

UE Pharmacologie générale & Neuropharmacologie
3 copies distinctes

I. **Sujet de Pharmacologie (1 heure) comprend deux exercices indépendants**

Exercice 1 :

Le récepteur de l'histamine H_3 (H_3R) est un récepteur de neurotransmetteur principalement présent dans le cerveau, où il contrôle la libération et la synthèse de l'histamine, ainsi que la libération d'autres neurotransmetteurs (par exemple, la dopamine et la sérotonine). Il est à noter que 20 isoformes de H_3R sont exprimées dans le cerveau humain (hH_3R) à la suite d'un épissage génétique alternatif. Les 4 isoformes suivantes hH_3R -445, -415, -365 et -329 contiennent la structure typique du RCPG, mais présentent des délétions dans la troisième boucle intracellulaire, un domaine essentiel au couplage, à la signalisation et à la régulation des protéines G. A ce jour, la pertinence physiologique de la fonction individuelle et combinée des isoformes hH_3R reste mal comprise. Néanmoins, compte tenu de leur implication significative dans certains processus physiologiques (cognition) et certains troubles neurologiques (maladies d'Alzheimer et de Parkinson, schizophrénie), le ciblage généralisé des isoformes du hH_3R par des médicaments pourrait entraîner des effets secondaires ciblés dans des régions cérébrales non affectées par la maladie. Par conséquent, le ciblage sélectif des isoformes hH_3R par des agonistes biaisés, en fonction de l'isoforme et/ou de la voie de signalisation, pourrait présenter un intérêt thérapeutique pour le développement de médicaments plus sélectifs d'une région et potentiellement adaptés à une maladie.

Les résultats présentés dans cet exercice s'intéressent à la signalisation biaisée des isoformes hH_3R -445, -415, -365 et -329 sur divers paramètres médiés par $G\alpha_{i/o}$ (accumulation de $[35S]GTP\gamma S$, inhibition de l'AMPc, activation de pERK1/2) et non médiés par $G\alpha_{i/o}$ (recrutement de β -arrestine-2) et pourraient être pertinents pour certaines pathologies neurologiques. Ils proviennent d'une publication scientifique récente (SN Rahman et al, 2024, Biochem Pharmacol 228, p 1-23).

A) Des expériences de saturation sur des membranes de cellules CHO-K1 exprimant les isoformes hH_3R -445, -415, -365 et -329 ont été réalisées avec la $N\alpha$ -méthyl-histamine tritiée ($[^3H]$ - $N\alpha$ -MH) et les résultats sont présentés ci-dessous (figure 1).

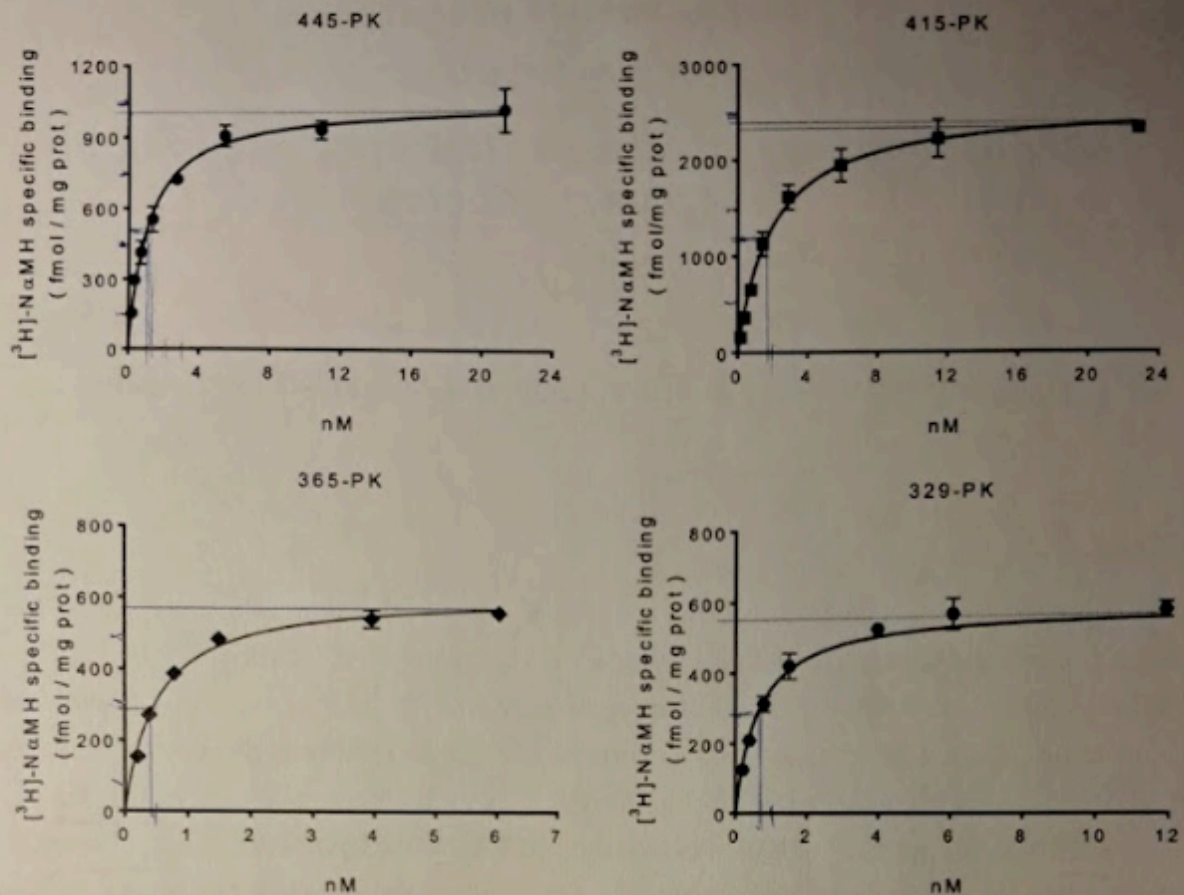


Figure 1

QUESTION 1: Déterminez graphiquement l'ordre de grandeur des paramètres pharmacologiques permettant de caractériser la liaison aux 4 isoformes du récepteur H_3 . Commentez ces résultats.

B) La caractérisation fonctionnelle des 4 isoformes $\text{hH}_3\text{R-PK}$ pour le recrutement de la β -arrestine2 a été étudiée sur des membranes de cellules CHO-K1 soumise à des conditions expérimentales particulières pour investiguer cette voie de signalisation. Les effets de l'histamine (graphe A, figure 2) et du clobenpropite, un agoniste inverse des récepteurs H_3 (graphe B) ont été évalués sur la voie de la β -arrestine2. De plus, les effets de différentes concentrations de clobenpropite sur la réponse à la $\text{N}\alpha$ -méthyl-histamine ont été déterminés sur les 4 isoformes, seuls ceux déterminés pour $\text{hH}_3\text{R-365}$ sont présentés ici (graphe C, figure 2) sachant que les effets observés étaient sensiblement identiques pour les 3 autres isoformes.

