Glycoprotéine-P et interactions médicamenteuses en pratique courante à l'officine

Julie Prunel

▶ **To cite this version:**

Julie Prunel. Glycoprotéine-P et interactions médicamenteuses en pratique courante à l'officine. Sciences pharmaceutiques. 2004. dumas-01278384

HAL Id: dumas-01278384

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01278384

Submitted on 24 Feb 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

SICD1 Bibliothèques de l'UJF et de Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

B.U.M GRENOBLE
D 115 073723 4

1er exemplaire

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2004 N° : 7027

GLYCOPROTEINE-P ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES EN PRATIQUE COURANTE A L'OFFICINE

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

PRUNEL Julie

Née le 18 septembre 1979 A Grenoble (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 10 septembre 2004

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Président du jury : Monsieur le Professeur C. RIBUOT

Membres :

Madame le Docteur C. VILLIER

Madame le Docteur F. STANKE

Monsieur le Docteur M. MALLARET

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2004 N° :

GLYCOPROTEINE-P ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES EN PRATIQUE COURANTE A L'OFFICINE

THESE

PRESENTEE POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN PHARMACIE

DIPLOME D'ETAT

PRUNEL JULIE

Née le 18 septembre 1979 A Grenoble (38)

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le 10 septembre 2004

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

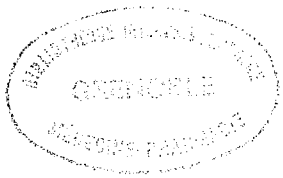
Président du jury : Monsieur le Professeur C. RIBUOT

Membres :

Madame le Docteur C. VILLIER

Madame le Docteur F. STANKE

Monsieur le Docteur M. MALLARET



UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
FACULTE DE PHARMACIE DE GRENOBLE
Domaine de la Merci 38700 LA TRONCHE

Doyen de la Faculté: M. le Professeur **P. DEMENGE**
Vice-Doyen : Mme **A. VILLET**

PROFESSEURS DE PHARMACIE

BAKRI Abdelaziz	Pharmacie Galénique
BENOIT-GUYOD Jean-Louis	(Emérite)
CALOP Jean	Pharmacie Clinique et Bio- Technique
DANEL Vincent	Toxicologie
DECOUT Jean-Luc	Chimie Bio-Organique
DEMENGE Pierre	Physiologie / Pharmacologie
DROUET Emmanuel	Immunologie / Microbiologie / Biotechnologie
FAVIER Alain	Biochimie
GOULON Chantal	Physique Pharmacie et Génétique
GRILLOT Renée	Parasitologie
MARIOTTE Anne-Marie	Pharmacognosie
PEYRIN Eric	Chimie Analytique -Biotechnologie
RIBUOT Christophe	Pharmacologie Cardio-Vasculaire
ROUSSEL Anne-Marie	Biochimie
SEIGLE-MURANDI Françoise	Botanique et Cryptogamie
STEIMAN Régine	Biologie Cellulaire
WOUESSIJEWE Denis	Pharmacie Galénique

PROFESSEUR ASSOCIE (PAST)

CRAMPON Bernard	Pharmacie Clinique

MAITRES DE CONFERENCE DE PHARMACIE

ALDEBERT Delphine	Parasitologie
ALLENET Benoit	Pharmacie Clinique
BARTOLI Marie-Hélène	Pharma. Clinique et Biotech.
BOUMENDJEL Ahcène	Pharmacognosie
BRUGERE Jean-François	Parasitologie
BURMEISTER Wilhelm	Physique ou Virologie
CARON Cécile	Biologie Moléculaire
CHARLON Claude	Chimie Pharmacie
CHOISNARD Luc	Pharmacotechnie et génie de la formulation
DELETRAZ Martine	Droit Pharmaceutique Economie
DESIRE Jérôme	Chimie Bioorganique
DIJOUX-FRANCA M-Geneviève	Pharmacognosie
DURMORT-MEUNIER Claire	Virologie Moléculaire Structurale
ESNAULT Danielle	Chimie Analytique
FAURE Patrice	Biochimie C
FAURE-JOYEUX Marie	Physiologie-Pharmacologie
FOUCAUD-GAMEN Jacqueline	Bactériologie
GEZE Annabelle	Pharmarcotechnie Galénique
GERMI Raphaële	Bactériologie et virologie clinique
GILLY Catherine	Chimie Thérapeutique
GODIN-RIBUOT Diane	Physiologie-Pharmacologie
GROSSET Catherine	Chimie Analytique
GUIRAUD Pascale	Biologie Cellulaire et Génétique
HININGER-FAVIER Isabelle	Biochimie C
KRIVOBOK Serge	Botanique-Cryptogamie
MORAND Jean-Marc	Chimie Thérapeutique
NICOLLE Edwige	Chimie Organique
PINEL Claudine	Parasitologie
RAVEL Anne	Chimie Analytique
RICHARD Jean-Michel	Chimie Toxico.Ecotox.
RIONDEL Jacqueline	Physiologie-Pharmacologie
SEVE Michel	Ens. Physique / Rech. Biochimie
TAILLANDIER Georges	Chimie Organique
VILLEMAIN Danielle	Mathématiques
VILLET Annick	Chimie Analytique

PROFESSEUR AGREGE (PRAG)

ROUTABOUL Christel	Chimie Générale

ENSEIGNEMENT ANGLAIS

COLLE Pierre-Emmanuel
FITE Andrée

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur C. RIBUOT,

pour avoir aimablement accepté la présidence du jury de ma thèse et pour l'enseignement apporté tout au long de mes études.

A Madame C. VILLIER, Docteur en pharmacie,

qui m'a proposé ce sujet et m'a dirigée tout au long de ce travail.
Je vous remercie pour m'avoir fait partager vos compétences lors de mon stage en pharmacovigilance et pendant toute ma thèse, pour vos conseils et pour votre gentillesse.

A Monsieur M. MALLARET, Docteur en médecine, responsable du centre régional de pharmacovigilance,

pour avoir accepté de faire partie du jury et pour m'avoir si bien accueillie lors de mon stage hospitalier dans le service de pharmacovigilance.

A Madame F. STANKE, Docteur en pharmacie,

pour avoir accepté de faire partie du jury.

A toute l'équipe de la pharmacie des Béalières de Meylan,

pour m'avoir tant appris et m'avoir fait aimer ce métier.

A toute ma famille

pour m'avoir soutenue et encouragée tout au long de mes études.

A Xavier

pour tout ce qu'il m'apporte chaque jour, pour son soutien et ses encouragements pendant toute ma thèse.

Et enfin à tous mes amis.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION 10

I. DEFINITION 11

I.1 Structure et mode de fonctionnement 11

I.2 Polymorphisme génétique de la P-gp 13

I.2.1 Génotype C3435T 13

I.2.2 Génotype G2677A/T 14

I.2.3 Génotype T129C 14

I.2.4 Haplotypes 15

I.2.5 Polymorphisme et pathologies 15

I.2.6 Conclusion 16

I.3 Localisation 17

I.3.1 Tumeurs 17

I.3.2 Tissus sains 18

I.3.2.1 Intestins 18

I.3.2.2 Foie et reins 18

I.3.2.3 Le cerveau 19

I.3.2.4 Les organes reproducteurs 19

I.3.2.5 La surrénale 19

I.3.2.6 Les cellules hématologiques 19

I.3.2.7 Autres 19

I.4 Rôle 20

I.4.1 Rôle dans l'absorption des médicaments 21

I.4.2 Rôle dans la distribution 22

I.4.3 Rôle dans le métabolisme 23

I.4.4 Rôle dans l'excrétion 25

I.4.5 Rôle dans la résistance des tumeurs aux chimiothérapies 25

I.4.6 Autres rôles 26

II. INTERACTIONS IMPLIQUANT LA P-GP 27

II.1 Définition générale des interactions médicamenteuses 27

II.2 Mécanisme des interactions avec la P-gp 28

II.2.1 Mécanisme d'induction 29

II.2.2 Mécanisme d'inhibition 31

II.3 Conséquences sur les paramètres cinétiques 33

II.4 Conséquences aux niveaux des différents organes 35

II.4.1 Au niveau de l'absorption : intestin 35

II.4.2 Au niveau de la distribution : organes cibles 37

II.4.3 Au niveau du métabolisme : foie et intestin 39

II.4.4 Au niveau de l'excrétion : reins et foie 41

III. MEDICAMENTS IMPLIQUES 43

III.1 Identification et prévision : cas potentiels 43

III.2 Exemples de cas avérés 47

III.2.1 Interactions avec la digoxine 47

III.2.1.1 Interactions avec les inducteurs de la P-gp 48

III.2.1.2 Interactions avec les inhibiteurs de la P-gp 48

III.2.2 Interactions augmentant la distribution dans le cerveau 51

III.2.3 Interactions diminuant la résistance aux anticancéreux 52

III.2.4 Interactions avec les plantes 53

III.3 Propositions au livret d'interactions du *Vidal* 54

III.3.1 Interactions n'impliquant que la P-gp 54

III.3.2 Interactions impliquant la P-gp et les cytochromes 55

III.3.3 Interactions absentes du *Vidal* 56

IV. GESTION DES INTERACTIONS A L'OFFICINE 57

IV.1 Identification par classe thérapeutique 57

IV.1.1 Cardiologie 57

IV.1.1.1 Insuffisance cardiaque 57

IV.1.1.2 Les anti-arythmiques 58

IV.1.1.3 Les antihypertenseurs 58

IV.1.1.4 Les antiagrégants plaquettaires 59

IV.1.1.5 Les hypolipémiants 60

IV.1.2 Infectiologie 60

IV.1.2.1 Les antibiotiques 60

IV.1.2.2 Les antiparasitaires 62

IV.1.2.3 Les antiviraux : anti-protéases du VIH 63

IV.1.3 Immunologie 63

IV.1.4 Cancérologie 64

IV.1.5 Neuro-psychiatrie 65

IV.1.5.1 Les antidépresseurs 65

IV.1.5.2 Les neuroleptiques 66

IV.1.5.3 Les antiépileptiques 66

IV.1.6 Les opiacés 67

IV.1.7 Hépato-gastro-entérologie 67

IV.1.8 Plantes et alimentation 68

IV.1.9 Divers 69

IV.2 Conseils aux professionnels de santé 71

IV.2.1 Comment prévenir les interactions médicamenteuses ? 71

IV.2.2 Gestion des interactions *a posteriori* 72

IV.2.3 Cas particuliers 73

IV.3 Conseils aux patients 74

IV.4 Conclusion 75

CONCLUSION 76

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES 78

TABLEAUX ET FIGURES

Schéma n° 1 : Configuration transmembranaire de la P-gp (p.12)

Schéma n° 2 : Site de glycosylation (p.12)

Schéma n° 3 : Distribution de la P-gp dans les tissus (p.18)

Schéma n° 4 : Fonction de la P-gp (p.20)

Schéma n° 5 : Les différentes voies de passage du médicament dans l'entérocytes (p.24)

Schéma n° 6 : Aire Sous la Courbe (p.34)

Tableau n° 1 : Concentration du substrat en fonction de la dose d'inhibiteur (p.32)

Tableau n° 2 : Identification des substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp (p.43)

Tableau n° 3 : Classement des anticancéreux substrats de la P-gp (p.64)

ABREVIATIONS

ABC : *ATP-Binding Cassette*
ADN : Acide désoxyribonucléique
ADP : Adénosine diphosphate
Afssaps : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
ARN : Acide ribonucléique
ASC : Aire sous la courbe
ATP : Adénosine triphosphate
BHE : Barrière hématoencéphalique
CYP : Cytochrome
ECG : Electrocardiogramme
LCR : Liquide céphalorachidien
MCT : *Monocarboxylate transporter*
MDR: *Multidrug resistance*
MRP : *Multidrug resistance-associated protein*
OAT : *Organic anion transporter*
OCT : *Organic cation transporter*
P-gp : Glycoprotéine-P
PXR : *Pregnane and Xenobiotic receptor*
RXR : *Retinoid X receptor*
SNC : Système nerveux central
SNP : *Single nucleotide polymorphism* : substitution nucléotidique
SXR : *Steroid and Xenobiotic Receptor*

INTRODUCTION

La glycoprotéine-P (P-gp) est une protéine transmembranaire associée à l'origine, à un phénotype de résistance multiple à certains agents anticancéreux. Elle agit comme une pompe qui expulse les médicaments hors de la cellule. Hormis les cellules cancéreuses, la P-gp est présente dans les tissus sains et en particulier dans les organes impliqués dans le devenir cinétique du médicament.

La P-gp concerne le transport membranaire d'un grand nombre de médicaments. L'inhibition et l'induction de ce transporteur sont à l'origine d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique. En effet, toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme peuvent être modifiées contribuant à une élévation ou diminution des concentrations plasmatiques des médicaments transportés par la P-gp.
Ce mécanisme d'interactions est encore mal connu à l'heure actuelle. Il est donc important de répertorier les substrats, les inhibiteurs et les inducteurs de la P-gp afin de pouvoir mieux repérer et gérer ces interactions. Ces informations d'ordre pharmacocinétique devraient être mentionnées dans le dictionnaire *Vidal.*

Ces interactions impliquant la P-gp sont parfois seulement théoriques et ne sont pas suffisamment significatives cliniquement pour être répertoriées. Dans ce cas, la connaissance du mécanisme permettra de pouvoir les retrouver et les comprendre lorsqu'elles surviennent. Cette gestion *a posteriori* des interactions est importante pour les cas sporadiques qui devront être déclarés aux centres régionaux de pharmacovigilance.

