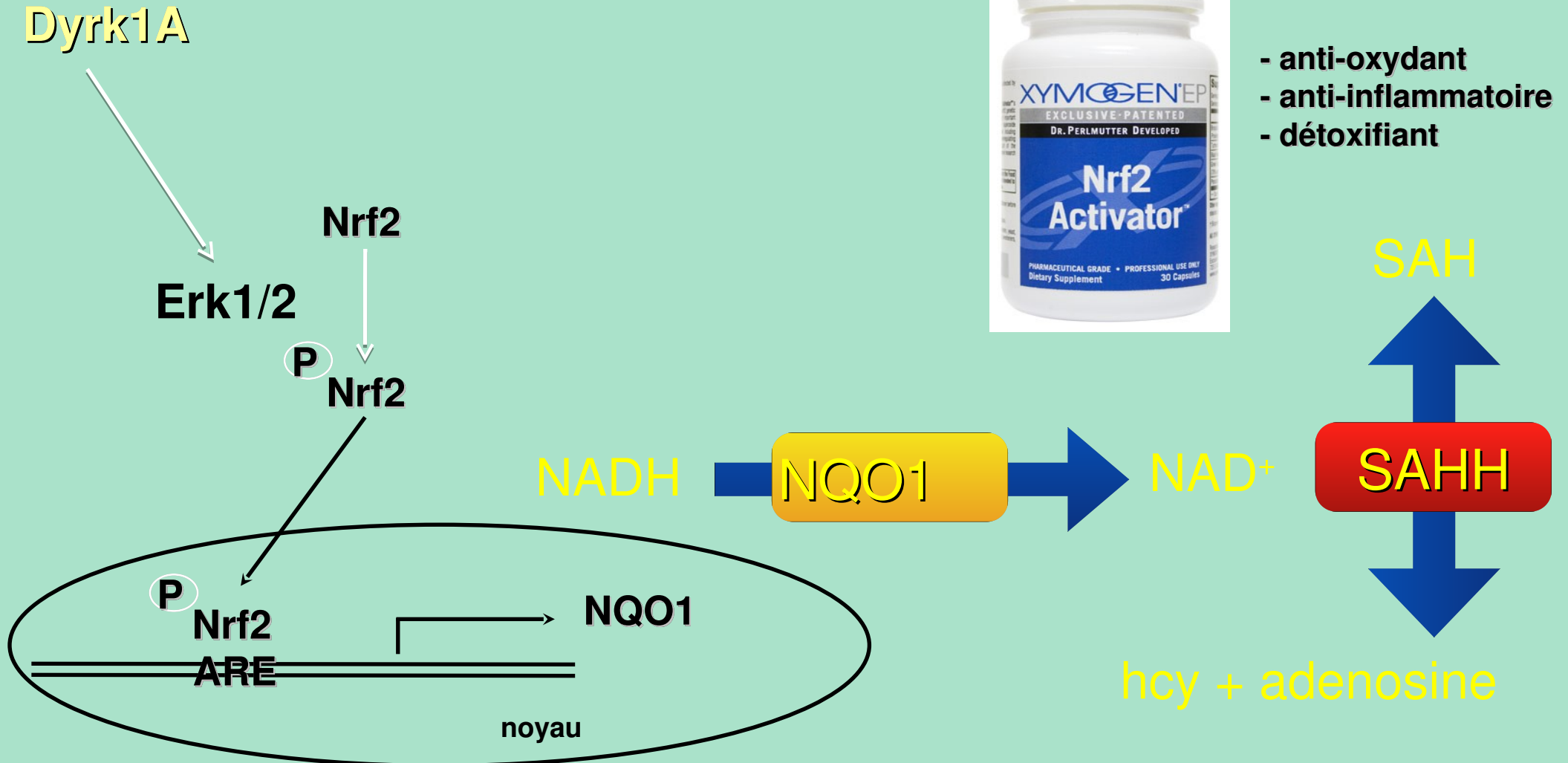


Augmentation de l'activité SAHH et NQO1 dans le foie de souris surexprimant Dyrk1A, corrigée par traitement de l'activité Dyrk1A: l'harmine.