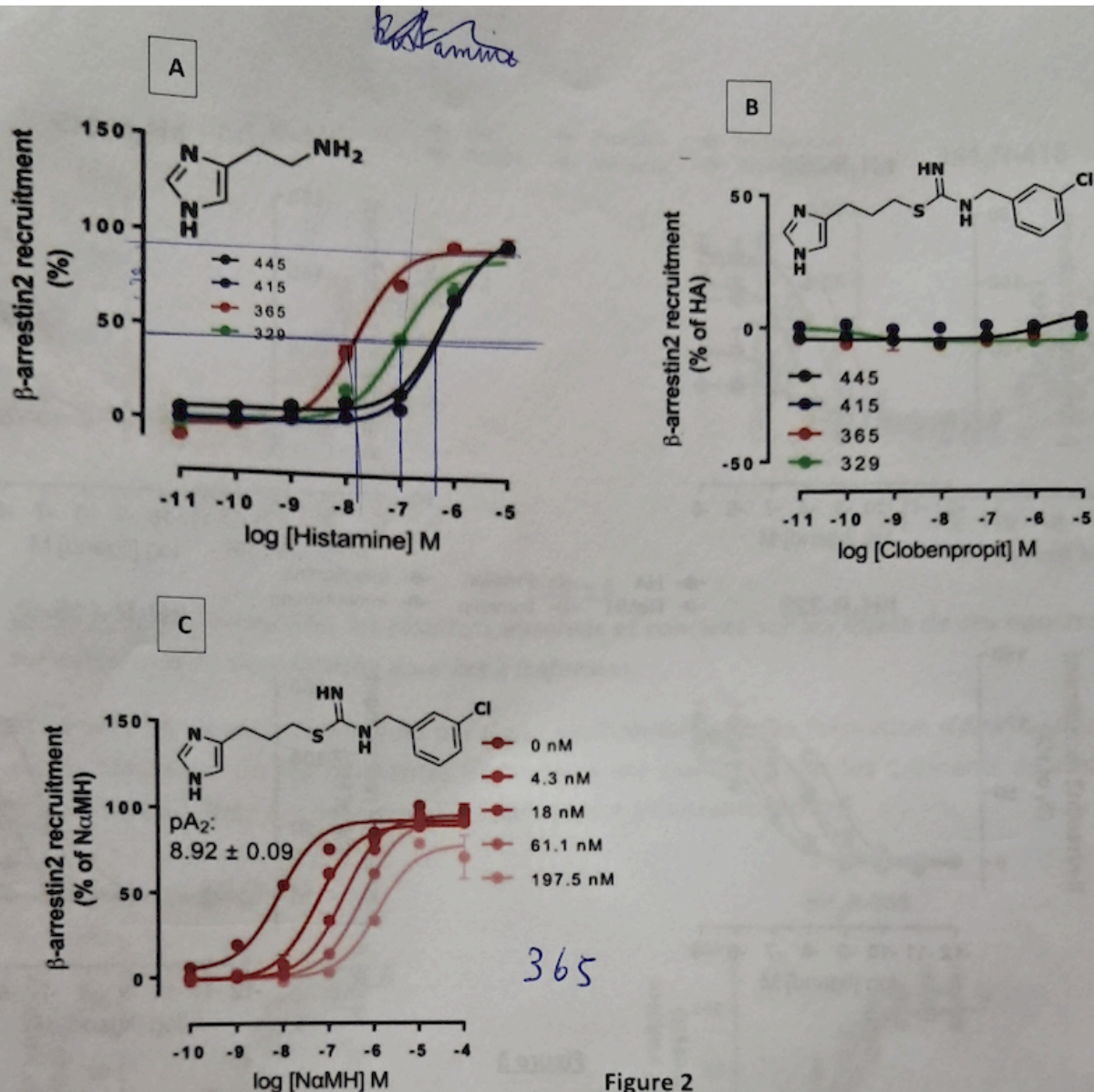


Figure 2

QUESTION 2 : Commentez les effets observés pour les graphes A, B et C.

- Au regard de ses propriétés pharmacologiques présentées dans le paragraphe B, pourquoi le clobenpropit a été étudié seul et que met en évidence ce résultat sur l'activité des récepteurs H_3 de ces cellules (graphe B) ?
- Pourquoi le clobenpropit produit ces effets sur la réponse à la $N\alpha$ -méthyl-histamine (graphe C) ? Expliquez la valeur du PA_2 déterminée à partir du graphe C.

Afin d'explorer les profils de signalisation des isoformes hH_3R -445, -415, -365 et -329, les auteurs ont sélectionné des agonistes H_3 déjà utilisés pour étudier la fonction H_3R dans le contexte de maladies neurologiques.

C) Le recrutement de la voie de la β -arrestine2 des isoformes hH_3R -445, -415, -365 et -329 avec différents agonistes H_3 a été investiguée (figure 3). Les effets présentés ont été normalisés par rapport à l'histamine (HA).

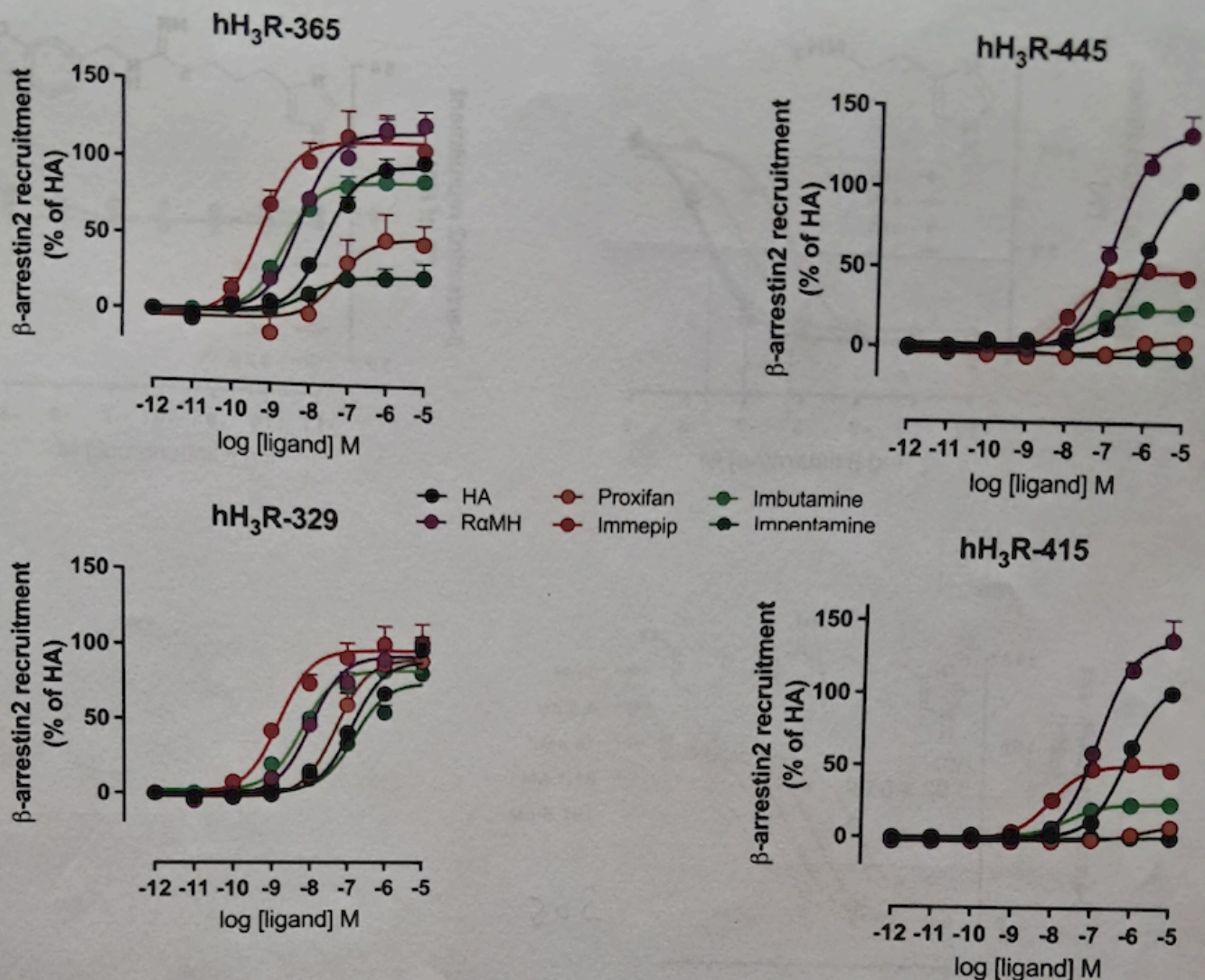


Figure 3

QUESTION 3 : Pourquoi les résultats sont normalisés par rapport à ceux obtenus avec l'histamine ? Commentez les résultats observés et concluez sur les effets de ces agonistes sur cette voie de signalisation pour ces différentes isoformes.