Lorsque l'on découvre un nouveau mécanisme d'interaction tel que la P-gp, une mise à jour des connaissances est importante pour tous les professionnels du médicament. La compréhension d'une interaction permet de mieux la retenir, la repérer et la gérer.

I. DEFINITION

I.1 Structure et mode de fonctionnement

La P-gp a été mise en évidence par Juliano et Ling en 1976 [38]. Elle appartient à la superfamille des transporteurs ABC (*ATP-Binding Cassette*) et constitue le transporteur médicamenteux le plus étudié actuellement. Chez l'homme, elle est codée par les gènes MDR1 et MDR3 (également appelé MDR2) situés sur le bras long du chromosome 7 (région 7q21.1) et séparés par seulement 330 kilobases [28].

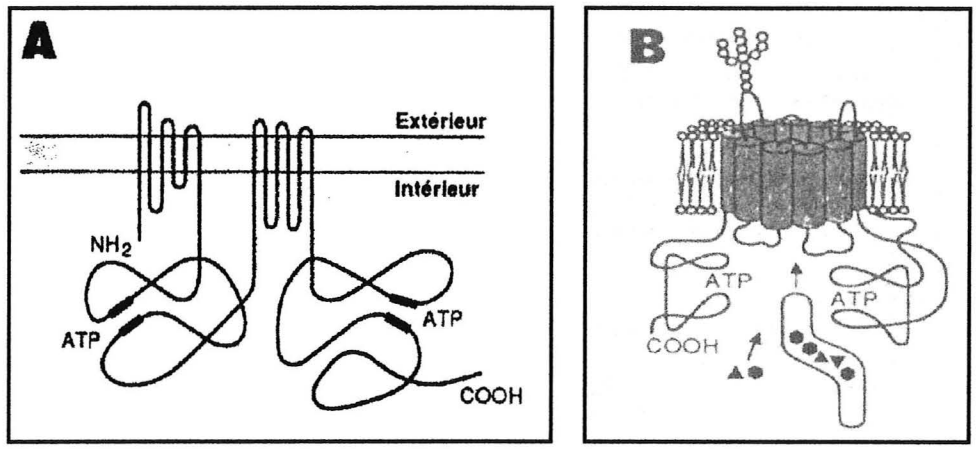
Le gène MDR3 (ou MDR2) code pour la P-gp ABC B4, spécifique du foie et essentiellement impliquée dans le transport des phospholipides. Elle est située au niveau de la membrane canaliculaire des hépatocytes et permet l'expulsion des phospholipides dans la bile par son activité phosphatidylcholine translocase. Elle ne transporte les médicaments que de façon négligeable (digoxine, paclitaxel, vinblastine) et n'est pas impliquée dans la résistance aux médicaments [85].

Le gène MDR1 (*multidrug resistance*) code pour la P-gp ABC B1, impliquée dans le transport de nombreux xénobiotiques et jouant un rôle important dans la résistance aux médicaments. La P-gp est une protéine d'un poids moléculaire de 170 000 daltons, contenant 1280 acides aminés. Elle est composée de deux séquences symétriques comprenant chacune un domaine hydrophobe constitué de 6 hélices-α trans-membranaires et un domaine intracellulaire hydrophile contenant un site de fixation à l'ATP (Adénosine triphosphate) [28].

La première moitié de la protéine est glycosylée sur une boucle extra-cytoplasmique au niveau N-terminale. Cette glycosylation n'intervient pas dans la fonction de pompe. La P-gp est de plus phosphorylée à différents endroits sur des résidus sérines. Ces phosphorylations peuvent influencer l'activité de la P-gp [28] et [24].

La région hydrophobe de la P-gp est impliquée dans la reconnaissance des médicaments et dans leur excrétion, qui sont deux étapes distinctes. Il existe deux sites majeurs de liaison des médicaments, un dans chaque moitié de la P-gp, près des domaines transmembranaires TM6 et TM12.

Cependant, les sites de fixation peuvent varier d'un médicament à un autre. Toutes les parties de la P-gp sont donc importantes dans la reconnaissance et la fixation des substrats [53].



Schémas n° 1 et 2

A Configuration transmembranaire de la P-gp (D'après Endicott J.A. et Ling V.)

B Site de glycosylation de la P-gp (D'après Juliano R.L. et Ling V.)

La région hydrophile est associée à l'utilisation de l'énergie apportée par l'hydrolyse de l'ATP nécessaire à la fonction de pompe. Le nombre d'ATPs hydrolysés varie de un à trois suivant la molécule transportée [53].

De nombreux modèles ont été proposés pour décrire le mécanisme du transport des substrats. L'hypothèse initiale suggérait que la P-gp formait un pore aqueux à travers la membrane dans lequel les médicaments pouvaient circuler [53].

Dey *et al* ont plus récemment suggéré un modèle de la P-gp contenant deux sites de fixation du substrat et un site de fixation des inhibiteurs :
Le substrat serait reconnu dans un site « On ». L'ATP hydrolysé en ADP (Adénosine di-phosphate) plus un phosphate entraînerait un changement de conformation permettant au substrat d'être transféré dans le site « Off » et d'être ainsi relâché à l'extérieur de la cellule. Les inhibiteurs se fixeraient sur un autre site allostérique et bloqueraient le changement de conformation de la P-gp donc le passage du substrat du site « On » au site « Off » [85].

I.2 Polymorphisme génétique de la P-gp

Le polymorphisme d'une séquence d'ADN chromosomique se définit comme une modification de séquence, stable, observée chez plus d'un pour cent de la population. La modification la plus simple se situe au niveau d'un nucléotide (exemple : une adénine remplacée par une guanine) et est appelée SNP (*single nucleotide polymorphism*). Le génome humain contient environ 10 millions de SNPs (sur 3 milliards de paires de bases) contribuant à la diversité de l'espèce humaine. Les variations nucléotidiques observées au niveau du gène peuvent modifier le séquençage en acides aminés (structure de la protéine) et/ou l'expression (quantité de la protéine) et enfin l'activité (fonction de la protéine). En général, le polymorphisme génétique est associé à une diminution d'activité de la protéine codée. Néanmoins, certains polymorphismes sont non fonctionnels ou silencieux, la protéine codée conservant sa structure et/ou sa fonction [30].

A ce jour, 16 SNPs (substitutions nucléotidiques) ont été identifiées sur les 28 exons du gène MDR1. Seules trois seraient associées à une variation de l'expression de la P-gp [53].

I.2.1 Génotype 3435CT

Le génotype 3435 ou 3435CT a été mis en évidence en 2000 par Hoffmeyer *et al*, il correspond à une substitution d'une base cytosine (C) en une base thymine (T) au niveau de l'exon 26. Chaque gène comprenant deux allèles (deux copies ou versions), la population peut être répartie en trois groupes : les homozygotes pour l'allèle C ou groupe 3435CC (les deux versions du gènes conservent la base cytosine), les hétérozygotes ou groupe 3435CT (l'une des versions conserve la base cytosine, l'autre allèle présente la substitution thymine) et les homozygotes pour l'allèle T ou groupe 3435TT (les deux formes présentent la substitution thymine).

Le génotype 3435CT n'entraîne pas de modification de la séquence protéique. En revanche, ces trois génotypes sont associés à des variations d'expression de la P-gp. Les homozygotes 3435CC présentent une expression de la P-gp duodénale 65 fois plus importante que les homozygotes 3435TT, les hétérozygotes 3435CT ont un niveau d'expression intermédiaire [33].

La répartition entre homozygotes 3435CC (gène sauvage à expression normal) et 3435TT (gène muté à expression diminuée) varie suivant les ethnies. Par exemple, dans la population espagnole, la distribution des génotypes CC, TT et CT est respectivement de 26, 22 et 52% [85]. Pour l'allèle C, les pourcentages d'homozygotes CC apparaissent plus élevés chez les Africains (en moyenne 80%) que chez les Portugais, les Chinois, les Caucasiens, les Asiatiques (de 34 à 55%). Cette fréquence importante chez les Africains implique une surexpression de la P-gp et peut avoir des conséquences importantes en terme de thérapeutique lors de l'utilisation de substrats de la P-gp [53].

I.2.2 Génotype 2677GA/T

Les variations en position 2677 au niveau de l'exon 21 du gène MDR1 ont été mises en évidence par Mickley *et al* en 1998 et concernent la substitution d'une guanine en thymine ou adénine (génotype 2677GA/T). Contrairement au génotype 3435CT, les variations en position 2677 entraînent des modifications dans le séquençage en acides aminés de la P-gp (conversion d'une alanine en thréonine ou sérine) [60].

Dans une étude qui incluait 100 japonais, Tanabe e*t al* ont montré que l'expression moyenne de la P-gp placentaire était plus élevée, mais de manière non significative, chez les homozygotes 2677GG (allèles non substitués) que chez les hétérozygotes 2677GA ou 2677GT et les homozygotes pour les allèles substitués (2677AA et 2677TT) [87].

I.2.3 Génotype 129TC

Le génotype 129TC correspond à la mutation d'une thymine par une cytosine au niveau de l'exon 1b. Cette SNP est localisée sur le promoteur du gène MDR1 (partie non-codante). Tanabe *et al* ont montré qu'elle était associée à une expression plus faible de la P-gp dans le placenta [87]. Ce génotype est de plus lié à celui de l'exon 21 2677GT/A.

I.2.4 Haplotypes

Les variations en position 3435 sont associées dans 94% des cas à des substitutions en position 2677. Il est donc recommandé d'associer deux ou trois SNPs pour étudier l'expression de la P-gp. Une nomenclature des polymorphismes MDR1 a même été proposée : le génotype MDR1*1 correspond à la séquence nucléotidique de référence.

Le génotype 1236CT est situé sur l'exon 12 et n'entraîne pas de modification de la séquence protéique. Il est lié aux SNPs 3435CT et 2677GT/A. L'association de ces trois SNPs (1236CT, 2677GT, 3435CT) a été nommé haplotype MDR1*2 [47]. Cet haplotype est présent chez 62% des américains d'origine européenne et chez seulement 13% des afro-américains et entraîne des variations de l'expression de la P-gp.

I.2.5 Polymorphisme et pathologies

Le polymorphisme du gène MDR1 peut altérer la fonction protectrice de la P-gp et influencer le risque potentiel de maladies. Plusieurs études ont évalué la fréquence d'un génotype pour une maladie donnée.

Par exemple, chez les patients atteints d'un carcinome rénal, la fréquence de l'allèle 3435T sur l'exon 26 est significativement plus élevée que chez les sujets sains. La P-gp rénale est moins exprimée et l'organisme est moins capable de se protéger contre les toxines. Cependant, la P-gp n'est pas le seul facteur de risque et des mutations sur les enzymes métabolisant les toxines participent également au développement des carcinomes rénaux.

L'allèle 3435C aurait un rôle protecteur de la maladie de parkinson surtout chez les patients ayant été exposés à des pesticides. En effet, le passage des pesticides dans le cerveau peut entraîner une atteinte dégénérative des neurones. Ils sont souvent substrats de la P-gp qui a un rôle protecteur du système nerveux central (SNC).

Une autre étude a montré que l'allèle 3435C serait protecteur contre les atteintes inflammatoires des intestins comme la maladie de Crohn.

Il a été montré une relation entre le polymorphisme du gène MDR1 et l'efficacité du traitement antiviral chez les patients VIH-positifs. Les patients avec l'allèle 3435T répondent mieux au traitement. Ce bénéfice serait associé à l'augmentation de la pénétration des antirétroviraux dans les cellules CD4 par diminution de l'expression de la P-gp [58].

Des études complémentaires sont nécessaires afin d'affirmer l'implication du polymorphisme du gène MDR1 dans le risque de certaines pathologies.

I.2.6 Conclusion

Selon les études menées avec différents substrats de la P-gp, l'impact pharmacocinétique du polymorphisme génétique MDR1 reste difficile à apprécier. En effet, certains substrats font l'objet de variations cinétiques liées aux différents génotypes ou haplotypes de MDR1 [58]. Cependant, d'autres ne présentent pas de différences significatives et certaines données pour un même substrat sont parfois contradictoires dans différentes études. Ces divergences peuvent être attribuables aux effectifs limités de patients dans les études et/ou à des doses de substrats trop importantes saturant la capacité de transport de la P-gp.

En conclusion, le polymorphisme du gène MDR1 peut être associé à des modifications significatives d'expression de la P-gp et/ou à des variations cinétiques. Bien que ces dernières soient généralement modestes (de 20 à 40%), elles contribuent en partie à la variabilité interindividuelle et peuvent conduire à des conséquences cliniques en terme d'efficacité et de toxicité. C'est pourquoi, il serait intéressant, en terme d'optimisation thérapeutique, de développer des méthodes d'identification des patients pour pouvoir ensuite procéder à un ajustement des doses.