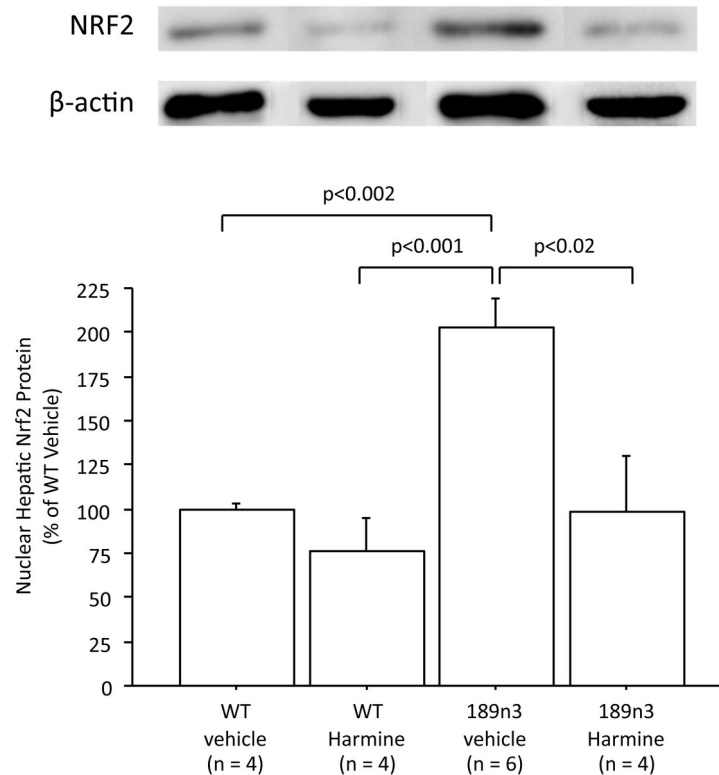
NRF2, une cible indirecte de Dyrk1A

Dyrk1A, rôle protecteur contre l'inflammation et le stress oxydant hépatique.

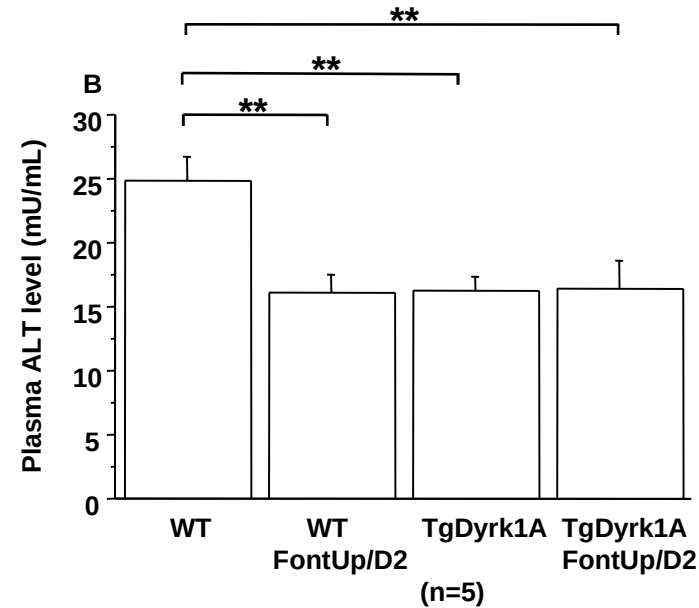


Quantité d’NRF2 hépatique dans un modèle de surexpression de Dyrk1A

Augmentation de la translocation nucléaire d’NRF2 dans les hepatocytes de souris surexprimant Dyrk1A, corrigée par traitement de l’activité Dyrk1A: l’harmine.