D) L'activité hH₃R médiée par $G\alpha_{i/o}$ sur l'accumulation de [35S]GTP γ S a été étudiée (figure 4). En raison d'une absence d'amplification du signal, cette accumulation n'a pas été détectée pour les isoformes hH₃R-365 et -329 après stimulation par les agonistes hH₃R. Les effets enregistrés pour les autres isoformes ont été normalisés par rapport à l'histamine (HA).

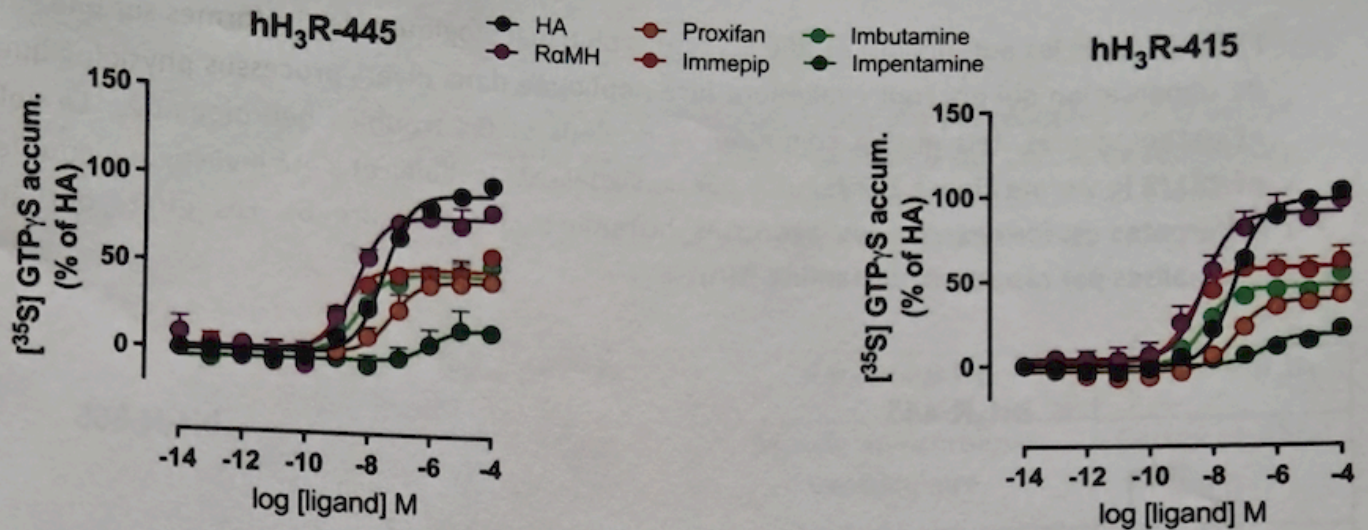


Figure 4

QUESTION 4 : Commentez les résultats observés et concluez sur les effets de ces agonistes sur cette voie de signalisation pour ces 2 isoformes.

E) La voie de signalisation médiée par $G\alpha_{i/o}$, via l'inhibition de la formation d'AMPC induite par la forskoline sur les différentes isoformes a été explorée pour les différents agonistes (figure 5). Les effets ont été normalisés par rapport à l'histamine (HA).

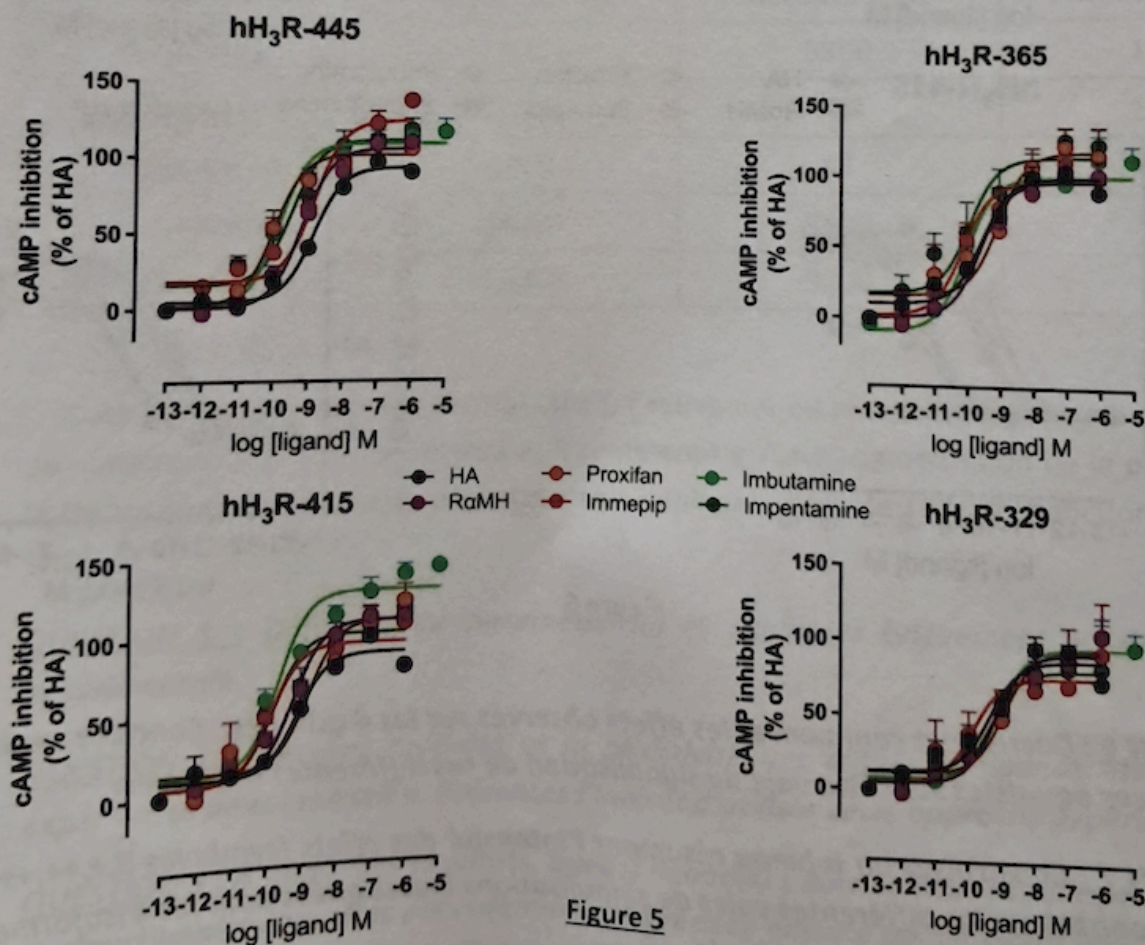


Figure 5

QUESTION 5 : Commentez les résultats observés et concluez sur les effets de ces agonistes sur cette voie de signalisation pour ces différentes isoformes.

F) Par la suite, les auteurs ont étudié les profils pharmacologiques des isoformes sur une voie de signalisation qui pourrait également être impliquée dans divers processus physiologiques et pathologiques, tels que la cognition, la douleur et les troubles neurologiques. La voie **pERK1/2** (protéine kinase 1/2 régulée par un signal extracellulaire) a été investiguée pour les différentes isoformes par les agonistes histaminergiques (figure 6). Les effets ont été normalisés par rapport à l'histamine (HA).