Cette démarche de pharmacogénomique n'est pas encore d'actualité car elle commence tout juste à s'implanter pour les polymorphismes des cytochromes (qui concernent bien plus de patients, de médicaments et de situations cliniques à risques).

I.3 Localisation

Les localisations de la P-gp ont pu être mises en évidence de différentes façons [28] :

- En mesurant l'expression de la P-gp à l'aide d'anticorps spécifiques (exemple : l'anticorps monoclonal C219 se fixant aux deux extrémités intra-cytoplasmiques de la molécule).
- En mesurant la quantité d'ARN messager du gène MDR1 dans les cellules à l'aide de sondes.
- En mesurant la fluorescence induite par un agent transporté par la P-gp, la rhodamine 123.

La P-gp a été retrouvée dans de nombreux tissus en quantité variable.

I.3.1 Tumeurs

La P-gp a tout d'abord été localisée dans les cellules cancéreuses d'un grand nombre de tumeurs solides (colon, rein, pancréas, surrénales, sein...) ainsi que dans les leucémies.

L'expression du gène MDR1 est variable suivant le type de cancer. On distingue trois classes de tumeurs [28]:

- Celles qui expriment très souvent le gène MDR1, même sans traitement, et qui dérivent de tissus normaux exprimant la P-gp (tumeurs du rein, colon, foie, surrénales).
- Celles qui expriment occasionnellement ce gène sans traitement et dont le tissu normal n'exprime pas ou peu la P-gp. Cette expression acquise fait suite à un processus de transformation maligne encore inconnu (leucémies, astrocytomes, sarcomes...).
- Celles dont la sur-expression est consécutive à une chimiothérapie (cancers du sein, de l'ovaire, lymphomes...).

I.3.2 Tissus sains

Hormis les cellules cancéreuses, la P-gp est présente dans les tissus sains et en particulier dans les organes impliqués dans le devenir cinétique des médicaments. Le gène MDR1 y est présent spontanément.

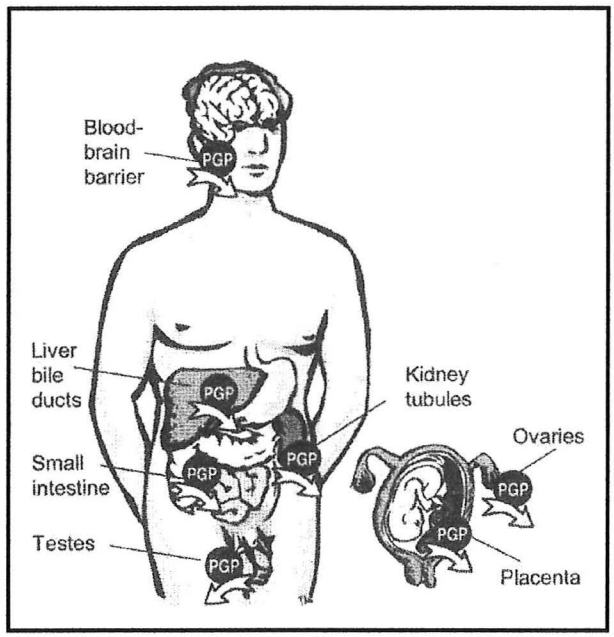


Schéma n° 3 : Distribution de la P-gp dans les tissus

(D'après Marzolini *et al*, 2004)

I.3.2.1 Intestins

Au niveau des intestins (jéjunum et colon), elle se situe à la surface apicale des entérocytes constituant la bordure en brosse de l'épithélium. On la retrouve uniquement dans les cellules matures des villosités et pas dans les cryptes. Les cytochromes 3A4 (CYP3A4) sont à proximité à l'apex des entérocytes. Il existe une variation d'expression de la P-gp tout au long des intestins, elle est modérée au niveau du duodénum et du jéjunum et maximale au niveau de l'iléum [102].

I.3.2.2 Foie et reins

Au niveau des organes excréteurs le foie et les reins, la P-gp se situe respectivement au niveau de la membrane apicale des hépatocytes et des conduits biliaires et au niveau des tubules proximaux rénaux [51].

I.3.2.3 Le cerveau

Les cellules endothéliales des capillaires cérébraux sont étroitement liées et forme la barrière hématoencéphalique (BHE). La P-gp est présente dans des compartiments spécialisés de la surface luminale de ces cellules, appelés cavéoles. Ce sont des invaginations de la membrane plasmique en forme d'oméga. La P-gp interagit avec la protéine constituant ces cavéoles, la cavéoline, ce qui permet de moduler son activité [36]. La P-gp est également présente à la surface apicale du plexus choroïde formant la barrière entre le sang et le liquide céphalorachidien (LCR) et au niveau du système nerveux périphérique à la barrière entre le sang et la moelle épinière [51].

I.3.2.4 Les organes reproducteurs

On retrouve la P-gp dans les testicules, les ovaires et l'utérus à la surface luminale des cellules excrétrices de l'endomètre. Chez la femme enceinte, la barrière materno-fœtale est très riche en P-gp. On la retrouve dans les trophoblastes du placenta [51].

I.3.2.5 La surrénale

Elle exprime fortement la P-gp aussi bien à la surface des cellules médullaires que corticales [55].

I.3.2.6 Les cellules hématologiques

Les cellules souches hématopoïétiques de la moelle osseuse (CD34+), les cellules mononuclées (macrophages, *Nuclear Killer* CD16+, cellules dendritiques) et les lymphocytes (LT CD4+, CD8+, LB) possèdent tous dans leur membrane cellulaire des P-gps [55].

I.3.2.7 Autres

Enfin, on peut trouver la P-gp en plus faible quantité au niveau de la rate, du pancréas, des poumons (à la surface luminale des bronchioles), du cœur (endothélium des artères capillaires), de l'estomac, de l'œsophage, des seins, des muscles, de la peau, des glandes salivaires, de la vessie ou encore de la prostate [55].

I.4 Rôle

La P-gp est un transporteur de xénobiotiques, elle les expulse activement hors des cellules. C'est une véritable pompe transmembranaire qui utilise l'hydrolyse de l'ATP pour fournir l'énergie nécessaire au transport actif du médicament contre son gradient de concentration.

Les substrats typiques sont des molécules hydrophobes, amphiphiles avec un cycle aromatique, un poids moléculaire supérieur à 400 daltons et une charge positive à pH 7,4. Cependant, la P-gp transporte également des molécules neutres, ou comportant des groupements carboxyliques chargés négativement, ou d'un poids inférieur à 400 daltons ou encore hydrophiles. La seule nécessité est en fait une région aromatique plane et une possibilité de faire des liaisons hydrogènes [85].

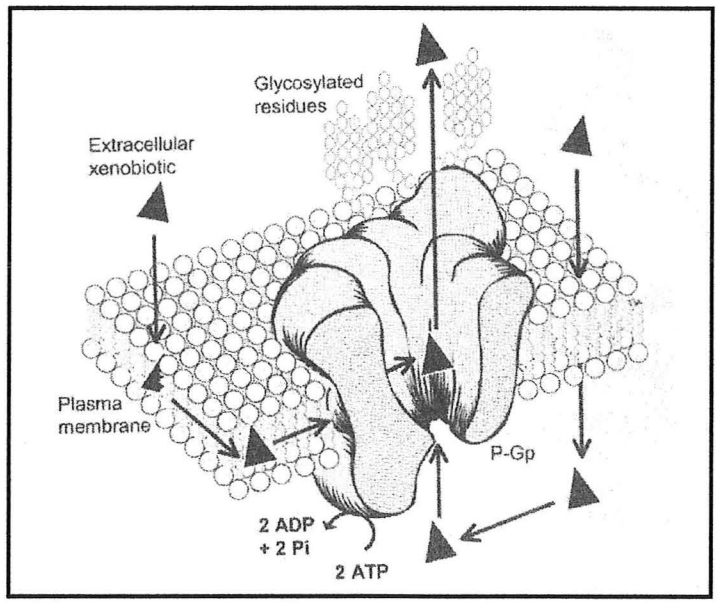


Schéma n° 4 : Fonction de la glycoprotéine-P

(D'après Marzolini *et al*, 2004)

La P-gp protège les cellules des substances étrangères et des toxines de notre environnement. Elle travaille de pair avec les enzymes du métabolisme primaire comme le CYP3A4 afin d'assurer une fonction de détoxification. Grâce à sa présence dans les différents organes excréteurs, elle agit au niveau de l'absorption, de la distribution, du métabolisme et de l'élimination des médicaments.

I.4.1 Rôle dans l'absorption des médicaments

La P-gp intervient dans l'absorption intestinale des molécules en limitant le passage de la lumière intestinale vers les entérocytes. Elle contribue à une diminution de la biodisponibilité orale de ses substrats. Elle favorise également l'excrétion intestinale de médicaments administrés par voie intraveineuse de la circulation sanguine vers la lumière du tube digestif.

Il est cependant difficile d'estimer la contribution quantitative de la P-gp dans l'absorption intestinale car son action ne peut être dissociée des cytochromes P450. La biodisponibilité des médicaments substrats dépend des deux mécanismes [51].

La P-gp est distribuée de façon irrégulière tout au long du tube digestif, son niveau d'expression augmente progressivement de l'estomac, duodénum, jéjunum, à l'iléum. Cette variabilité d'expression peut entraîner une variabilité d'absorption.

De plus, le polymorphisme du gène MDR1 peut influencer l'expression de la P-gp intestinale. Comme nous l'avons vu précédemment, le génotype 3435TT est associé à un taux inférieur en P-gp par rapport aux homozygotes 3435CC, en conséquence le taux plasmatique de digoxine (substrat de la P-gp) sera respectivement plus élevé chez les TT que chez les CC après administration orale. Ce polymorphisme génétique est une source majeure de variabilité interindividuelle dans l'expression de la P-gp intestinale et donc dans l'absorption de ses substrats [53].

Pour les substrats de la P-gp, la quantité de médicaments absorbés dans la circulation sanguine mésentérique est la différence entre la quantité absorbée (par diffusion passive ou transport actif) et la somme de la quantité expulsée par la P-gp et celle métabolisée par les enzymes à cytochrome. Il est possible que le processus d'absorption soit supérieur au processus d'excrétion par la P-gp. Ceci explique pourquoi certains substrats de la P-gp comme la digoxine ont quand même une relativement bonne biodisponibilité orale [51].

De plus, l'activité de la P-gp est saturable. Quand la concentration en médicaments dans la lumière intestinale dépasse la capacité de transport de la P-gp, l'absorption devient alors dose-dépendante. A hautes doses, l'impact de la P-gp sur l'absorption est donc moins important.

Cependant il existe des exceptions pour les grosses molécules ayant une mauvaise solubilité dans l'eau et un faible taux de dissolution (comme la ciclosporine A ou le paclitaxel). Même à hautes doses, leur concentration intestinale sera faible et leur diffusion passive sera limitée par leur taille. Dans ce cas, le rôle de la P-gp dans l'absorption reste important [51].

En conclusion, le rôle de la P-gp intestinale dans l'absorption des médicaments est important surtout lorsque de faibles doses de substrats sont données ou pour les molécules à faible taux de dissolution ou à faible diffusion à travers la membrane des entérocytes.

I.4.2 Rôle dans la distribution

Pour être actif, un médicament doit être absorbé et transporté à travers des membranes biologiques afin d'atteindre son tissu cible. Le site d'administration est souvent très éloigné du site d'action. Le passage à travers ces membranes est un processus complexe qui dépend de la nature de celle-ci (structure de la bicouche lipidique) et des propriétés physicochimiques de la molécule (hydrophilie, ionisation, taille…).

- Distribution au niveau du cerveau :

Le cerveau est différent des autres organes de l'organisme car il est complètement séparé de la circulation sanguine par la BHE. Les cellules endothéliales des capillaires cérébraux sont jointes les unes aux autres et ne laissent aucun espace entre elles. En conséquence, seule les molécules lipophiles et de faible taille peuvent traverser la membrane de ces cellules par diffusion passive et atteindre le SNC.

La P-gp est exprimée en quantité importante à la surface apicale des cellules endothéliales des capillaires cérébraux, elle s'oppose ainsi à la pénétration des molécules lipophiles dans le cerveau et diminue leur concentration dans le LCR. La P-gp participerait de la même façon à la pénétration des molécules à travers la barrière entre le sang et la moelle épinière.

Contrairement à la P-gp intestinale, il y a peut de chance d'observer une saturation de la l'activité de la P-gp au niveau de la BHE. En effet, les concentrations sanguines en médicaments sont bien plus faibles que les concentrations intestinales, elles restent donc inférieures à la capacité d'expulsion de la P-gp [51].