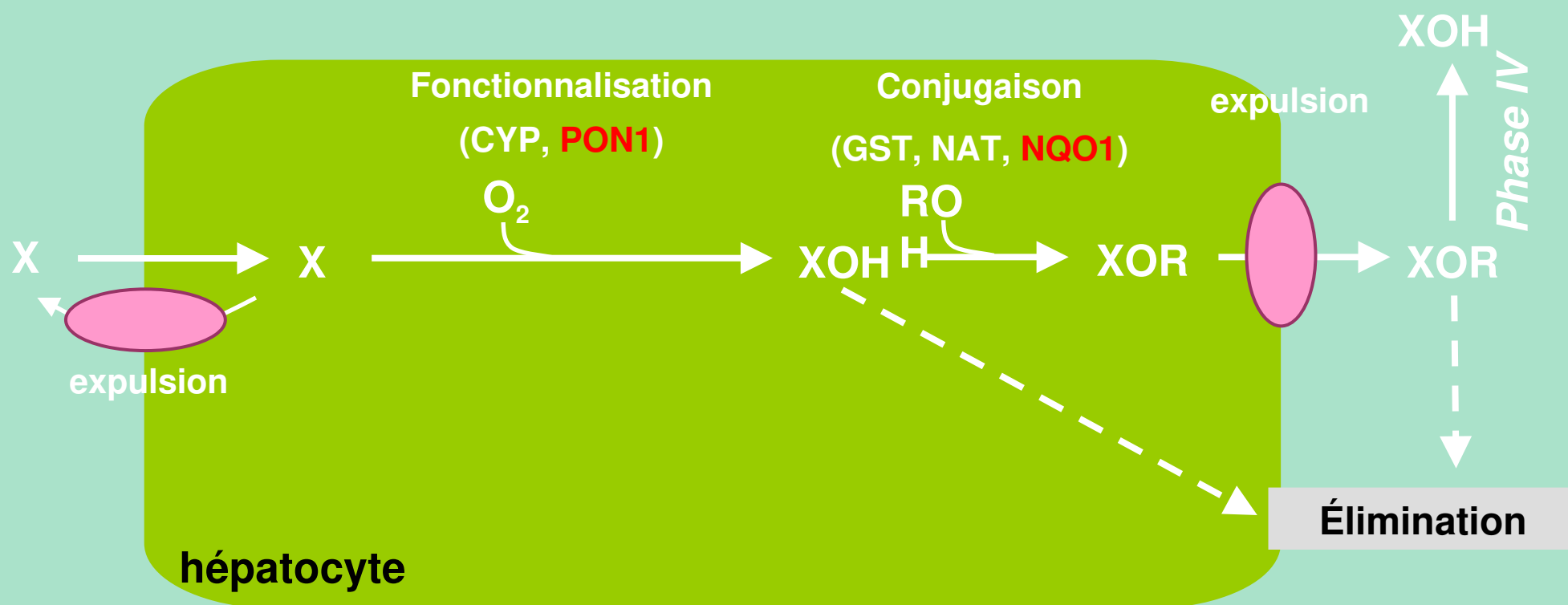


Fonction hépatique non altérée chez les souris surexprimant Dyrk1A, avec effet non délétère du traitement FontUp.