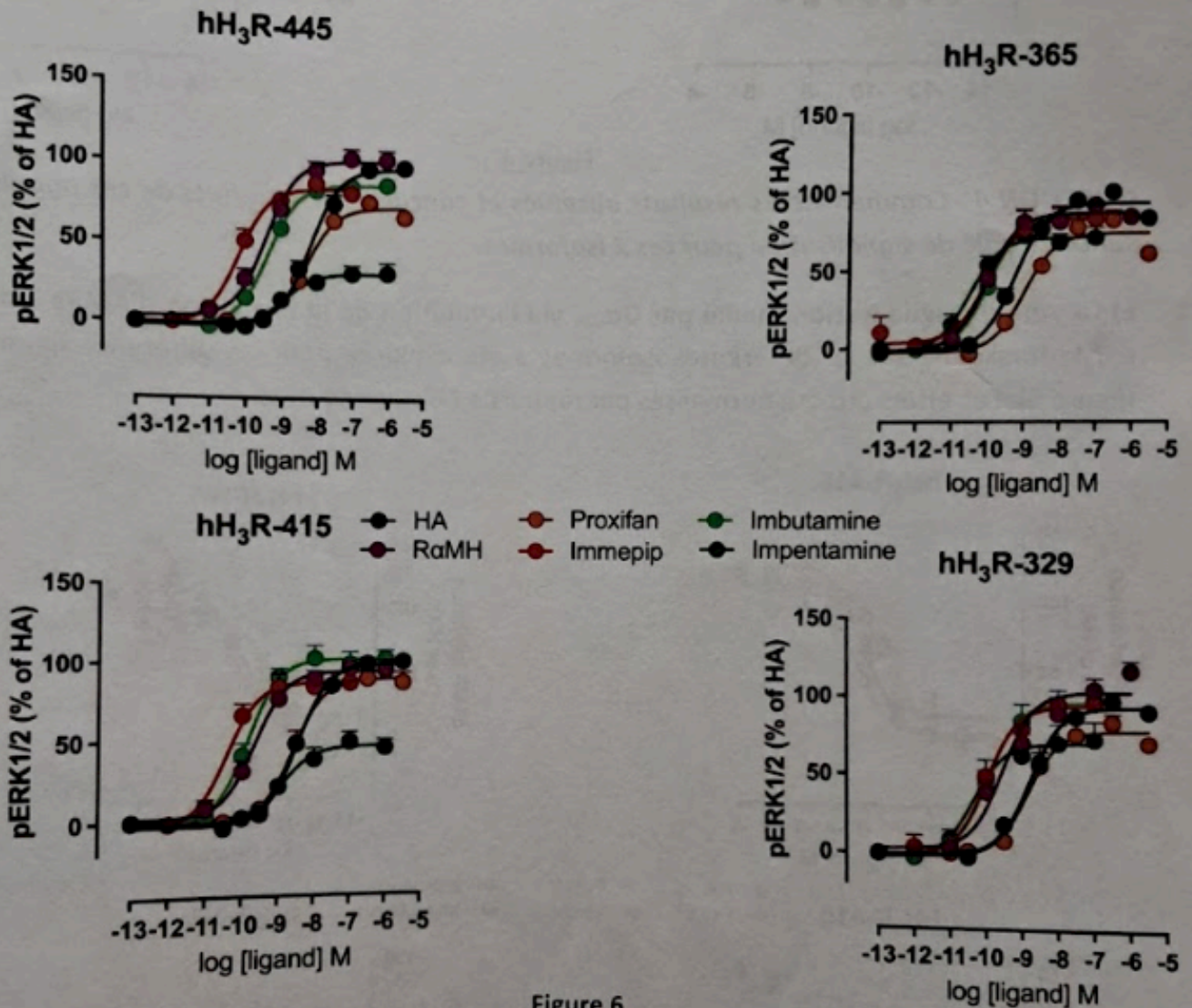


Figure 6

QUESTION 6 : Décrivez et commentez les effets observés sur les 4 graphes. Concluez sur les effets de ces agonistes sur cette voie de signalisation de ces différentes isoformes.

QUESTION 7 : Construisez un tableau résumant l'intensité des effets (symboles 0,+,++,+++) de ces agonistes sur les différentes voies de signalisations investiguées pour les 4 isoformes. Proposez une perspective de cette étude.

Exercice 2 :

Des expériences de compétition de plusieurs ligands froids ont été réalisées sur la liaison spécifique de [^3H]-histamine (^3H -HA) afin de déterminer leur affinité sur 3 types de récepteurs histaminergiques dénommés H_1 , H_2 et H_3 . En fonction du type de récepteur étudié, les expériences ont été effectuées sur différentes préparations membranaires de cobaye et en présence d'une concentration variable en ^3H -HA (voir tableau I ci-dessous).

	Récepteur H_1	Récepteur H_2	Récepteur H_3
Préparation membranaire	Muscle lisse bronchique	Muscle myocardique ventriculaire	Cortex cérébral
^3H -HA (nM)	9,0	198,0	95
K_D (nM)	1,0	2,0	5,0

Les valeurs de CI_{50} (nM) des ligands froids (non radiomarqués) déterminées dans chaque préparation membranaire sont représentées dans le tableau II ci-dessous :

Ligands	Récepteur H_1	Récepteur H_2	Récepteur H_3
Pyrilamine	0,8	5800	12000
Cimétidine	11000	950	15000
Impromidine	3800	83	86
Burimamide	24000	8400	92
Thioperamide	18000	9200	6

Dans le système nerveux central (SNC), l'activation du récepteur H_3 diminue la libération de nombreux neurotransmetteurs et il semblerait qu'une augmentation de la proportion de la forme constitutive de ce récepteur soit impliquée dans certains dysfonctionnements du SNC.

QUESTION 1 : Définissez le paramètre K_D et expliquez brièvement sa détermination expérimentale.

QUESTION 2 : Discutez l'affinité et la sélectivité des différents ligands étudiés par les expériences de compétition. Présentez l'intérêt d'utiliser cette approche expérimentale.

QUESTION 3 : A partir des résultats, quel(s) ligand(s) pourriez-vous retenir pour réduire les dysfonctionnements cités précédemment ? Précisez ensuite quelle devra être la nature du ligand pour obtenir des effets pharmacologiques potentiellement intéressants en thérapeutique.

UE Pharmacologie générale & Neuropharmacologie

3 copies distinctes

II. Sujet de Neuropharmacologie (1 heure)

Une société pharmaceutique a synthétisé un composé que nous appellerons « X ». L'objectif de ces expériences est de proposer une caractérisation pharmacologique de ce composé.

Partie 1: Expériences de liaison (5 pts)

Les premières expériences visent à déterminer le profil de liaison de X, un profil qui est comparé à celui de l'aripiprazole.

1. En regardant les sites rapportés dans le tableau 1 qui ont été sélectionnés pour leur plus grande affinité pour X sur une centaine de sites, pouvez-vous imaginer la nature des agents pharmaceutiques auxquels les auteurs ont affaire ? (1 pt)

2. Rappelez brièvement le principe des expériences pour obtenir le K_i . Qu'est-ce que le pK_i ? (2 pts)

Recepteur	Espèce	Source	Radioligand	X	pK_i Aripiprazole
D ₃	Human	CHO cells	[³ H]Spiperone (0.7)	10.07	9.03
	Rat	Sf9	[³ H]Spiperone (0.85)	9.15	8.47
D ₂₅	Human	CHO cells	[³ H]Spiperone (0.16)	9.16	9.72
D _{2L}	Human	CHO cells	[³ H]Spiperone (0.16)	9.31	9.68
D ₂	Rat	Striatum	[³ H]Spiperone (0.7)	8.03	8.20
5-HT _{1A}	Human	CHO cells	[³ H]8-OH-DPAT (1.5)	8.59	8.97
5-HT _{1A}	Rat	Hippocampus	[³ H]8-OH-DPAT (2.0)	8.34	8.20
5-HT _{2A}	Human	CHO-K1 cells	[³ H]Ketanserin (0.5)	7.73	8.75
5-HT _{2A}	Rat	Frontal cortex	[³ H]Ketanserin (1.1)	7.26	7.64
5-HT _{2B}	Human	CHO-K1 cells	[³ H]LSD (1.2)	9.24	9.60
5-HT _{2C}	Human	CHO-K1 cells	[³ H]Mesulergine (1.0)	6.87	7.81
5-HT ₆	Human	HeLa cells	[³ H]LSD (1.5)	<6.0	7.23
5-HT ₇	Human	CHO cells	[³ H]LSD (1.5)	6.95	n.d.
H ₁	Human	CHO-1 cells	[³ H]Pyrilamine (1.2)	7.63	9.07
α_{1A} -AR	Rat	Submax. gland	[³ H]Prazosin (0.25)	6.88	7.31
α_{1B} -AR	Rat	Liver	[³ H]Prazosin (0.25)	<6.0	n.d.
α_{1D} -AR	Human	HEK-293	[³ H]Prazosin (0.6)	6.68	n.d.