- Distribution au niveau du placenta :

La P-gp est très exprimée au niveau du placenta chez la femme enceinte et permet de protéger le fœtus en diminuant son exposition aux médicaments pris par la mère. Cette expression de la P-gp serait induite par les hormones (œstrogènes et progestérone) très augmentées pendant la grossesse. On la retrouve plus particulièrement au niveau de la membrane formée par les trophoblastes. La P-gp joue donc un rôle important dans la diminution de l'exposition fœtale aux agents tératogènes [51].

La distribution des médicaments de la circulation sanguine vers les cellules est également limitée au niveau d'autres organes comme les testicules, la moelle osseuse, le cœur...

I.4.3 Rôle dans le métabolisme

Chez l'homme, le métabolisme des médicaments a lieu essentiellement au niveau du foie mais il existe également un léger métabolisme intestinal. Les principales enzymes impliquées sont les cytochromes P450 et plus particulièrement le CYP3A4. Ce cytochrome est spécifique de nombreux substrats, certains d'entre eux sont également substrats de la P-gp.

Au niveau intestinal, lors de l'absorption des médicaments, une fraction de molécules est expulsée par la P-gp hors des entérocytes. Cependant, certaines molécules expulsées peuvent être réabsorbées dans les cellules épithéliales. Par répétition de ces expulsions, réabsorptions, la P-gp prolonge le temps de résidence intracellulaire des molécules et augmentent donc leur exposition aux enzymes intestinales. En conséquence, la P-gp peut augmenter le métabolisme intestinal des médicaments substrats à la fois de la P-gp et du CYP3A4.

De plus, les métabolites primaires catalysés par le CYP3A4 sont souvent substrats de la P-gp avec une affinité parfois même supérieure à celle de la molécule de départ. Ils sont donc rapidement expulsés des entérocytes après métabolisation [102].

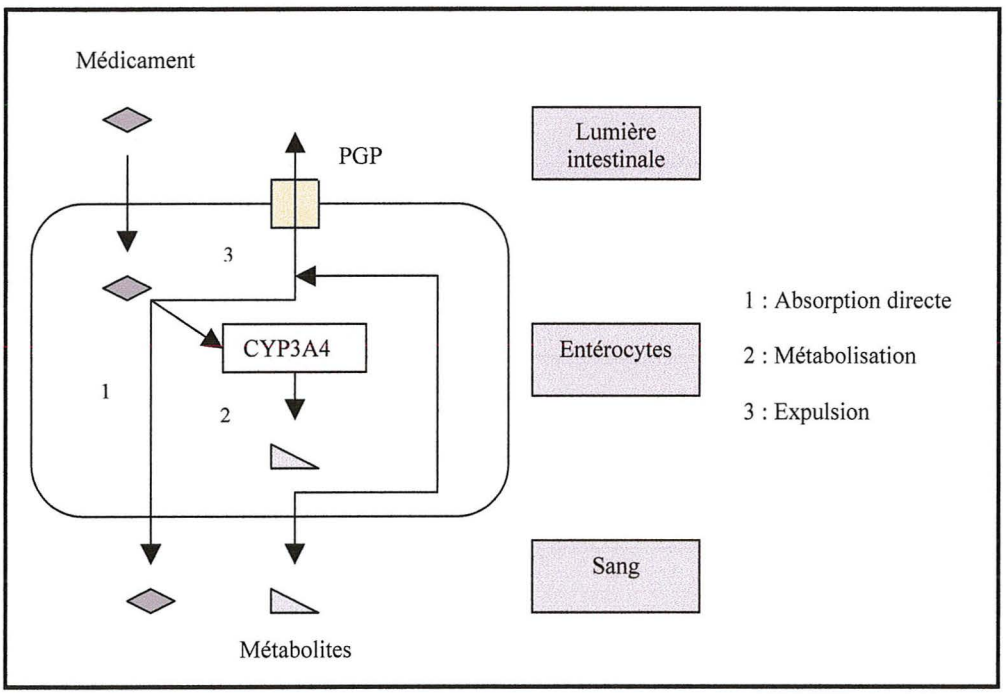


Schéma n° 5 : Les différentes voies de passage du médicament dans l'entérocytes

La P-gp et le CYP3A4 travaillent donc de façon synergique afin de limiter la biodisponibilité orale de leur substrat. Cependant, cet effet devient quantitativement moins important lorsque de hautes doses de médicaments sont données car l'activité de la P-gp est saturable [51].

I.4.4 Rôle dans l'excrétion

Le foie et les reins jouent un rôle important dans l'excrétion des médicaments et de leurs métabolites. La P-gp favorise cette élimination de l'organisme en transportant les médicaments dans la lumière des canaux biliaires hépatiques et des canaux tubulaires rénaux.

- Excrétion biliaire :

Une fois dans l'hépatocyte les molécules diffusent pour atteindre la membrane canaliculaire où la P-gp et d'autres transporteurs les expulseront dans la bile. La P-gp participe activement à l'excrétion biliaire [51].

- Excrétion rénale :

Au niveau du rein, les molécules entrent par simple diffusion dans les cellules du tubule proximal. Leur membrane apicale contient de nombreux transporteurs, dont la P-gp, responsables de leur dernière étape d'excrétion dans les urines. La P-gp est donc responsable de la sécrétion tubulaire rénale de ses substrats [51].

I.4.5 Rôle dans la résistance des tumeurs aux chimiothérapies

La résistance multiple aux anticancéreux est définie comme étant une résistance croisée des tumeurs, étendue à des cytotoxiques de famille et de mode d'action diverses. Plusieurs facteurs, dont la P-gp, sont responsables de cette chimiorésistance.

Dans la plupart des cellules cancéreuses, le gène MDR1 est acquis et entraîne une surexpression de la P-gp. Elle peut expulser les médicaments antinéoplasiques hors des cellules tumorales, expliquant ainsi la résistance intrinsèque aux chimiothérapies par diminution de leur accumulation intracellulaire. La P-gp confère également aux cellules tumorales une résistance à des stimuli activant la cascade apoptotique des caspases. Les cellules cancéreuses deviennent donc résistance à la mort programmée [18].

I.4.6 Autres rôles

- Rôle dans le métabolisme lipidique :

En dehors du transport des médicaments, la P-gp est impliquée dans le transport de composés endogènes comme les phospholipides. Elle joue également un rôle dans le métabolisme du cholestérol. Elle facilite son mouvement de la membrane plasmique des cellules vers le réticulum endoplasmique où a lieu son estérification. Cependant, la P-gp codée par le gène MDR1 transporte très peu les lipides par rapport à la celle codée par MDR3 [18].

- Rôle dans l'immunité :

Les réponses immunitaires sont initiées dans les organes périphériques lorsque les antigènes sont captés par les cellules présentatrices d'antigène comme les cellules dendritiques. Celles-ci migrent ensuite dans les ganglions lymphatiques où elles sélectionnent des lymphocytes T reconnaissant l'antigène présenté. Selon des études *in vitro*, la P-gp participerait au système immunitaire en facilitant cette migration des cellules dendritiques [18].
Elle serait de plus impliquée dans le transport de certaines cytokines (comme les interleukines Il1, Il2, Il4, l'interféron IFNγ) hors des lymphocytes normaux activés et jouerait un rôle dans leur activité cytotoxique.

- Rôle dans le transport des stéroïdes :

La P-gp est exprimée de façon importante au niveau de la région corticale de la glande surrénale. Elle interviendrait dans le transport et la régulation des hormones stéroïdiennes comme le cortisol, la corticostérone, l'aldostérone, l'œstradiol et ses métabolites [55].

II. INTERACTIONS IMPLIQUANT LA P-GP

II.1 Définition générale des interactions médicamenteuses

Une interaction médicamenteuse est définie par la survenue *in vivo* d'une modification des effets attendus d'un médicament en cas de pré- ou co-administration avec un autre médicament. Certaines interactions peuvent être bénéfiques ou recherchées tandis que d'autres sont néfastes et aboutissent soit à une diminution de l'efficacité, soit à une augmentation de la survenue des effets indésirables.

L'interaction entre deux médicaments associés est objectivée lorsque l'activité pharmacologique ou la toxicité de l'un d'entre eux est modifiée. Pour cela, l'interaction doit être cliniquement significative et apportée des modifications quantifiables.

Les conséquences d'une interaction peuvent être de deux types :

- Une potentialisation : la réponse observée est supérieure à la somme des réponses attendues avec chacun des médicaments pris séparément.
- Un antagonisme : l'effet d'un médicament est diminué ou supprimé lors de la prise du second médicament.

Les mécanismes d'interactions médicamenteuses sont multiples et peuvent être séparés en deux groupes :

- Les interactions d'ordre pharmacocinétique : elles se produisent lors d'une des étapes du devenir du médicament dans l'organisme. Elles touchent donc l'absorption, la distribution, le métabolisme et/ou l'élimination des médicaments et entraînent une modification de leur concentration.
- Les interactions d'ordre pharmacodynamique : elles sont définies par une modification de l'effet pharmacologique des médicaments à la suite d'une action directe ou indirecte au niveau d'un récepteur, d'un système de transduction et/ou au niveau des systèmes effecteurs eux-mêmes. Cependant, elles ne modifient pas les concentrations plasmatiques des produits en cause.

Le risque d'interaction a été hiérarchisé en fonction de la gravité des conséquences cliniques. Il existe quatre niveaux d'interaction correspondant chacun à une conduite à tenir différente :

- Associations contre-indiquées : les conséquences cliniques sont fréquentes et graves, il faut proscrire l'association qui constitue une erreur sur le plan médico-légal.

- Associations déconseillées : la contre-indication est relative, l'association est à éviter sauf lorsque l'avantage attendu dépasse le risque encouru (rapport bénéfice/risque). Elle impose une surveillance étroite du patient.

- Associations nécessitant des précautions d'emploi : l'association est possible en respectant certaines précautions comme une surveillance biologique ou une adaptation des posologies...

- Associations à prendre en compte : il existe un risque potentiel sans qu'il soit possible de proposer une conduite à tenir pour le minimiser. Il s'agit le plus souvent d'un risque logique mais non grave comme une majoration des effets indésirables ou encore d'un risque très rare.

II.2 Mécanisme des interactions avec la P-gp

Il existe de nombreux facteurs capables de moduler l'action de la P-gp :

- Elle peut être activée par différents stimuli endogènes ou exogènes en réponse à un stress ou une agression des cellules (la chaleur, l'irradiation, l'inflammation, les facteurs de croissances, les hormones...).
- La phosphorylation de la P-gp est indispensable à son activité. Une diminution de la phosphorylation (par une kinase par exemple) peut ainsi diminuer sa fonction de pompe et inversement, un agent phosphorylant peut la majorer.
- Certains médicaments sont capables d'inhiber ou d'activer le transport d'autres substrats et sont donc à l'origine d'interactions médicamenteuses.

II.2.1 Mécanisme d'induction

Le gène MDR1 est inductible, comme ceux des enzymes à cytochromes. Cette induction est associée à des interactions pharmacocinétiques. Elle conduit à une augmentation de l'expression de la P-gp et, par conséquent, à une diminution de l'exposition de l'organisme à ses substrats par augmentation du transport hors des cellules.

- Mécanisme moléculaire :

Le mécanisme moléculaire de l'induction passe par l'activation du récepteur nucléaire SXR (*Steroïd and Xenobiotic Receptor*), encore appelé PXR (*Pregnane and Xenobiotic receptor*) chez la souris. Ce récepteur s'hétérodimérise avec le récepteur nucléaire RXR (*Retinoid X receptor*) et se fixe au niveau du promoteur du gène codant pour la P-gp. Cette fixation entraîne une augmentation de la transcription du gène en ARNm et de sa traduction en P-gp [51].
Le récepteur SXR est exprimé dans de nombreux tissus incluant le foie, les intestins, les reins et le placenta. Il joue un rôle central dans l'induction de la P-gp, cependant le processus de régulation est très complexe et chaque inducteur a plus d'un mécanisme de modulation [51].

- Induction commune aux cytochromes :

Ce mécanisme d'induction par le récepteur SXR est commun à la P-gp et au CYP3A4. Cette hypothèse était basée sur la forte proximité de position entre les deux gènes : MDR1 : 7q21.1 et 3A4 : 7q22.1 [51]. En 2000, une étude menée par Durr *et al* a montré que le millepertuis induisait à la fois la P-gp et le CYP3A4 chez l'homme. Huit volontaires sains ont reçu 300mg 3 fois par jour d'extrait de millepertuis par voie orale pendant 14 jours. Ces administrations ont entraîné une augmentation de la P-gp et du CYP3A4 par 1,4 et 1,5 respectivement. Ces résultats suggèrent donc une co-régulation des deux gènes [22].
Comme les inducteurs affectent à la fois le CYP3A4 et la P-gp et comme certains médicaments sont substrats des deux à la fois, beaucoup d'interactions impliquent les deux systèmes. On pourra dire que l'interaction n'implique que la P-gp seulement pour les médicaments peu ou pas métabolisés par les cytochromes (très rares).