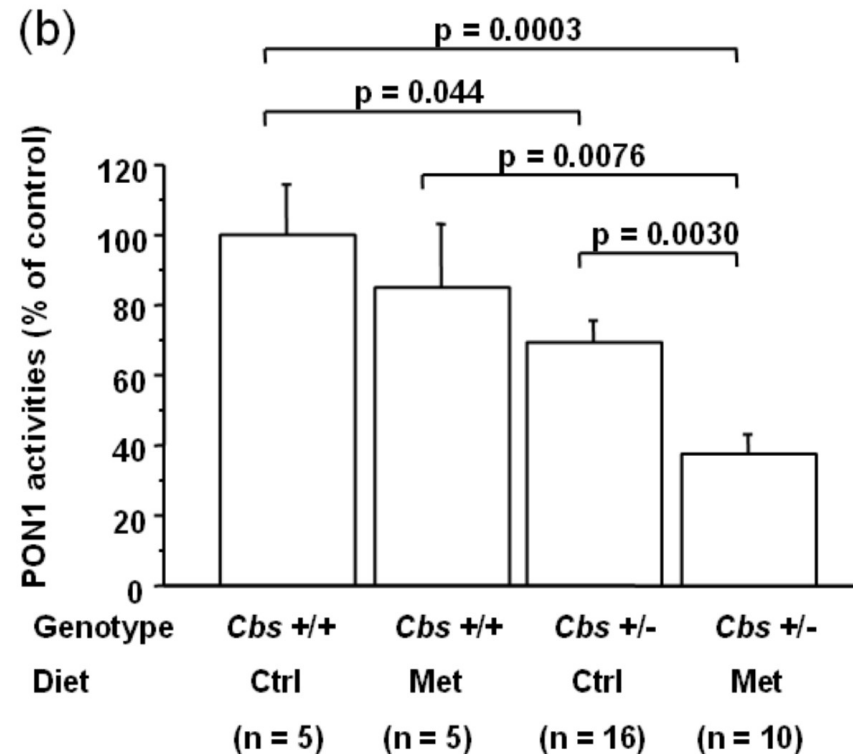


Enzymes du métabolisme des xénobiotiques

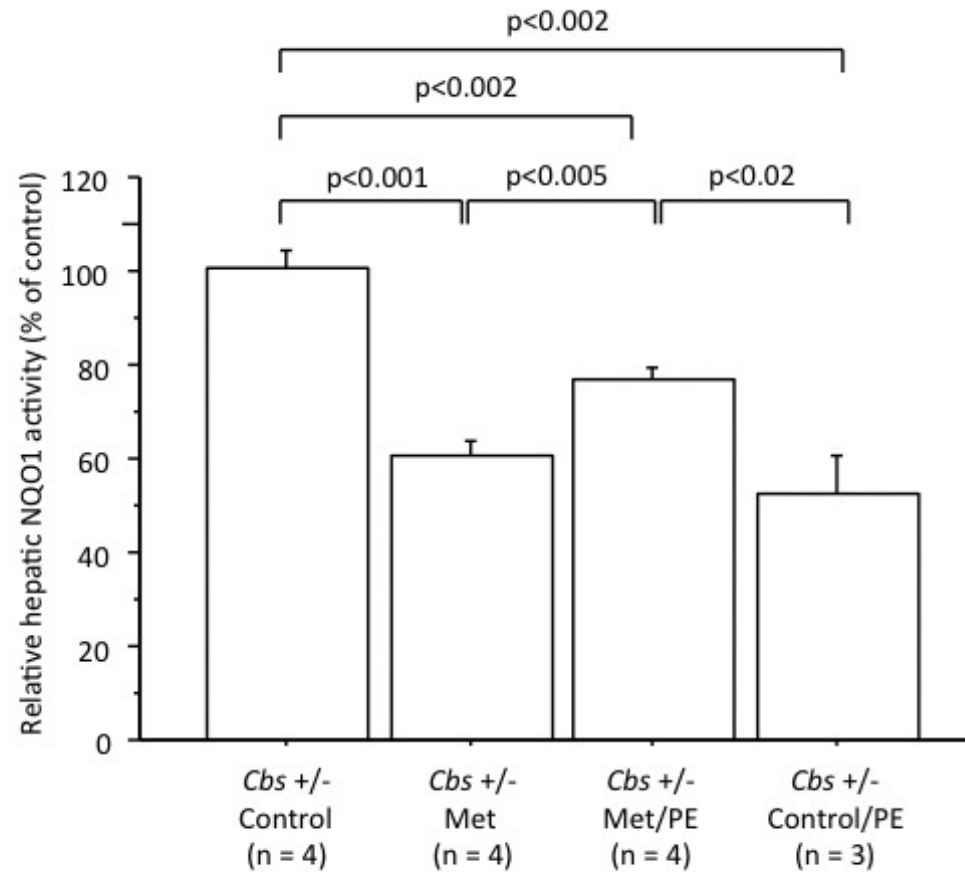
L'altération hépatique des activités d'enzymes du métabolisme des xénobiotiques de phase I et de phase II pourrait refléter une susceptibilité aux médicaments.



Diminution de l'activité PON1 dans le foie de souris hyperhomocystéinémique qui présentent une diminution de Dyrk1A hépatique.