Recepteur	Espèce	Source	Radioligand	X	pK _i Aripiprazole
α_{2A} -AR	Human	Sf9	[³ H]MK-912 (1.0)	<6.0	7.55
β -AR	Human	Brain	[³ H]DHA (0.25)	<6.0	7.44
σ_1	Human	Jurkat cells	[³ H]Haloperidol (8.0)	7.74	7.07
DAT	Human	CHO cells	[¹²⁵ I]RTI-55 (0.15)	<6.0	6.75
SERT	Human	HEK-293 cells	[¹²⁵ I]RTI-55 (0.15)	<6.0	7.38

Les résultats pour X et l'aripiprazole correspondent au pK_i. DHA, dihydroalprénolol ; LSD, diéthylamide de l'acide lysergique ; DAT, transporteur de la dopamine ; SERT, transporteur de la sérotonine ; s.d., non déterminé.

Les nombres entre parenthèses sont en nM.

X entraîne 65, 50, et 64% de déplacement sur les récepteurs α_{1B} -AR α_{2A} -AR et β -AR, respectivement, à une concentration de 1 μ M.

3. Quelles sont les principales caractéristiques de la liaison de X ? L'aripiprazole représente une nouvelle génération de cette classe de médicaments. Relevez les principales similitudes et différences entre ces deux composés. (2 pts)

Partie 2: Efficacité de X sur différents récepteurs (7 pts)

2a: En utilisant des tissus natifs ou des systèmes d'expression hétérologues, les auteurs se concentrent sur l'efficacité de X vis-à-vis des récepteurs de la dopamine

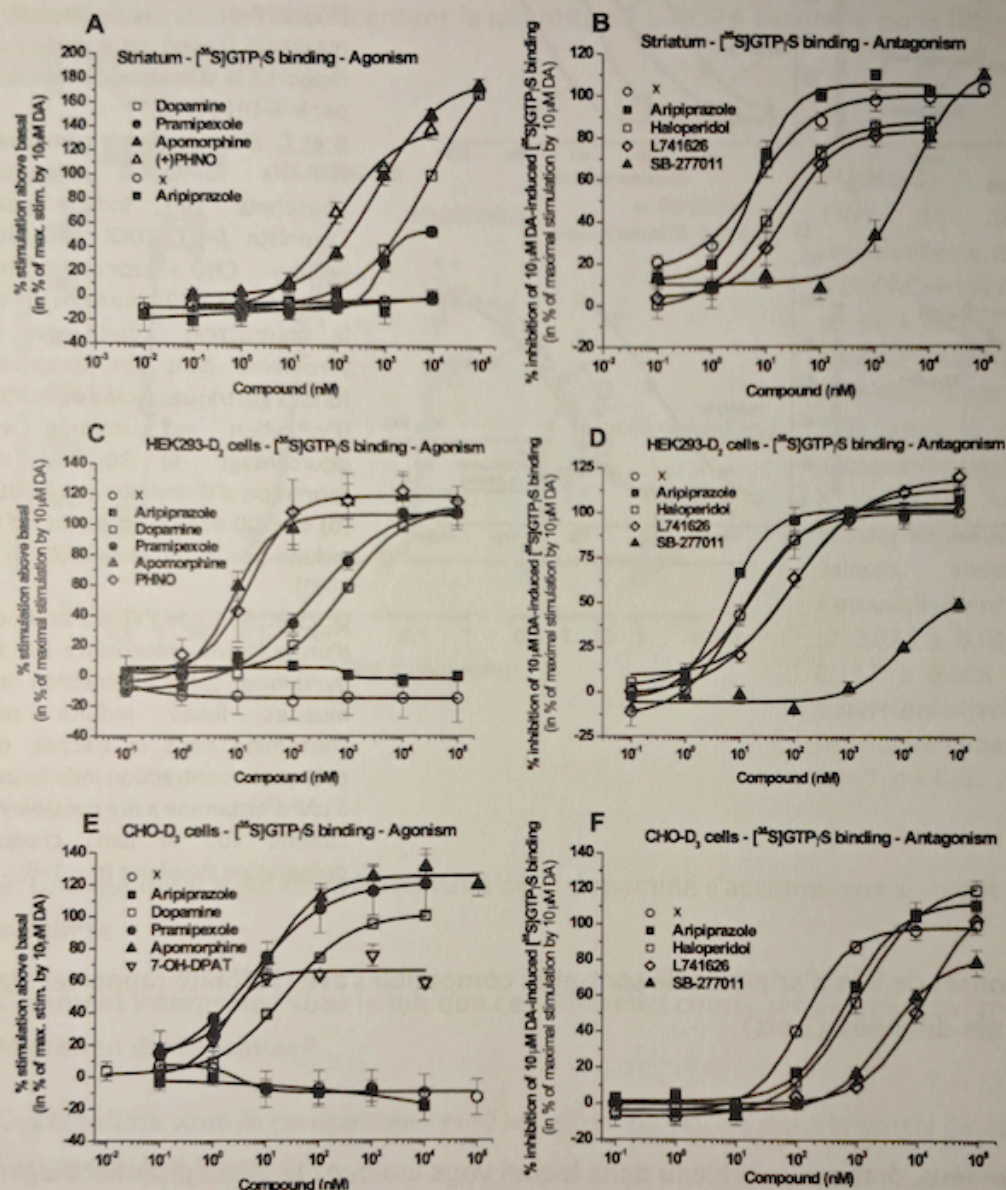


Figure 1.
The columns de gauche

Colonnes de gauche : Effet de X et de divers agonistes sur la liaison du [35 S]GTP γ S dans une préparation membranaire à partir de tissu striatal de rat (A), de cellules HEK-293 exprimant les récepteurs D2L humains (C) et de cellules CHO exprimant les récepteurs D3 humains (E).

The right columns:

Effet de divers composés connus pour antagoniser les récepteurs de la dopamine sur la liaison du [35 S]GTP γ S stimulée par la dopamine (10 μ M) dans ces préparations (B, D et F).

L'échelle logarithmique est donnée à partir de la concentration en nM ($10^0 = 1$ nM).