- Exemple de la rifampicine :

L'inducteur le plus étudié chez l'homme est la rifampicine. En 1996, Schuetz *et al* ont montré qu'après 72 heures de prétraitement, la rifampicine multiplie par 16 l'expression de la P-gp sur une lignée de cellules de cancer colique [78].
La rifampicine induit non seulement la P-gp mais également plusieurs cytochromes P450 dont le 3A4. Elle n'est pas métabolisée par celui-ci mais est transportée par la P-gp. Lors d'administrations orales répétées, elle régule son propre profil cinétique en induisant la P-gp intestinale responsable de son excrétion.

- Facteurs influençant le mécanisme d'induction :

La dose d'inducteur : l'induction est "dose-dépendante". Plus la dose d'inducteur administrée est importante, plus l'expression de la P-gp est augmentée.

Le temps : l'induction est "temps-dépendante". Elle serait maximale après environ 6 à 8 jours de traitement.

Le tissu : l'induction serait "tissu-dépendante". Le pourcentage d'augmentation de la P-gp est variable selon les organes, il est plus important au niveau des reins et des intestins qu'au niveau de l'estomac ou du foie. Cette variation peut être attribuable à des niveaux d'expression de SXR différents selon les tissus.

De plus, plusieurs études montrent que l'induction de la P-gp varie dans le temps en fonction des tissus. Elle est maximale après 10 jours au niveau des reins, des intestins, de l'estomac, du foie et des poumons ; après 5 jours au niveau du cœur et après 15 jours au niveau des testicules et de la rate [51].

Au niveau du cerveau, il existe peu de changement du taux d'expression de la P-gp par les inducteurs. Le manque d'induction de la P-gp peut être dû à la quantité basale déjà très élevée de P-gp au niveau des capillaires cérébraux. Elle entraîne une extrusion rapide des inducteurs, ne leur laissant pas la possibilité d'induction [51].

II.2.2 Mécanisme d'inhibition

Les conséquences pharmacocinétiques d'une inhibition de la P-gp sont similaires à celles observées lors d'une inhibition des enzymes à cytochromes P450. En effet, l'inhibition de la P-gp entraîne une augmentation de la concentration systémique et de la distribution dans les tissus des substrats. L'exposition aux substrats est donc majorée grâce à une meilleure absorption, une diminution des capacités de barrière des tissus, et une élimination diminuée.

De multiples mécanismes moléculaires sont responsables de l'inhibition de la P-gp. Il est difficile de savoir lequel intervient lors d'une interaction entre un substrat et un inhibiteur donné. Cette complexité empêche de prédire les conséquences quantitatives ou qualitatives des interactions. La P-gp comprend plusieurs sites de fixation des substrats, qui interagissent avec les deux domaines fixant l'ATP pour former une unité fonctionnelle.

- Inhibition "substrat-dépendante" : Le modèle d'inhibition de la P-gp semble être "substrat-dépendant". Il peut être classé en deux grandes catégories [51]:

Inhibition compétitive : Deux substrats agissent sur le même site de fixation et un seul peut se fixer à la fois.
Exemple : le vérapamil et la vinblastine sont deux substrats de la P-gp. Lorsqu'ils sont administrés simultanément, le vérapamil inhibe le transport de la vinblastine en se fixant à sa place sur le site de liaison du substrat.

Inhibition non compétitive : le substrat et l'inhibiteur se fixent simultanément sur deux sites distincts et fonctionnellement indépendants de la P-gp. Il existe alors 3 cas différents :
Soit l'inhibiteur se fixe à la place de l'ATP sur son site de fixation,
Soit il bloque l'hydrolyse de l'ATP nécessaire au transport du substrat,
Soit le substrat et l'inhibiteur se fixent simultanément sur deux sites différents : L'interaction entraîne un effet allostérique, l'inhibiteur bloque le changement de conformation de la P-gp nécessaire pour faire passer le substrat d'un côté à l'autre de la membrane cellulaire.

Exemple : La ciclosporine A est à la fois substrat et inhibiteur de la P-gp. Elle peut se fixer sur le site de liaison du substrat pour être transportée. Elle peut également bloquer l'hydrolyse de l'ATP et inhiber ainsi le transport d'un autre substrat.

- Inhibition dose-dépendante :

Exemple de l'interaction Vérapamil/Digoxine :
La digoxine et le vérapamil sont deux substrats de la P-gp. Lorsqu'ils sont donnés simultanément, le vérapamil inhibe le transport de la digoxine de manière non compétitive. En conséquence, la concentration plasmatique de la digoxine augmente [93].

Tableau n°1 : Concentration du substrat en fonction de la dose d'inhibiteur

Dose d'inhibiteur (Vérapamil)	Conséquence sur la concentration plasmatique de substrat (Digoxine)
160 mg/jour	Augmentation de 40%
240 mg/jour	Augmentation de 60 à 80%

Plus la dose d'inhibiteur donnée est importante, plus la concentration plasmatique en substrat augmente. L'inhibition de la P-gp est donc "dose-dépendante". Par contre, une dose de vérapamil supérieure à 240 mg/jour n'augmente pas plus la concentration en digoxine. L'activité de la P-gp est saturable [51].

- Inhibition non dépendante du temps :

Contrairement à l'induction de la P-gp, l'inhibition ne dépend pas du temps. L'interaction a lieu dès que le substrat et l'inhibiteur sont donnés simultanément.

- Inhibiteurs communs au CYP3A4 :

Comme pour les inducteurs, certaines molécules inhibent à la fois le cytochrome P450 3A4 et la P-gp. Beaucoup d'interactions avec des substrats communs peuvent être dues aux deux systèmes. Il est difficile de différentier la contribution relative des deux inhibitions afin d'interpréter les interactions. On ne pourra conclure d'un mécanisme impliquant uniquement la P-gp seulement dans les rares cas où le substrat n'est pas ou peu métabolisé par les cytochromes et excrété sous forme inchangée.

- Intérêt pour la résistance aux agents anticancéreux :

La P-gp est hautement exprimée dans les tumeurs. Elle expulse les anticancéreux hors des cellules tumorales et est responsable en grande partie de la résistance aux chimiothérapies. L'inhibition de la P-gp pourrait augmenter la sensibilité des cellules cancéreuses aux traitements et restaurer leur efficacité. L'idée est donc de développer des inhibiteurs spécifiques de la P-gp. La restauration de la sensibilité à la vincristine de cellules multi-résistantes a été montrée pour la première fois avec le Vérapamil [51].

- Problème :

Les inhibiteurs limitent l'action de la P-gp au niveau des tumeurs et restaurent la sensibilité aux anticancéreux. Cependant, ils inhibent également la fonction protectrice de la P-gp dans les cellules saines. La distribution des substrats augmente, ils s'accumulent dans les tissus, et leur toxicité est majorée (augmentation des effets indésirables) [55].
A moins qu'un inhibiteur spécifique de la P-gp des tumeurs soit développé, le bénéfice de tuer les cellules cancéreuses reste contrebalancé par la toxicité dans les tissus normaux [51].

II.3 Conséquences sur les paramètres cinétiques

Pour évaluer une interaction médicamenteuse pharmacocinétique, on mesure les variations des paramètres cinétiques du substrat : aire sous la courbe (ASC), concentration plasmatique, pic plasmatique, demi-vie d'élimination...

L'ASC correspond à l'intégrale de la concentration plasmatique d'un médicament sur un intervalle de temps défini. Elle est exprimée en µg.h/ml ou mg.h/l. Elle permet la mesure de la biodisponibilité du médicament en comparant l'ASC après administration intraveineuse et l'ASC après administration orale. Celle-ci évalue la vitesse et l'intensité de l'absorption du médicament pour atteindre la circulation générale.

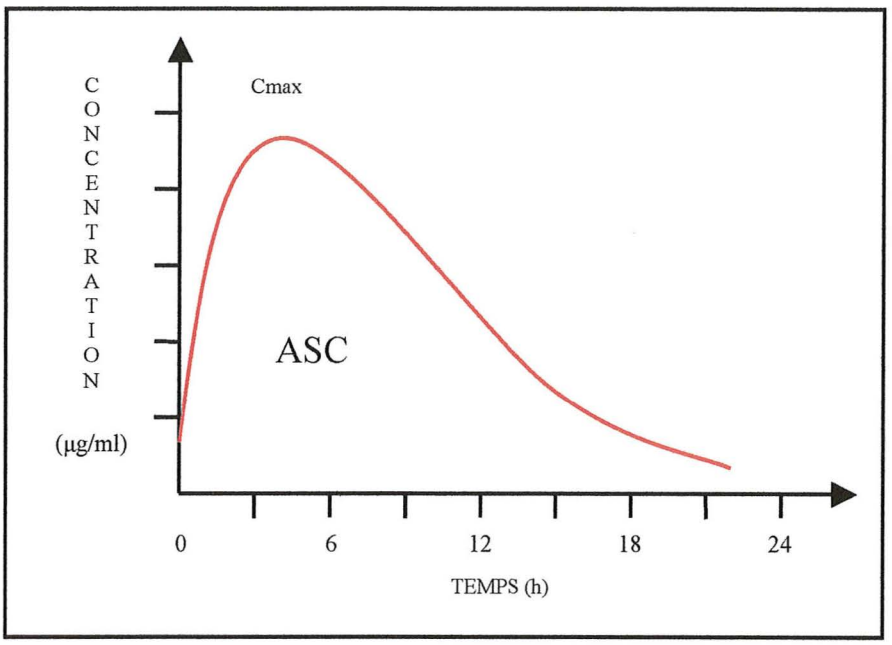


Schéma n° 6 : Schéma de l'Aire Sous la Courbe (ASC)

- Interactions impliquant la P-gp :

Les inhibiteurs de la P-gp peuvent multiplier au maximum par 2 l'ASC du substrat, mais les variations sont plus souvent de l'ordre de 1,5. Les inducteurs peuvent diminuer de 0,5 à 2 fois l'ASC du substrat. Ces faibles variations rendent parfois difficiles l'identification des interactions. Lorsque les conséquences cliniques ne sont pas significatives, elles sont exclues des banques de données alors qu'elles restent potentielles.

Le transport des médicaments par la P-gp est un phénomène saturable. Chaque substrat possède une concentration maximale au-delà de laquelle tous les transporteurs sont saturés. L'absorption n'est alors plus limitée par la P-gp. Lors des interactions avec la P-gp, les conséquences seront d'autant plus marquées si le substrat est utilisé à des doses inférieures à celles saturant la P-gp [53].

- Interactions impliquant les cytochromes :

Par comparaison, les inducteurs et inhibiteurs des cytochromes peuvent moduler l'ASC des substrats de 5 voire 30 fois. Une telle augmentation de l'ASC peut facilement faire atteindre la concentration toxique et à l'inverse, une forte diminution peut rendre la

concentration plasmatique inférieure à la concentration thérapeutique. Ces interactions sont mieux reconnues car elles sont bien plus significatives cliniquement.

- Conclusion :

Etant donné que bien souvent les substrats de la P-gp sont également des substrats du CYP3A4, les fortes modifications de l'ASC sont dues à l'addition des deux mécanismes, même si le mécanisme *via* le CYP est largement prépondérant.
Dans le cas plus rare où l'interaction ne fait intervenir que la P-gp, les variations de l'ASC sont bien plus modestes, cela nécessite une vigilance accrue.

II.4 Conséquences aux niveaux des différents organes

La P-gp, en raison de ses localisations stratégiques, limite l'absorption intestinale des médicaments en favorisant leur passage dans la lumière de l'intestin, favorise leur élimination en les transportant dans la lumière des canaux biliaires et tubulaires, et s'oppose à leur pénétration dans le système nerveux central et les autres organes cibles, diminuant leur distribution.

La P-gp concerne le transport membranaire d'un grand nombre de médicaments. L'inhibition et l'induction de ce transporteur sont à l'origine d'interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique. En effet, toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme peuvent être modifiées contribuant à une élévation ou diminution de leur concentration plasmatique.

II.4.1 Au niveau de l'absorption : intestin

Les interactions impliquant la P-gp ne sont pas rares au niveau de l'absorption intestinale des médicaments. Elles doivent être soulignées afin de prévenir les effets indésirables pendant les traitements poly-médicamenteux.
La P-gp, comme nous l'avons vu précédemment, est exprimée au niveau de la surface apicale des cellules épithéliales intestinales et sert à expulser activement ses substrats dans le lumière du tube digestive.

- Interaction substrat/inducteur :

L'induction du gène MDR1 se traduit par une augmentation de l'expression de la P-gp. Cette hausse engendre une majoration de la capacité d'expulsion. L'absorption du substrat diminue donc au niveau intestinal. En conséquence, on note une diminution de la concentration plasmatique en substrat (baisse de l'ASC) et de son effet thérapeutique.

Exemple : interaction Digoxine/Rifampicine :
La digoxine et la rifampicine sont deux substrats de la P-gp. Lors d'administrations répétées, la rifampicine induit l'expression de la P-gp et peut entraîner une diminution d'environ 50% des concentrations du digitalique.