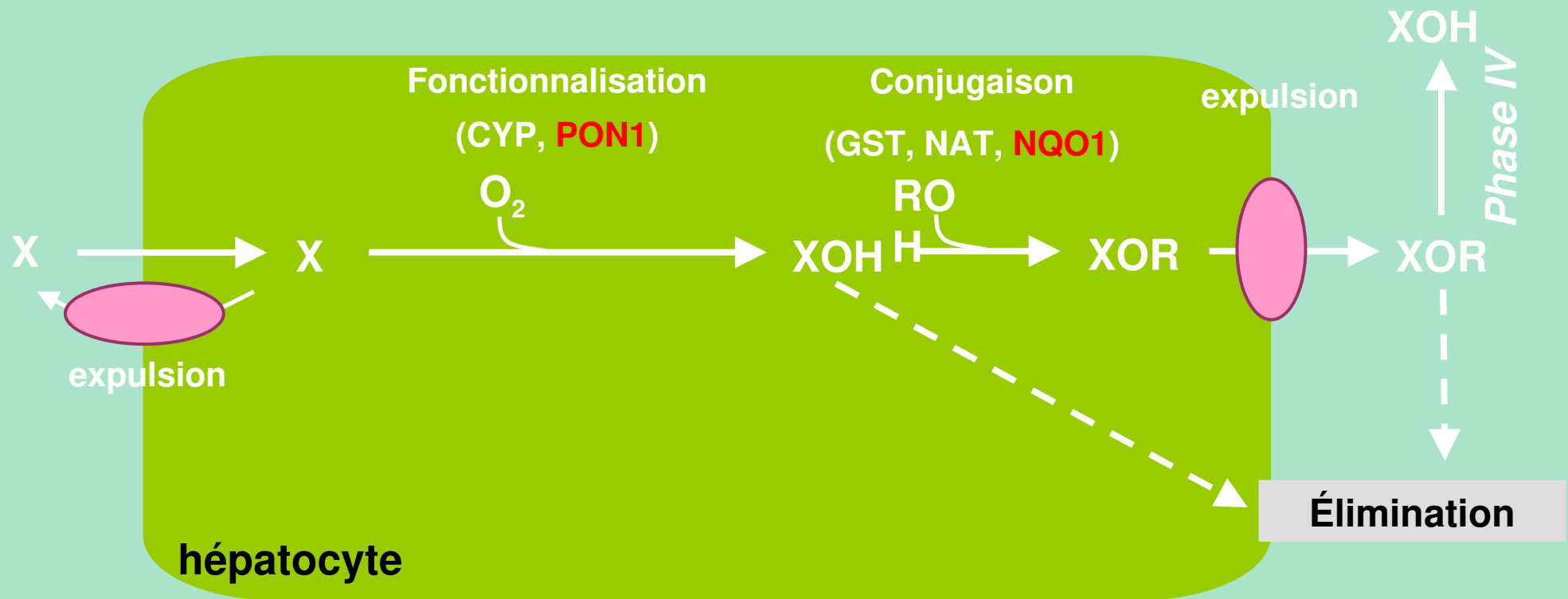
Activité NQO1 et hyperhomocystéinémie



Enzymes du métabolisme des xénobiotiques et Dyrk1A

Diminution de Dyrk1A hépatique: diminution des activités de la PON1 et NQO1

Augmentation de Dyrk1A hépatique: augmentation des activités de la PON1 et NQO1



Epigallocatechin-3-gallate, a DYRK1A inhibitor, rescues cognitive deficits in Down syndrome mouse models and in humans

Rafael De la Torre^{1,2,3}, Susana De Sola¹, Meritxell Pons^{3,4}, Arnaud Duchon⁵, María Martínez de Lagran^{3,4}, Magí Farré^{1,6}, Montserrat Fitó², Bessy Benejam⁷, Klaus Langohr^{1,8}, Joan Rodriguez¹, Mitona Pujadas^{1,2}, Jean Charles Bizot⁹, Aída Cuenca^{1,10}, Nathalie Janel¹¹, Silvina Catuara⁴, Maria Isabel Covas², Henri Blehaut¹², Yann Herault⁵, Jean Marie Delabar¹⁰ and Mara Dierssen^{3,4}

⇒ **Une sécurité favorable, sans altération de la fonction hépatique et avec amélioration du profil lipidique**