4. Interpréter ces résultats en commençant par l'effet de X et de l'aripiprazole dans des systèmes d'expression hétérologues, puis dans le tissu natif. Les concentrations-réponses de ces composés sont-elles compatibles avec l'affinité rapportée dans le tableau 1 ? (3 pts)

2b: En utilisant des tissus natifs ou des systèmes d'expression hétérologues, les auteurs se concentrent sur l'efficacité de X vis-à-vis des récepteurs de la sérotonine ou H1 de l'histamine

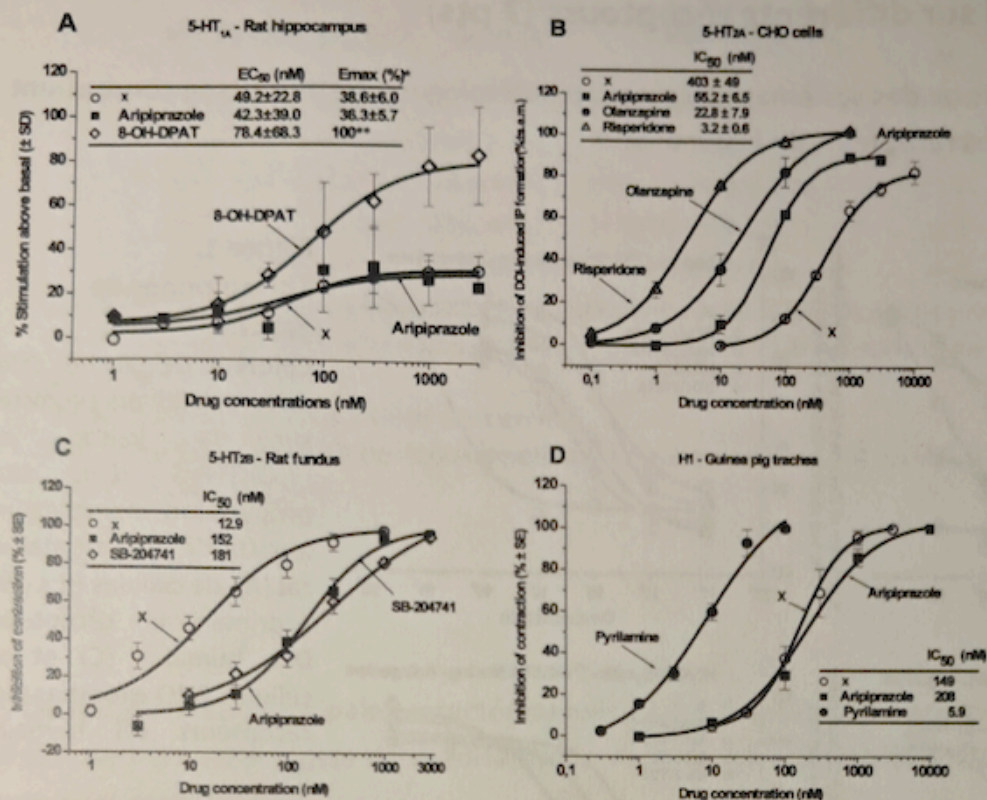


Figure 2:

A: Comparaison de l'efficacité entre X, l'aripiprazole et le 8-OHDPAT sur les récepteurs hippocampiques 5-HT_{1A}, déterminée par la liaison [35S]GTPγS. *, la stimulation maximale (E_{max}) est donnée par rapport à la stimulation maximale par le 8-OH-DPAT. **

B et C: Effet de divers composés sur la formation d'inositol phosphate (IP) induite par l'agoniste 5-HT₂ DOI dans les cellules CHO exprimant les récepteurs 5-HT_{2A} humains (B) ou la contraction induite par la sérotonine dans des tissus de fundus gastriques isolés de rat (C) [l'inhibition est donnée en pourcentage de 30 nM de formation d'IP induite par le DOI (B) ou 100 nM de formation d'IP induite par la sérotonine (C) (n = 2-3)]

D: Effet de X, de l'aripiprazole et d'un puissant antagoniste H₁, la pyrilamine, sur la contraction des muscles lisses induite par l'histamine dans la trachée de cobaye. La contraction induite par 3 μM d'histamine a été considérée comme 100 % dans chaque préparation tissulaire (n = 3-6).

4. Les concentrations-réponses de X et d'aripiprazole sont-elles compatibles avec l'affinité rapportée dans le tableau 1 ? Interpréter ces données. (2 pts)

5. Afin de résumer ces données, dressez un tableau dans lequel vous indiquez le profil pharmacologique de X (agoniste inverse, agoniste inverse partiel, antagoniste neutre, agoniste partiel, agoniste) par rapport aux récepteurs D_{2L}, D₃, 5-HT_{1A}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2B} et H₁. (2 pts)

Partie 3: Effets tissulaires (4 pts)

Les auteurs étudient les effets de X sur l'activité biochimique des neurones dopaminergiques du striatum et du tubercule olfactif (« partie limbique ») et comparent l'effet de X à celui de plusieurs composés. La figure 3 présente les effets sur le métabolisme des neurones dopaminergiques. Ils montrent également des résultats similaires concernant la quantité de L-DOPA tissulaire ou la libération de dopamine in vivo (données non présentées).

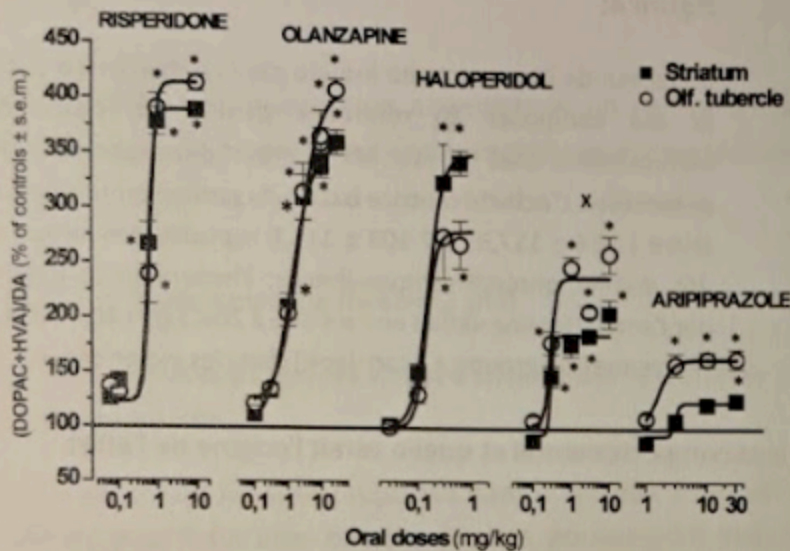


Figure 3:

Effet de divers composés sur le renouvellement de la dopamine [(DOPAC+HVA)/DA] dans le striatum et la partie « limbique » (tubercule olfactif) de la souris. Tous les médicaments ont été administrés par voie orale. X a été administré 2 h avant la décapitation, tandis que les autres antipsychotiques ont été administrés 1 h avant la mise à mort. Les données proviennent de sept expériences où les valeurs absolues des indices de renouvellement variaient entre $0,177 \pm 0,007$ et $0,221 \pm 0,012$ pour le striatum et entre $0,157 \pm 0,006$ et $0,190 \pm 0,013$ pour les tubercules olfactifs. Différence par rapport au témoin traité par véhicule (qui a été pris à 100 %) : *, $p < 0,05$; $n = 4-5$.

6. Une augmentation du métabolisme de la dopamine s'accompagne souvent d'une augmentation de sa synthèse.

Comment interprétez-vous le fait que ces différents composés augmentent métabolisme, synthèse, et libération de dopamine ?

Ces résultats sont-ils compatibles avec les effets rapportés dans la partie 2a, notamment pour X et l'aripiprazole ? (3 pts)

7. L'effet prédominant sur le système limbique est une caractéristique des composés de cette classe de médicaments, qui induisent moins d'effets secondaires extrapyramidaux. Est-ce confirmé par les résultats présentés dans la figure 3 ? (1 pt)

Partie 4: Analyse fonctionnelle de X (9 pts)

Les auteurs se concentrent enfin sur la capacité de X à contrer l'activité hyperlocomotrice induite par l'amphétamine. Son efficacité est comparée à celle de trois autres composés, dont l'aripiprazole.