Greiner *et al* ont récemment évalué l'implication de la P-gp intestinale dans l'interaction Rifampicine/Digoxine. Huit volontaires sains ont reçu 1 mg de digoxine par voie orale et par voie intraveineuse avant et après un traitement oral de rifampicine (600 mg par jour pendant une semaine). Les paramètres cinétiques relatifs à l'absorption de la digoxine sont significativement modifiés après administration de la rifampicine. Le pic plasmatique et la biodisponibilité diminuent de 58% et de 30%, respectivement. La cinétique de la digoxine après injection intraveineuse est caractérisée par une baisse moins marquée mais significative de l'ASC (15% *versus* 30% après administration orale).

Les biopsies duodénales avant et après administration de rifampicine révèlent une augmentation de l'expression de la P-gp de 3,5 fois et du CYP3A4 de 4,4 fois. La digoxine étant éliminée au niveau rénal et hépatique sous forme inchangée avec un métabolisme négligeable, le CYP3A4 n'est pas en cause dans cette interaction. La clairance rénale et la demi-vie d'élimination de la digoxine ne sont pas modifiées de manière significative par la rifampicine, l'interaction n'a donc pas lieu au niveau du rein. Les auteurs ont donc conclu que le mécanisme d'interaction est attribuable à une induction de la P-gp entérocytaire par la rifampicine qui limite l'absorption de la digoxine [29].

- Interaction substrat/inhibiteur :

L'inhibiteur bloque le processus d'expulsion, ainsi le substrat diffuse passivement à travers la membrane des entérocytes et peut atteindre la circulation sanguine sans être réexcrété. Cette association pourrait être envisagée afin d'améliorer l'absorption de substrat à faible biodisponibilité orale. Cependant, en plus d'une augmentation de la concentration plasmatique, on note souvent une augmentation des effets indésirables.

Exemple : interaction Talinolol/Vérapamil :
Le talinolol est un béta-bloquant non commercialisé en France. Il est substrat de la P-gp et possède une faible biodisponibilité orale. Il est éliminé de l'organisme par excrétion rénale et intestinale avec un métabolisme minimal. Le vérapamil est un inhibiteur calcique à la fois substrat et inhibiteur de la P-gp.

L'effet inhibiteur du vérapamil sur la sécrétion intestinale de talinolol a été déterminé dans une étude par une technique de perfusion intestinale. Six volontaires sains ont reçu une dose de talinolol en intraveineuse avec une administration intra-luminale d'une solution contenant ou non du vérapamil (565 µM). Le taux de sécrétion intestinale en talinolol a diminué de 4 à 2 µg/min/30 cm d'intestin avec le vérapamil. Ces résultats suggèrent clairement que l'augmentation de l'absorption du talinolol lors de cette interaction est attribuable à l'inhibition de la P-gp intestinale [51].

En conclusion, la modulation de la P-gp intestinale se traduit par une modification de la quantité de substrat absorbé. Les interactions médicamenteuses agissant à ce niveau font varier la biodisponibilité orale du substrat.

II.4.2 Au niveau de la distribution : organes cibles

La P-gp protège les organes cibles de notre organisme. Elle limite le passage de ses substrats de la circulation sanguine vers les tissus. Les interactions à ce niveau peuvent donc moduler la distribution des substrats.

- Interaction substrat/inducteur :

L'inducteur augmente l'expression de la P-gp au niveau des barrières entre le sang et les tissus. Ainsi, la protéine assure sa fonction de protection en limitant le passage des médicaments. La concentration intra-tissulaire en substrat diminue tandis que la concentration plasmatique augmente. En conséquence, les effets thérapeutiques sont moindres au niveau des sites d'action.
Au niveau du cerveau, les inducteurs changent très peu le niveau d'expression de la P-gp. Ce manque d'induction peut être dû au niveau basal de P-gp déjà très élevé dans les capillaires cérébraux. Comme les inducteurs sont souvent substrats de la P-gp, ils sont rapidement expulser et n'ont donc pas l'opportunité d'induire le gène [51].

- Interaction substrat/inhibiteur :

L'inhibiteur limite la capacité de protection des tissus par la P-gp. La distribution du substrat dans les organes cibles augmente. Il en résulte une accumulation du médicament aussi bien dans des tissus à traiter que dans les tissus sains. Les concentrations tissulaires élevées améliorent les effets thérapeutiques mais majorent les effets indésirables et la toxicité.

Exemple : interaction Lopéramide/Quinidine :
Le lopéramide est un anti-diarrhéique réduisant la motilité gastrique par action sur les récepteurs opiacés du tube digestif. Il est substrat de la P-gp. Aux doses usuelles, il ne passe pas la BHE et ne produit aucun effet sur le SNC. Une étude a évalué les conséquences d'une interaction entre le lopéramide et un inhibiteur de la P-gp, la quinidine.
Huit volontaires sains ont reçu une dose de 600 mg de quinidine ou un placebo. Une heure après, une seule dose de 16 mg de lopéramide leur est administrée. Pour les personnes ayant pris la quinidine, on note une augmentation significative de la concentration plasmatique du lopéramide et de son principal métabolite (augmentation de l'ASC). L'inhibition de la P-gp intestinale a majoré l'absorption de lopéramide. De plus, on note une dépression respiratoire correspondant aux effets centraux du lopéramide. L'inhibition de la P-gp cérébrale a augmenté l'entrée du lopéramide dans le cerveau. La dépression respiratoire débute avant même que la concentration plasmatique en

lopéramide n'augmente, elle dépend donc bien du passage facilité vers le cerveau. Cette étude montre donc qu'il est possible d'augmenter la pénétration d'un substrat vers le cerveau, majorant ainsi ses effets centraux qui dans ce cas sont indésirables [75].

Le cerveau et le placenta sont les plus sensibles à l'inhibition de la P-gp. La concentration intra-tissulaire en substrat peut subir de grande variation lors d'interaction. C'est pourquoi les inhibiteurs doivent être utilisés avec beaucoup de précautions pour éviter une neurotoxicité (nausée, vomissement, désorientation, confusion...) ainsi qu'un risque tératogène potentiel.
L'utilisation d'inhibiteur peut également potentialiser la toxicité hématologique (myélo-suppression) en particulier lors de chimiothérapie anticancéreuse.

Pour conclure, les interactions impliquant la P-gp peuvent avoir des conséquences importantes au niveau de la distribution des substrats et entraîner des effets toxiques dans les tissus sains.

II.4.3 Au niveau du métabolisme : foie et intestin

Le métabolisme des médicaments a lieu essentiellement au niveau du foie et des intestins par l'intermédiaire des enzymes à cytochrome P450. Comme nous l'avons vu précédemment, les distributions tissulaires du CYP3A4 et de la P-gp sont similaires dans ces deux organes. Plusieurs substrats de la P-gp sont métabolisés par le CYP3A4. De plus, de nombreux inhibiteurs et inducteurs de la P-gp affectent également l'activité catalytique de ce cytochrome. Cependant, cette corrélation n'est pas absolue puisque plusieurs substrats du CYP3A4 sont indépendants du transport par la P-gp.

La P-gp et le CYP3A4 travaillent de pair dans ces tissus afin de prévenir l'accumulation de leurs substrats dans l'organisme. Au niveau intestinal, les substrats diffusent passivement à travers la membrane des entérocytes et sont expulsés activement par la P-gp. Par répétition de ces transferts, l'exposition aux CYP3A4 augmente. De plus, les métabolites obtenus sont souvent de très bons substrats de la P-gp et sont rapidement expulsés. Beaucoup d'interactions font intervenir les deux mécanismes : le métabolisme et le transport des médicaments.

- Interaction substrat/inducteur :

L'induction des deux systèmes conduit à une diminution de la concentration plasmatique du substrat par augmentation du métabolisme et de l'excrétion biliaire et intestinale. Pour les deux mécanismes, l'induction est maximale après environ une semaine de traitement.

Exemple : interaction Ciclosporine/Rifampicine :
La ciclosporine est un substrat de la P-gp (molécule cyclique et lipophile). Sa biodisponibilité orale est faible. Elle est métabolisée par le CYP3A4 au niveau intestinal et hépatique. La rifampicine induit à la fois le CYP3A4 et la P-gp.
La pharmacocinétique de la ciclosporine a été étudiée chez six volontaires sains. Ils ont reçu une administration de ciclosporine par voie orale (10mg/kg) et par voie intraveineuse (3mg/kg), avec ou sans prétraitement par rifampicine (600 mg/jour pendant 11 jours). La clairance totale de la ciclosporine a seulement augmenté de 5 ml/min/kg à 7 ml/min/kg avec la rifampicine. Par contre, la biodisponibilité orale de la ciclosporine a diminué de 27 à 10% en présence de rifampicine [51].
Cette diminution ne peut s'expliquer par une simple augmentation du métabolisme hépatique. Malgré la quantité inférieure en CYP3A4 au niveau intestinal par rapport au foie, le métabolisme intestinal joue un rôle important dans la biodisponibilité de la ciclosporine. En effet, la P-gp augmente l'exposition des médicaments aux enzymes intestinales.
L'interaction s'explique donc par une induction simultanée du métabolisme intestinal et hépatique et du transport entérocytaire par la P-gp.

- Interaction substrat/inhibiteur :

L'inhibition des deux systèmes permet une accumulation du substrat par augmentation de sa biodisponibilité et diminution de sa dégradation.

Exemple : interaction Tacrolimus/Kétoconazole :
Le kétoconazole est un antifongique de la famille des azolés. Il inhibe à la fois le CYP3A4 et la P-gp. Le tacrolimus est un immunosuppresseur apparenté aux macrolides. Il est métabolisé par le CYP3A4. Avec ses métabolites, il est expulsé hors des cellules par la P-gp.

Lors de l'utilisation concomitante du tacrolimus et de kétoconazole (200 mg/jour), un très faible effet a été trouvé sur la clairance et le métabolisme hépatique du tacrolimus. Par contre, le kétoconazole a augmenté de manière significative la biodisponibilité du tacrolimus, de 14 à 30%. Ces résultats montrent l'importance de l'inhibition de la P-gp et du métabolisme intestinal par le kétoconazole [31].
Dans ce type d'interaction, il est très difficile de déterminer la contribution relative de l'inhibition du CYP3A4 et de la P-gp. Seules les interactions faisant intervenir des substrats de la P-gp non métabolisés et excrétés sous forme inchangée pourront être attribuées exclusivement à une modulation du transporteur.

II.4.4 Au niveau de l'excrétion : reins et foie

La P-gp est présente dans les deux principaux organes excréteurs de l'organisme : les reins et le foie. Elle participe à l'élimination de ses substrats dans la bile et l'urine.

Au niveau du rein, il est nécessaire de considérer la possibilité d'interactions médicamenteuses pour les médicaments principalement sécrétés dans les urines (avec une clairance rénale importante). Les patients ayant une excrétion rénale diminuée (personnes âgées, problème rénale...) seront d'autant plus sensibles à ce type d'interaction.

Au niveau du foie, les médicaments sont le plus souvent métabolisés, conjugués et excrétés dans la bile afin d'être éliminés dans les selles. Certaines molécules sont excrétées sans biotransformation. Elles sont donc plus touchées par les interactions modulant la P-gp hépatique et la clairance biliaire.

- Interaction substrat/inducteur : (rare)

Au niveau rénal, l'activation de la P-gp augmente la sécrétion tubulaire et la clairance du substrat. Cette élimination diminue sa concentration plasmatique.
Au niveau hépatique, la clairance biliaire augmente surtout pour les substrats non métabolisés.

- Interaction substrat/inhibiteur : (plus fréquente)

Par inhibition de la P-gp, l'excrétion rénale ou biliaire du substrat est limitée. Sa concentration plasmatique augmente ainsi que son volume de distribution. La possibilité d'apparition d'effets indésirables est la plus fréquente pour les interactions touchant l'excrétion urinaire.

Exemple : interaction Digoxine/Vérapamil :
La digoxine est un substrat de la P-gp. Son absorption orale est d'environ 75%. Elle n'est pratiquement pas métabolisée par les enzymes à cytochrome et possède une marge thérapeutique étroite. Son élimination est principalement rénale par filtration glomérulaire et sécrétion tubulaire.

Le vérapamil est à la fois substrat et inhibiteur de la P-gp. Des doses journalières de 160 mg et de 240 mg de vérapamil peuvent augmenter respectivement la concentration plasmatique de digoxine de 40% et de 60-80%. Une autre étude a évalué cette interaction sur 49 patients. Sept d'entre eux ont présenté des signes d'intoxication à la digoxine. Pour les autres, on a seulement noté une augmentation de la concentration plasmatique en digoxine avec un maximum après 5 à 7 jours. Une diminution significative de la clairance rénale en digoxine a été enregistrée tandis que la clairance à la créatinine est restée inchangée.

Cette interaction est due à une inhibition non-compétitive de la P-gp rénale par le vérapamil. Elle diminue l'élimination par sécrétion tubulaire de la digoxine, et en conséquence augmente sa concentration plasmatique. Bien que la pharmacocinétique de la digoxine soit perturbée, les cas d'intoxication restent anecdotiques. La précaution est tout de même recommandée [93].

La dernière étape de détoxication des médicaments peut donc être touchée par les interactions impliquant la P-gp, plus particulièrement pour les médicaments excrétés sous forme inchangée.