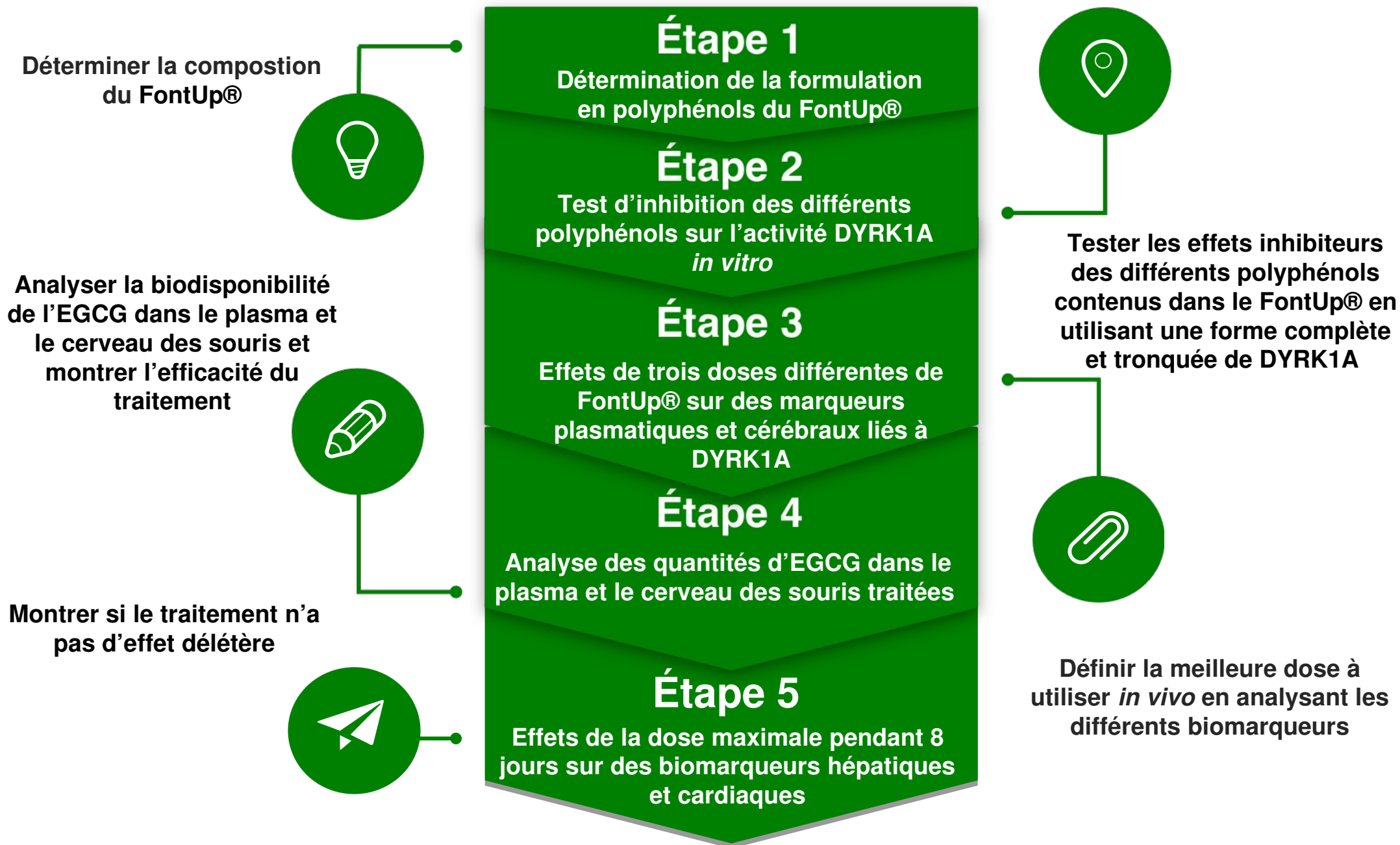
Safety and efficacy of cognitive training plus epigallocatechin-3-gallate in young adults with Down's syndrome (TESDAD): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 2 trial

Rafael de la Torre, Susana de Sola, Gimena Hernandez, Magí Farré, Jesus Pujol, Joan Rodriguez, Josep María Espadaler, Klaus Langohr, Aida Cuenca-Royo, Alessandro Principe, Laura Xicota, Nathalie Janel, Silvina Catuara-Solarz, Gonzalo Sanchez-Benavides, Henri Bléhaut, Iván Dueñas-Espín, Laura del Hoyo, Bessy Benejam, Laura Blanco-Hinojo, Sebastián Videla, Montserrat Fitó, Jean Maurice Delabar, Mara Dierssen for the TESDAD study group

⇒ **Aucun effet délétère n'a été observé sur la fonction hépatique.**

⇒ **Amélioration de la mémoire et des fonctions exécutives, de la connectivité fonctionnelle et normalisation de l'excitabilité cortical**