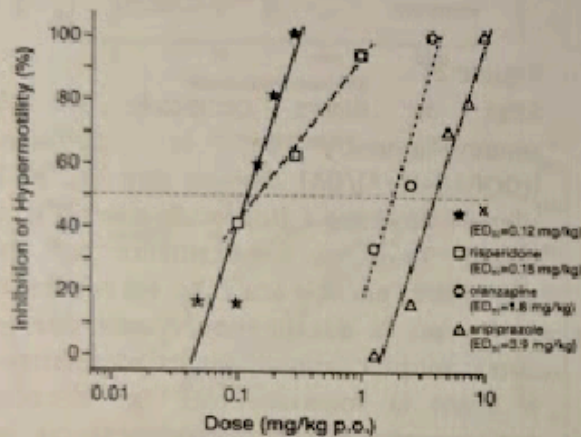


Figure 4:

Inhibition de l'hyperactivité induite par l'amphétamine par X et des composés de référence pour cette classe de médicaments chez le rat. Les courbes dose-réponse sont présentées. L'activité motrice basale du groupe témoin variait entre $1\,934 \pm 117,3$ et $2\,103 \pm 115,6$ ruptures des faisceaux des cellules photoélectriques/heure; l'hyperactivité induite par l'amphétamine variait entre $4\,145 \pm 209,5$ et $4\,402 \pm 239,9$ (moyennes du groupe \pm écart-type) dans les expériences.

8. Dans quel but les auteurs utilisent-ils ce test comportemental et quelle serait l'origine de l'effet stimulant de l'amphétamine ? (2 pts)
9. Ces résultats sont-ils compatibles avec le profil pharmacologique des médicaments testés et les résultats sont-ils attendus ? (2 pts)
10. Les résultats pour X et l'aripiprazole sont-ils compatibles avec les résultats précédents (parties 1 à 3) ? Dans le cas contraire, proposez une (ou plusieurs) hypothèse(s) pouvant expliquer ces différences. (2 pts)
11. Selon vous, X pourrait-il induire une catalepsie ? Justifiez. (1 pt)
12. X relève-t-il de l'hypothèse 5-HT_{2A}/D₂ de cette classe de médicaments ou d'une autre hypothèse ? Justifiez (2 points)

SUJET n°1 : QCM – Répondre aux 10 QCM en indiquant directement sur la copie les réponses qui sont justes sans oublier de préciser le numéro du QCM (20 minutes).

QCM 1 : Résorption d'un médicament : Parmi les affirmations suivantes sur la résorption d'un médicament, lesquelles sont correctes ?

- A. La résorption des médicaments est directement proportionnelle à la quantité de médicament administrée
- B. La résorption est influencée par le pH de l'environnement et la solubilité du médicament
- *C. Les médicaments lipophiles sont mieux résorbés par voie orale que les médicaments hydrophiles
- D. La résorption des médicaments par voie orale est toujours totale et rapide
- E. La circulation porte joue un rôle important dans l'absorption des médicaments administrés par voie orale

QCM 2 : Distribution d'un médicament : Concernant la distribution des médicaments dans l'organisme, lesquelles de ces affirmations sont correctes ?

- A. La distribution d'un médicament dépend uniquement de son affinité pour les tissus cibles
- B. Les médicaments lipophiles se distribuent généralement mieux dans les tissus graisseux
- C. La barrière hémato-encéphalique permet une distribution homogène des médicaments dans le système nerveux central
- D. Le volume apparent de distribution est affecté par la capacité de liaison du médicament aux protéines plasmatiques
- E. La distribution d'un médicament n'est jamais influencée par le débit sanguin

QCM 3 : Métabolisme des médicaments : Quelle(s) affirmation(s) concernant le métabolisme des médicaments est/sont correcte(s) ?

- A. Le métabolisme des médicaments se déroule exclusivement dans les reins
- B. Les enzymes du cytochrome P450 sont responsables de la biotransformation des médicaments dans le foie
- C. Les médicaments sont toujours métabolisés en formes inactives
- D. Le métabolisme de phase 2 augmente la solubilité des médicaments sans changer leur activité
- E. Le métabolisme des médicaments peut être influencé par des facteurs génétiques

QCM 4 : Elimination des médicaments : Parmi les affirmations suivantes sur l'élimination des médicaments, lesquelles sont correctes ?

- A. L'élimination des médicaments se fait principalement par les reins, quel que soit le médicament
- B. L'élimination biliaire est un mécanisme important pour l'élimination des médicaments lipophiles
- C. La demi-vie d'un médicament est liée à sa vitesse d'élimination
- D. La clairance rénale des médicaments peut être influencée par l'âge du patient
- E. L'élimination des médicaments par la peau est la principale voie de détoxification

QCM 5 : Volume de distribution (Vd) : Quelle(s) affirmation(s) concernant le volume de distribution (Vd) sont correctes ?

- A. Le volume de distribution est un paramètre qui mesure l'ampleur de la distribution d'un médicament dans les tissus
- B. Un médicament avec un faible Vd reste principalement dans le plasma sanguin
- C. Un médicament avec un Vd élevé se distribue principalement dans les tissus graisseux
- D. Le Vd est toujours constant, quelle que soit la dose administrée
- E. Le Vd peut être influencé par des facteurs physiopathologiques tels que l'œdème ou l'insuffisance cardiaque

QCM 6 : Demi-vie ($t_{1/2}$) : Quelle(s) affirmation(s) concernant la demi-vie ($t_{1/2}$) d'un médicament sont correctes ?

- A. La demi-vie est le temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un médicament soit réduite de moitié
- B. La demi-vie dépend uniquement du volume de distribution du médicament
- C. Une demi-vie courte implique généralement un médicament à élimination rapide
- D. La demi-vie est affectée par des facteurs tels que l'âge, la fonction rénale et la fonction hépatique
- E. La demi-vie n'est pas influencée par la fréquence d'administration du médicament

QCM 7 : Clairance (Cl) : Quelle(s) affirmation(s) sur la clairance (Cl) des médicaments sont correctes ?

- A. La clairance est la capacité de l'organisme à éliminer totalement un médicament par unité de temps
- B. La clairance totale est influencée par la fonction rénale et hépatique du patient
- C. La clairance ne change jamais, indépendamment de la dose administrée
- D. La clairance est directement proportionnelle à la dose administrée
- E. La clairance peut être utilisée pour estimer la fréquence d'administration d'un médicament

QCM 8 : Biodisponibilité (F) : Quelle(s) affirmation(s) sur la biodisponibilité d'un médicament sont correcte(s) ?

- A. La biodisponibilité est la fraction de la dose administrée d'un médicament qui atteint la circulation systémique sous forme active et la vitesse avec laquelle il l'atteint
- B. La biodisponibilité est maximale pour les médicaments administrés par voie orale
- C. L'effet de premier passage hépatique peut réduire la biodisponibilité d'un médicament administré par voie orale
- D. La biodisponibilité des médicaments administrés par voie intraveineuse est toujours de 100 %
- E. La biodisponibilité est influencée par la vitesse d'absorption et le métabolisme de premier passage

QCM 9 : Effet de premier passage : Quelle(s) affirmation(s) sur l'effet de premier passage sont correcte(s) ?

- A. L'effet de premier passage désigne l'inactivation d'un médicament par le foie avant qu'il n'atteigne la circulation systémique
- B. L'effet de premier passage peut réduire considérablement la biodisponibilité d'un médicament administré par voie orale
- C. L'effet de premier passage est plus important pour les médicaments administrés par voie sublinguale
- D. L'effet de premier passage n'affecte pas les médicaments administrés par voie intraveineuse
- E. L'effet de premier passage est un phénomène qui ne concerne que les médicaments métabolisés par le foie

QCM 10 : Distribution et barrière hémato-encéphalique : Quelle(s) affirmation(s) concernant la distribution des médicaments à travers la barrière hémato-encéphalique sont correcte(s) ?