III. MEDICAMENTS IMPLIQUES

III.1 Identification et prévision : cas potentiels

Tableau n° 2 : Identification des substrats, inhibiteurs et inducteurs de la P-gp

Médicaments	Substrats	Inhibiteurs	Inducteurs	Non-substrats
CARDIOLOGIE				
Insuffisance cardiaque				
Digoxine	Y			
Anti-arythmiques				
Amiodarone		Y		
Propafénone		Y		
Quinidine	Y	Y		
Antihypertenseurs				
Béta-bloquants				
Aténolol				Y
Carvédilol		Y		
Céliprolol	Y			
Labétalol	Y			
Métoprolol				Y
Oxprénolol				Y
Propranolol	Y			
Talinolol	Y			
Inhibiteurs calciques				
Diltiazem	Y			
Félodipine		Y		
Nicardipine		Y		
Nifédidine		Y		
Nitrendipine		Y		
Vérapamil	Y	Y		
Divers				
Losartan	Y			
Réserpine		Y		
Spironolactone		Y		
Antiagrégants				
Dipyridamole		Y		
Hypolipémiants				
Atorvastatine	Y	Y		
Fluvastatine	Y			
Pravastatine	Y	Y		
Simvastatine	Y	Y		

INFECTIOLOGIE				
Antibiotiques				
Macrolides				
Azithromycine	Y			
Clarithromycine		Y		
Erythromycine	Y	Y		
Roxithromycine	Y			
Télithromycine				Y
Fluoroquinolones				
Ciprofloxacine				Y
Lévofloxacine	Y			
Ofloxacine				Y
Péfloxacine				Y
Sparfloxacine	Y			
Divers				
Rifampicine	Y		Y	
Tétracycline				Y
Antiparasitaires				
Antifongiques azolés				
Fluconazole				Y
Itraconazole	Y	Y		
Kétoconazole		Y		
Divers				
Ivermectine	Y			
Méfloquine	Y	Y		
Antiviraux				
Amprénavir	Y		Y	
Indinavir	Y	Y	Y	
Lopinavir	Y	Y	Y	
Nelfinavir	Y	Y	Y	
Ritonavir	Y	Y	Y	
Saquinavir	Y	Y	Y	

IMMUNOLOGIE				
Immunosupresseurs				
Ciclosporine	Y	Y		
Sirolimus	Y	Y		
Tacrolimus	Y	Y		
Corticoïdes				
Aldostérone	Y			
Cortisol	Y			
Dexaméthasone	Y		Y	
Méthylprednisolone	Y			
Prednisolone	Y			

CANCEROLOGIE				
Actinomycine D	Y			
Daunorubicine	Y			
Docétaxel	Y			
Doxorubicine	Y			
Etoposide	Y			
Imatinib	Y			
Irinotécan	Y			
Mitomycine C	Y			
Mitoxantrone	Y			
Paclitaxel	Y			
Ténoposide	Y			
Topotécan	Y			
Vinblastine	Y			
Vincristine	Y			
Vinorelbine	Y			

NEURO-PSYCHIATRIE				
Antidépresseurs				
Tricycliques				
Amitriptyline	Y			
Imipramine				Y
ISRSs				
Citalopram				Y
Fluoxétine		Y		
Fluvoxamine				Y
Paroxétine		Y		
Sertraline		Y		
Venlafaxine				Y
Neuroleptiques				
Chlorpromazine		Y		
Flupentixol		Y		
Halopéridol				Y
Phénothiazine			Y	
Fluphénazine		Y		
Antiépileptiques				
Carbamazépine				Y
Felbamate	Y			
Lamotrigine	Y			
Phénobarbital	Y			
Phénytoïne	Y			
Benzodiazépines				Y

OPIACES				
Alfentanil		Y		
Fentanyl		Y		
Lopéramide	Y			
Méthadone		Y		
Morphine	Y		Y	
Pentazocine		Y		
Sufentanil		Y		

HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE				
Antiémétiques				
Dompéridone	Y			
Ondansétron	Y			
Antiulcéreux				
Antihistaminiques H2				
Cimétidine	Y			
Ranitidine	Y			
IPPs				
Lansoprazole	Y	Y		
Oméprazole	Y	Y		
Pantoprazole	Y	Y		

PLANTES/ALIMENTATION				
Ail			Y	
Jus de pamplemousse		Y		
Millepertuis			Y	

DIVERS				
Antihistaminiques H1				
Cétirizine	Y			
Diphenydramine				Y
Ebastine	Y			
Fexofénadine	Y			
Terfénadine	Y			
Excipients				
Cremophor EL		Y		
Polysorbate 80		Y		
Divers				
Acide rétinoïque			Y	
Bromocriptine		Y		
Colchicine	Y			
Progestérone		Y		
Vécuronium	Y			

(Médicaments non-substrats : [56] et [19].)

Tous les substrats de la P-gp sont susceptibles d'interagir avec les inhibiteurs et/ou les inducteurs. Cependant, les interactions ne sont pas toutes significatives cliniquement et ne sont donc pas toutes répertoriées dans les banques de données.

Lors de l'apparition d'effets indésirables médicamenteux pendant un traitement, on recherche les interactions pouvant être en cause. Un tableau de ce type permet un repérage rapide des médicaments pouvant interagir par l'intermédiaire de la P-gp. D'autres investigations seront ensuite nécessaires pour confirmer si les effets indésirables proviennent bien de cette interaction.

A noter qu'en 2003, Didziapetris *et al* ont déjà effectué un gigantesque travail pour répertorier les médicaments et les substances prises en charge ou modifiant l'activité de la P-gp [19]. Ils en ont publié une partie dans *Journal of Drug Targeting* mais la liste exhaustive ne peut être obtenue que contre espèce sonnante et trébuchante !
Ce tableau, même s'il n'est pas exhaustif, est donc un outil de travail gratuit pour faciliter un premier repérage des interactions impliquant la P-gp.

III.2 Exemples de cas avérés

Pour évaluer les effets des médicaments sur la P-gp, on a souvent testé leur association avec la digoxine, substrat le plus connu du transporteur. C'est pourquoi les interactions entre les inhibiteurs et/ou les inducteurs de la P-gp et la digoxine sont les plus étudiées et reconnues. De nombreuses autres interactions impliquent la P-gp mais leurs conséquences sont parfois moins significatives.

III.2.1 Interactions avec la digoxine

La digoxine est un substrat peu métabolisé de la P-gp. Elle possède une forte toxicité. Elle est utilisée à des doses très faibles et présente une marge thérapeutique étroite : les doses thérapeutiques sont très proches des doses toxiques. Les interactions médicamenteuses avec celle-ci ont des conséquences d'autant plus graves et sont très souvent significatives cliniquement.

III.2.1.1 Interactions avec les inducteurs de la P-gp

- Digoxine/Rifampicine :

A l'initiation d'un traitement par rifampicine chez deux patientes dialysées, les doses de digoxine nécessaires pour maintenir la concentration plasmatique dans la fourchette thérapeutique ont considérablement augmenté. A l'arrêt de la rifampicine, les doses de digoxine sont retombées aux valeurs préalables [27]. Greiner *et al* ont démontré l'implication de la P-gp intestinale dans cette interaction. L'induction de la P-gp par la rifampicine se caractérise par une diminution d'environ 50% des concentrations en digoxine qui devient alors inefficace [29].

- Digoxine/Millepertuis :

Un homme de 80 ans, traité depuis longtemps par digoxine, a commencé à consommer du thé au millepertuis (2 ml/jour) pour des épisodes dépressifs fréquents. Après l'arrêt des prises de thé, le patient a développé une intoxication à la digoxine. L'électrocardiogramme (ECG) a révélé une bradycardie et un bigeminisme [1].
En 2004, une étude menée par Mueller *et al* a montré que cette interaction varie selon le type de préparation à base de millepertuis. Plus la préparation est concentrée en hyperforine (composant inducteur de la P-gp), plus l'interaction est importante [62].

III.2.1.2 Interactions avec les inhibiteurs de la P-gp

De nombreuses études ont étudié les interactions de la digoxine avec les inhibiteurs de la P-gp. L'une d'entre elles a classé les inhibiteurs en deux classes [25] :

- Classe I : Effets sur la cinétique de la digoxine bien documentés : amiodarone, atorvastatine, ciclosporine, dipyridamole, quinidine, spironolactone, vérapamil.
- Classe II : Inhibiteurs *in vitro* de la P-gp et effets potentiels sur la digoxine *in vivo* : bromocriptine, flupentixol, lopéramide, paroxétine, sertraline, terfénadine, lansoprazole, oméprazole, pantoprazole, simvastatine.

- Digoxine/Vérapamil :

Johannessen *et al* ont rapporté en 1985 une intoxication à la digoxine induite par le vérapamil chez un patient insuffisant rénal [37]. Dans une autre étude, 7 patients sur 49 ont présenté des signes d'intoxication à la digoxine après une co-administration de vérapamil. Le vérapamil diminue l'élimination rénale de la digoxine par inhibition de la P-gp [93].

- Digoxine/Quinidine :

Chez un homme de 90 ans traité au long court par de la digoxine, une toxicité est apparue à l'administration de quinidine. L'ECG a révélé une tachycardie supra ventriculaire bidirectionnelle caractéristique des intoxications aux digitaliques. Les signes ont disparu à l'arrêt de la digoxine [57].

Cette interaction est bien documentée dans la littérature. Le mécanisme a été étudié par Su et Huang en 1996. La quinidine réduit la sécrétion rénale de digoxine et augmente son absorption intestinale par inhibition de la P-gp [83].

- Digoxine/Amiodarone :

Cette interaction est bien connue. Elle peut entraîner une bradycardie excessive et des troubles de la conduction par additions des effets pharmacodynamiques des deux médicaments. Des études ont montré que l'amiodarone augmente la concentration de la digoxine par diminution de son élimination rénale et extra-rénale [74].

- Digoxine/Carvédilol :

La digoxine est souvent administrée avec le carvédilol chez les enfants atteints d'un dysfonctionnement ventriculaire sévère. Chez huit enfants (âgés de 2 semaines à 8 ans), la clairance de la digoxine a chuté de moitié avec le carvédilol et deux ont présenté des signes d'intoxication aux digitaliques [71]. Le carvédilol augmente la concentration plasmatique de la digoxine par inhibition de la P-gp.

- Digoxine/Clarithromycine :

Un homme âgé de 78 ans atteint d'une cardiomyopathie ischémique et d'une insuffisance rénale chronique a été hospitalisé après quatre jours de traitement par clarithromycine pour un épisode de bronchite. Il présentait une asthénie et des symptômes gastro-intestinaux. La concentration plasmatique de digoxine avait atteint un niveau toxique. Le patient a récupéré à l'arrêt des deux médicaments [49].
La clarithromycine diminue la sécrétion rénale de la digoxine par inhibition de la P-gp, ce qui contribue à augmenter la concentration du digitalique [96].

- Digoxine/Itraconazole :

Un cas d'intoxication à la digoxine a été rapporté chez une femme de 71 ans. Elle était traitée au long court par de la digoxine pour une anomalie cardiaque et a pris simultanément de l'itraconazole pour une infection à *Candida albicans* [59]. Les nausées et l'anorexie sont les premiers signes de l'intoxication aux digitaliques, ils peuvent être pris pour des effets indésirables de l'itraconazole et retardent ainsi le diagnostic. L'itraconazole diminue la clairance rénale de la digoxine par inhibition de la P-gp.

- Digoxine/Ciclosporine :

Deux patients en attente d'une transplantation cardiaque ont développé une toxicité à la digoxine à l'initiation de traitement immunosuppresseur par ciclosporine. L'élévation de la concentration plasmatique de digoxine a été associée à des symptômes gastro-intestinaux et à une arythmie [21]. On sait depuis que la ciclosporine inhibe la P-gp responsable de la cinétique de la digoxine dans l'organisme.

- Digoxine/Atorvastatine :

Une étude menée par Boyd en 2000 a montré que l'atorvastatine (à forte dose) peut augmenter l'ASC de la digoxine par augmentation de l'absorption intestinale (inhibition de la P-gp) [10].

- Digoxine/Ritonavir :

Une étude menée par Ding en 2004 a montré les modifications cinétiques provoquées par le ritonavir sur la digoxine. Le ritonavir inhibe la P-gp et diminue l'élimination rénale de la digoxine [20].

III.2.2 Interactions augmentant la distribution dans le cerveau

- Dompéridone/Ciclosprorine :

La dompéridone est un antiémétique apparenté aux neuroleptiques. Elle agit au niveau périphérique par antagonisme des récepteurs dopaminergiques. Sa distribution dans le cerveau est limitée par la P-gp. La ciclosporine inhibe le transporteur et augmente la pénétration de la dompéridone à travers la BHE. Cette interaction augmente le risque d'effets centraux comme des symptômes pseudo-parkinsonniens extrapyramidaux [90].

- Ivermectine/Vérapamil :

L'ivermectine est un antiparasitaire très utilisé en Afrique contre l'onchocercose et les filaires. La P-gp limite sa biodisponibilité. Son association au vérapamil augmente son efficacité mais majore sa neurotoxicité par augmentation du passage dans le cerveau [61].