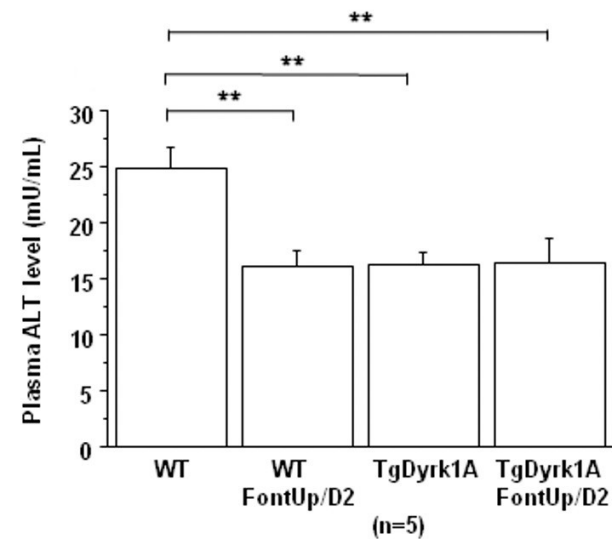
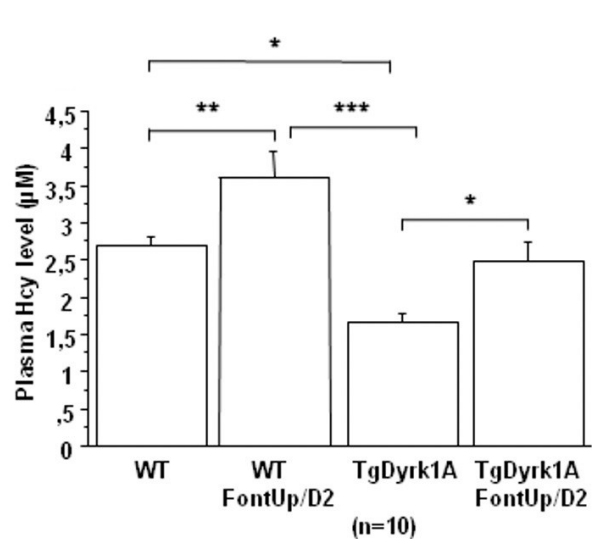
Recherche d'un traitement chez l'enfant: essai pré-clinique à base de FontUp



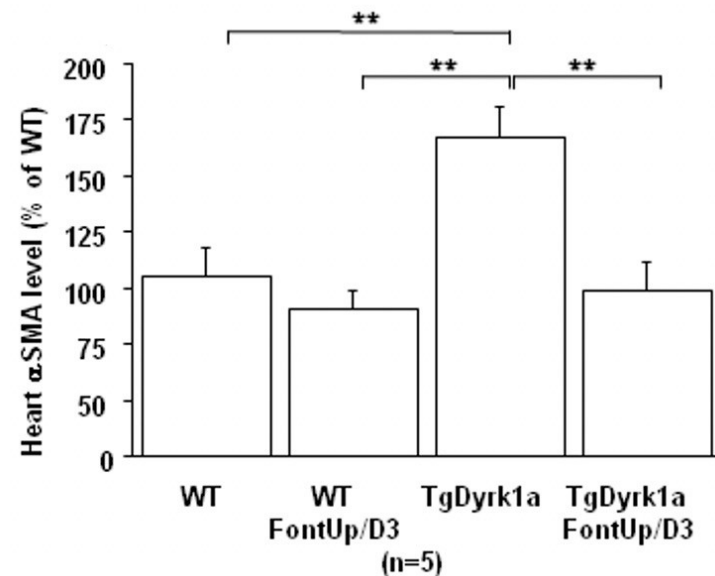
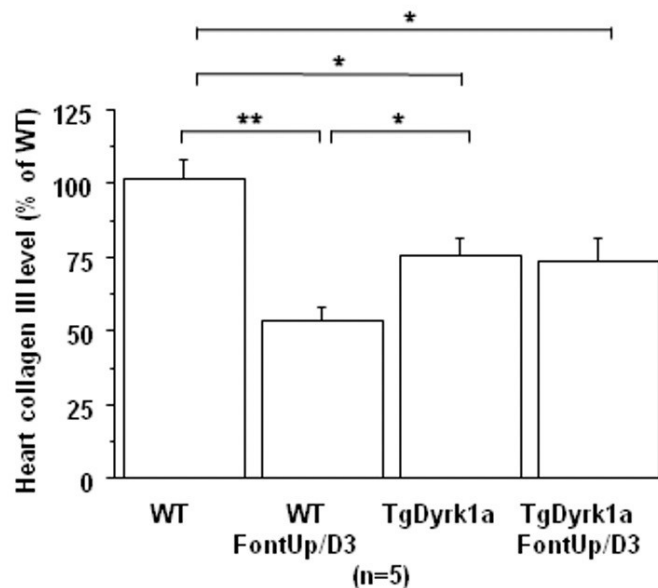
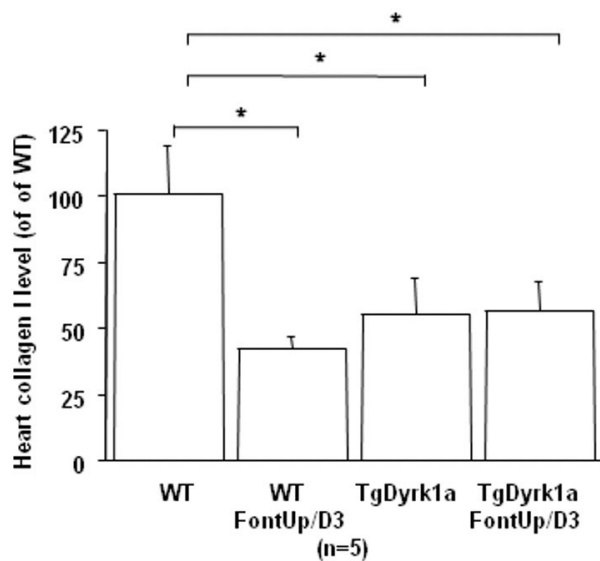
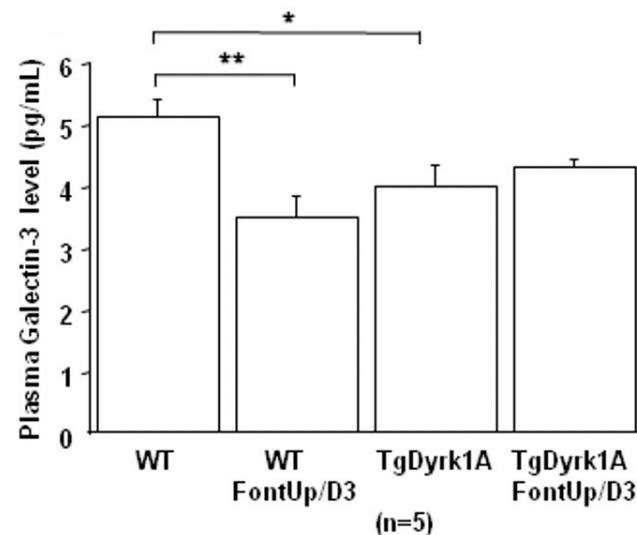
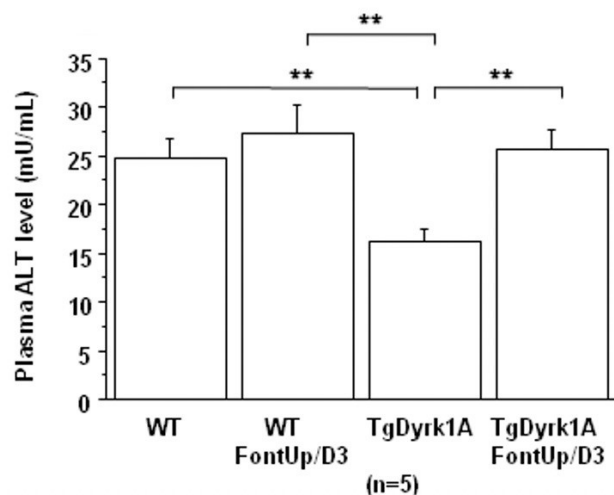
Effets sur des biomarqueurs plasmatiques