- A. La barrière hémato-encéphalique empêche la plupart des médicaments de pénétrer dans le système nerveux central
- B. Les médicaments lipophiles passent généralement plus facilement la barrière hémato-encéphalique que les médicaments hydrophiles
- C. Les médicaments administrés par voie orale passent systématiquement la barrière hémato-encéphalique
- D. La barrière hémato-encéphalique est plus perméable chez les jeunes enfants que chez les adultes
- E. Les médicaments avec des propriétés de forte liaison aux protéines plasmatiques passent moins facilement la barrière hémato-encéphalique

SUJET n°2 : Pharmacocinétique appliquée (40 minutes).

Répondre aux questions en indiquant directement sur la copie les réponses sans oublier de préciser le numéro de la question.

L'escitalopram est un antidépresseur de la famille des IRSS (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine). L'escitalopram est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés). La posologie usuelle est de 10 mg par jour.

Mécanisme d'action : L'escitalopram est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (5-HT) ayant une haute affinité pour le site de liaison principal. Il se lie également à un site allostérique sur le transporteur de la sérotonine, avec une affinité 1000 fois plus faible. L'escitalopram n'a pas ou peu d'affinité pour un certain nombre de

récepteurs incluant les récepteurs 5-HT_{1A}, 5-HT₂, dopaminergiques D₁ et D₂, α_1 -, α_2 - et β -adrénergiques, histaminergiques H₁, cholinergiques (muscariniques) et pour les récepteurs aux benzodiazépines et aux opiacés. L'inhibition de la recapture de la 5-HT est le seul mécanisme d'action probable expliquant les propriétés pharmacologiques et cliniques de l'escitalopram.

Propriétés pharmacocinétiques

Absorption : L'absorption est presque totale et indépendante de la prise alimentaire. Le temps moyen pour atteindre la concentration maximale (T_{max} moyen) est de 4 heures après doses répétées. Comme avec le citalopram racémique, la biodisponibilité absolue de l'escitalopram est d'environ 80 %.

Distribution : Le volume apparent de distribution ($V_{d,\beta}/F$) après administration orale est de 12 à 26 L/kg. La liaison aux protéines plasmatiques est inférieure à 80% pour l'escitalopram et ses principaux métabolites.

Biotransformation : L'escitalopram est métabolisé par le foie en métabolites déméthylé et didéméthylé. Tous deux sont pharmacologiquement actifs. D'autre part, l'azote peut être métabolisé en N-oxyde métabolite par oxydation. L'escitalopram et ses métabolites sont en partie excrétés sous forme glucuroconjuguée. Après des doses répétées, les concentrations moyennes en déméthyl et didéméthyl métabolites atteignent respectivement 28 - 31 % et moins de 5 % de la concentration en escitalopram.

La biotransformation de l'escitalopram en son métabolite déméthylé fait intervenir principalement l'isoenzyme CYP2C19, avec une possible contribution des isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6.

Élimination : La demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$) après des doses répétées est d'environ 30 heures et la clairance plasmatique orale (Cl_{orale}) est d'environ 0,6 L/min. Les métabolites majeurs ont une demi-vie significativement plus longue. L'escitalopram et ses métabolites majeurs semblent être éliminés par voie hépatique (métabolisme hépatique) et par voie rénale. La majeure partie est éliminée sous forme de métabolites urinaires. La pharmacocinétique est linéaire. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint en une semaine. Une concentration moyenne à l'équilibre de 50 nmol/l (de 20 à 125 nmol/l) est atteinte pour une posologie de 10 mg par jour.

Patients âgés de plus de 65 ans : L'escitalopram semble être éliminé plus lentement chez les sujets âgés que chez les jeunes patients. L'exposition systémique (AUC) est environ 50 % plus importante chez le sujet âgé comparativement au volontaire sain jeune.

Insuffisance hépatique : Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Stades A et B de la classification de Child-Pugh) la demi-vie de l'escitalopram est environ deux fois plus longue et l'exposition est environ 60 % plus importante comparativement aux sujets ayant une fonction hépatique normale.

Insuffisance rénale : Une demi-vie plus longue et une augmentation mineure de l'AUC ont été observées avec le citalopram racémique chez les patients présentant une fonction rénale réduite (Cl_{CR} : 10 - 53 ml/min). Les concentrations plasmatiques des métabolites n'ont pas été étudiées, mais elles pourraient être augmentées.

Polymorphisme : Il a été observé que les métaboliseurs lents pour l'isoenzyme CYP2C19 ont une concentration plasmatique de l'escitalopram 2 fois plus élevée que celle des métaboliseurs rapides. Aucune modification significative de l'AUC n'a été observée chez les métaboliseurs lents pour l'isoenzyme CYP2D6.

Interactions drug-drug

Effets des autres médicaments sur la pharmacocinétique de l'escitalopram

Le métabolisme de l'escitalopram implique essentiellement la voie de l'isoenzyme CYP2C19. Dans une moindre mesure, les isoenzymes CYP3A4 et CYP2D6 peuvent également y contribuer. Le S-DCT (escitalopram déméthylé), métabolite majeur, semble être partiellement catabolisé par l'isoenzyme CYP2D6.

L'administration concomitante d'escitalopram et d'oméprazole (inhibiteur de l'isoenzyme CYP2C19) à la posologie de 30 mg une fois par jour, a entraîné une augmentation modérée (d'environ 50 %) des concentrations plasmatiques de l'escitalopram. L'administration concomitante d'escitalopram avec de la cimétidine (inhibiteur enzymatique non spécifique moyennement puissant) à la posologie de 400 mg deux fois par jour, a montré une augmentation modérée (d'environ 70 %) des concentrations plasmatiques de l'escitalopram. La prudence est recommandée lorsque l'escitalopram est administré en association avec la cimétidine. Une adaptation posologique peut être nécessaire. La prudence est donc recommandée en cas d'association avec des inhibiteurs de l'isoenzyme CYP2C19 (ex : oméprazole, esoméprazole, fluvoxamine, lansoprazole, ticlopidine) ou la cimétidine. Une diminution de la posologie

de l'escitalopram peut s'avérer nécessaire en fonction du suivi des effets indésirables au cours du traitement concomitant.

Effets de l'escitalopram sur la pharmacocinétique des autres médicaments

L'escitalopram est un inhibiteur de l'isoenzyme CYP2D6. La prudence est recommandée lors de l'association avec des médicaments principalement métabolisés par cette isoenzyme et dont la marge thérapeutique est étroite comme le flécaïnide, la propafénone et le métoprolol (quand il est utilisé dans les infarctus du myocarde), ou certains médicaments du SNC principalement métabolisés par le CYP2D6 comme les antidépresseurs tels que la désipramine, la clomipramine et la nortriptyline ou les antipsychotiques comme la rispéridone, la thioridazine et l'halopéridol. Une adaptation de la posologie peut être justifiée.

L'association avec la désipramine ou le métoprolol multiplie par deux la concentration plasmatique de ces 2 substrats du CYP2D6.

Des études in vitro ont montré que l'escitalopram pouvait également entraîner une faible inhibition du CYP2C19. La prudence est recommandée lors de l'association avec des médicaments métabolisés par le CYP2C19.

Question 1 : Commenter l'ensemble des paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram.

Question 2 : Comment sont métabolisés les principes actifs dans l'organisme ? Citer les trois phases de la métabolisation. Vous pouvez si vous le souhaitez faire un schéma.

Question 3 : Si en automédication, on associe du millepertuis à l'escitalopram, que va-t-il se passer ? Quel est le mécanisme impliqué ? Quelles seront les conséquences sur les paramètres pharmacocinétiques de l'escitalopram ?

Question 4 : Pourquoi la pharmacogénétique joue-t-elle un rôle particulièrement important en psychiatrie ? Rédiger une courte conclusion sur l'intérêt de la pharmacogénétique dans le bon usage des antidépresseurs.