	WT CTL	WT D1	WT D2	WT D3
EGCG (nM)	0	28 ± 0.0003	63 ± 10.8	104 ± 11.2
hcy (µM)	2.7 ± 0.1	2.9 ± 0.3	3.6 ± 0.3 *	2.7 ± 0.2
GSH (µM)	66.4 ± 3.5	71.2 ± 2.6	75.2 ± 3.3 **	88.4 ± 2.7 ***
ALT (mU/mL)	27.4 ± 7.1	17.1 ± 5	14.9 ± 4.3 *	27.1 ± 4.9
Galectine-3 (pg/mL)	5.1 ± 0.3	5.2 ± 0.2	4.9 ± 0.25	5.1 ± 0.15

* $p < 0.05$; ** $p < 0.02$; *** $p < 0.0003$



Tests de toxicité



Détermination de la dose avec des effets bénéfiques et sans effets délétères sur des biomarqueurs plasmatiques, cérébraux chez les souris surexprimant DYRK1A

Gu Y, Moroy G, Paul JL, Rebillat AS, Dierssen M, de la Torre R, Cieuta-Walti C, Dairou J, Nathalie Janel N. Molecular rescue of Dyrk1A overexpression alterations in mice with Fontup® dietary supplement: role of green tea catechins. *Int. J. Mol. Sci.* 2020, 21, E1404.

Nous avons donc défini la dose la plus inoffensive et la plus efficace du traitement FontUp® chez la souris, dose qui a été utilisée dans l'étude clinique chez le jeune enfant actuellement en cours d'analyse