- Lopéramide/Quinidine :

Le lopéramide est un anti-diarrhéique opiacé ne présentant pas d'effets sur le système nerveux central aux doses usuelles. Il est substrat de la P-gp qui limite son entrée dans le cerveau. Son association à la quinidine, inhibiteur de la P-gp, augmente sa concentration plasmatique et provoque une dépression respiratoire signe d'un passage dans le cerveau [75].

- Saquinavir et Ritonavir/Kétoconazole :

L'effet du kétoconazole sur la pénétration dans le cerveau du saquinavir et du ritonavir a été étudié chez des patients VIH-positifs. Lors de l'association, la concentration des deux antiviraux est très augmentée dans le LCR.
Par contre, le kétoconazole a peu d'effet sur leur concentration plasmatique. Ces résultats montrent que le kétoconazole augmente la pénétration à travers la BHE des antiviraux chez les patients VIH-positifs par inhibition de la P-gp [44].

III.2.3 Interactions diminuant la résistance aux anticancéreux

- Etoposide/Ciclosporine :

De nombreux anticancéreux deviennent à long terme inefficaces. Les tumeurs surexpriment la P-gp et possède ainsi une résistance croisée aux antinéoplasiques. Des patients ont été traités par de l'étoposide jusqu'à apparition d'une résistance.
Ensuite, ils ont reçu une association d'étoposide et de ciclosporine. La ciclosporine diminue la résistance à l'étoposide et améliore sa biodisponibilité par inhibition de la P-gp et du CYP3A4 [108]. Cependant, la toxicité de l'étoposide sur la moelle osseuse est également majorée et cette association nécessite une diminution des doses d'étoposide.

- Doxorubicine/Vérapamil :

Une étude menée par Tidefelt *et al* a montré que le vérapamil augmente la concentration intracellulaire de doxorubicine chez des patients atteints de lymphome [88]. Cette interaction résulte de l'inhibition de la P-gp par le vérapamil, qui augmente la distribution de la doxorubicine.

- Doxorubicine/Ciclosporine :

Barlett *et al* ont étudié les effets de la ciclosporine sur la pharmacocinétique et la toxicité de la doxorubicine. Des patients cancéreux ne répondant plus au traitement par doxorubicine ont reçu l'association des deux médicaments. La ciclosporine a augmenté la

biodisponibilité de la doxorubicine et a permis une réduction des doses pour une efficacité équivalente. Les nausées et vomissements ont été majorés, reflet d'un passage dans le cerveau plus élevé de la doxorubicine par inhibition de la P-gp [7].

Ces deux inhibiteurs de la P-gp interagissent également avec les autres anticancéreux substrats de la P-gp et améliorent leur efficacité. Cependant, le rapport bénéfice/risque reste souvent limité par la majoration de la toxicité lors de ces interactions.

III.2.4 Interactions avec les plantes

- Ciclosporine/Millepertuis :

Une femme âgée de 29 ans était traitée par de la ciclosporine, un immunosuppresseur, suite à une greffe de rein et de pancréas. Après avoir pris du millepertuis en automédication pendant huit semaines, les concentrations en ciclosporine sont devenues inefficaces et un rejet de greffe est apparu. Quatre semaines après l'arrêt du millepertuis, la concentration en ciclosporine est redevenue normale mais la patiente a développé un rejet chronique de la greffe.
Le millepertuis est un inducteur de la P-gp et du CYP3A4 intervenant tous les deux dans la biodisponibilité de la ciclosporine. Comme c'est un médicament à marge thérapeutique étroite, ce genre d'interaction entraîne des conséquences graves [6].

Le millepertuis diminue également l'ASC de nombreux médicaments comme l'amitriptyline, l'indinavir, la digoxine, la ciclosporine, la simvastatine, la fexofenadine et la méthadone tous substrats de la P-gp et parfois du CYP3A4 [111].

- Interactions avec le jus de pamplemousse :

Le jus de pamplemousse est un inhibiteur de la P-gp et du CYP3A4. Il interagit de manière significative avec de nombreux médicaments en augmentant leur biodisponibilité : le diltiazem, le vérapamil, la ciclosporine, le talinolol, le céliprolol, la fexofénadine, la terfénadine, le saquinavir. Tous ces médicaments sont substrats de la P-gp et pour certains du CYP3A4. Ces interactions sont donc probablement causées par l'inhibition simultanée du CYP3A4 et de la P-gp [111].

Cependant, la biodisponibilité de certains substrats de la P-gp n'est pas modifiée *in vivo* de façon significative par le jus de pamplemousse (digoxine, quinidine, indinavir).

- Interactions avec l'ail :

L'administration de supplément à l'ail pendant 3 semaines chez des volontaires sains a diminué la biodisponibilité du saquinavir. Cette interaction peut être causée par l'induction du CYP3A4 et de la P-gp au niveau de la muqueuse digestive [111].

III.3 Propositions au livret d'interactions du *Vidal*

Parmi les nombreuses sources de données disponibles, le livret « interactions médicamenteuses » du dictionnaire *Vidal* est à privilégier. En effet, les interactions médicamenteuses retenues dans ce livret sont sélectionnées sur la base de leur signification clinique (et non théorique) et sont approuvées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Le livret comprend déjà un certain nombre d'interactions faisant intervenir la P-gp. Cependant, le mécanisme reste souvent vague ou parfois inexistant. Il est donc nécessaire de donner des explications précises afin de mieux comprendre et retenir ces interactions.

III.3.1 Interactions n'impliquant que la P-gp

- Interactions avec la digoxine :

Certaines interactions faisant intervenir la P-gp sont déjà répertoriées dans le *Vidal*. L'amiodarone, la clarithromycine, l'érythromycine, la quinidine, le vérapamil, et l'itraconazole sont à l'origine d'interactions nécessitant des précautions d'emploi. Ces médicaments provoquent une augmentation de la digoxinémie par diminution de son élimination rénale et extrarénale et/ou par augmentation de son absorption [2]. Il faudrait rajouter la participation de la P-gp dans ce mécanisme.
Dans le paragraphe pharmacocinétique, il faudrait mentionner que la digoxine est « substrat de la P-gp » et que les autres sont « inhibiteurs de la P-gp ».

- Interactions avec la fexofénadine :

Seule l'interaction avec le kétoconazole et l'érythromycine est mentionnée dans le *Vidal*. C'est une association à prendre en compte : « il n'a pas été retrouvé d'interactions cliniquement significatives (c'est-à-dire avec retentissement sur l'intervalle QT) pour les associations de la fexofénadine avec l'érythromycine ou le kétoconazole. Les variations observées sont uniquement de nature pharmacocinétique, avec augmentation de la biodisponibilité de la fexofénadine » [2]. Il faudrait préciser que cette augmentation de la biodisponibilité est due en partie à l'inhibition de la P-gp par ces deux médicaments.

III.3.2 Interactions impliquant la P-gp et les cytochromes

La plupart du temps, les interactions résultent de la modulation du métabolisme et du transport des médicaments. Les deux mécanismes sont complémentaires et il est difficile de savoir la part d'implication de chacun.
Pour ce genre d'interaction, le *Vidal* ne précise que l'implication du métabolisme. Le transport par la P-gp n'est pratiquement jamais mentionné.

- Interactions par induction de la P-gp et du CYP3A4 :

La rifampicine est un puissant inducteur des cytochromes P450 et de la P-gp. Pour les interactions avec des substrats de la P-gp métabolisés par ces enzymes, le mécanisme invoqué est une diminution de la concentration plasmatique du substrat par augmentation du métabolisme (induction enzymatique). Il faudrait rajouter à ce mécanisme une augmentation de l'élimination et/ou une diminution de l'absorption du substrat par induction de la P-gp.

- Interactions par inhibition de la P-gp et du CYP3A4 :

De la même façon, les interactions entre substrats et inhibiteurs du CYP3A4 et de la P-gp mentionnent dans leur mécanisme une augmentation de la concentration, de l'effet

thérapeutique et/ou des effets indésirables par inhibition du métabolisme. Le rôle de la P-gp devrait donc être mentionné.

Les interactions avec les antirétroviraux du VIH ont largement été étudiées. Le *Vidal* précise pour la première fois l'implication possible de la P-gp dans des interactions médicamenteuses. Il est mentionné que

- le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp
- le saquinavir est substrat de la P-gp
- le saquinavir peut modifier la pharmacocinétique d'autres substrats du CYP3A4 ou de la P-gp [2].

III.3.3 Interactions absentes du *Vidal*

Les interactions non retenues dans le livret du *Vidal* sont théoriques (modifications cinétiques du substrat) mais peu significatives au niveau des conséquences cliniques. Cependant, le gène MDR1 possède un polymorphisme génétique associé à des modifications d'expression de la P-gp. Ces variations contribuent à une variabilité cinétique interindividuelle. Une interaction non significative peut donc le devenir selon le génotype du gène MDR1. La prudence doit donc rester de mise car ces interactions pourront quand même toucher une partie de la population.

Même si elles sont très rares, il faut que ces interactions soient facilement identifiables. Pour comprendre leur mécanisme, il est nécessaire de préciser dans les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments s'ils sont substrats, inducteurs ou inhibiteurs de la P-gp. Pour chaque nouveau médicament, les laboratoires devraient fournir ce type d'information influençant le devenir du médicament dans l'organisme.

IV. GESTION DES INTERACTIONS A L'OFFICINE

A l'officine, l'ensemble les données théoriques sur la P-gp n'est pas un outil de tous les jours. Il faut seulement connaître les principaux points qui ont une pertinence clinique et pouvoir les identifier en cas de problème.

IV.1 Identification par classe thérapeutique

Pour pouvoir gérer une interaction médicamenteuse, il faut tout d'abord la repérer dans une ordonnance. Pour les interactions impliquant la P-gp, il faut identifier les classes médicamenteuses dans lesquelles il existe des substrats, inhibiteurs ou inducteurs de celle-ci [45].

Cependant, au sein d'une même classe thérapeutique, les médicaments n'ont pas les mêmes caractéristiques pharmacocinétiques et n'interagissent pas tous avec la P-gp. L'identification des interactions est d'autant plus compliquée car on ne peut pas généraliser à l'ensemble d'une classe thérapeutique.

IV.1.1 Cardiologie

IV.1.1.1 Insuffisance cardiaque

- Digoxine :

La digoxine est un digitalique cardiotonique utilisé dans l'insuffisance cardiaque. Elle est le substrat de la P-gp le plus étudié car elle est peu métabolisée. Il est important de repérer les interactions potentielles entre les modulateurs de la P-gp et la digoxine car comme c'est un médicament à marge thérapeutique étroite, les conséquences peuvent être graves.

IV.1.1.2 Les anti-arythmiques

- Amiodarone :

L'amiodarone est un anti-arythmique de classe III. Elle est métabolisée par le CYP3A4 et s'accumule fortement dans les tissus. C'est un puissant inhibiteur des CYP3A4, 1A2, 2C9 et 2D6 et de la P-gp.

- Propafénone :

La propafénone est un anti-arythmique de classe I métabolisée par le CYP2D6. Elle est capable d'inhiber la P-gp et d'augmenter la biodisponibilité de la digoxine [107].

- Quinidine :

La quinidine est un anti-arythmique de classe I. Elle est à la fois substrat et inhibiteur de la P-gp et du CYP3A4 [40]. Elle inhibe également le CYP2D6.

IV.1.1.3 Les antihypertenseurs

- Les béta-bloquants : Carvédilol, Céliprolol, Labétalol, Propranolol, Talinolol

Il existe de grandes différences dans la pharmacocinétique des béta-bloquants. Certains sont hydrosolubles et ne passent pas la BHE, tandis que d'autres sont plutôt lipophiles. Le talinolol est le substrat de la P-gp le plus étudié dans cette classe car il n'est pas métabolisé par les cytochromes. Il n'est cependant pas commercialisé en France. Le carvédilol est un béta-bloquant lipophile, métabolisé par le CYP2D6 et capable d'inhiber la P-gp [39]. Le propranolol est également lipophile, métabolisé par le 2D6 et transporté par la P-gp [109]. Une étude menée en 1993 a montré que le céliprolol, béta-bloquant hydrophile non métabolisé, était sécrété par de nombreux transporteurs incluant la P-gp [41]. Le labétalol serait également substrat de la P-gp par contre l'aténolol, le métoprolol et l'oxprénolol ne le sont pas [56].

- Les antagonistes calciques : Vérapamil, Diltiazem, certaines dihydropyridines

Le vérapamil a été le premier inhibiteur calcique reconnu pour être substrat et inhibiteur de la P-gp. Le diltiazem est seulement substrat. Dans les dihydropyridines, la nicardipine possède un puissant effet inhibiteur de la P-gp [42]. De plus, la nifédipine, la nitrendipine et la félodipine sont capables d'augmenter la concentration plasmatique de digoxine [48]. Les inhibiteurs calciques sont métabolisés par le CYP3A4 et sont de plus susceptibles de l'inhiber. La plupart des interactions font donc intervenir l'inhibition du métabolisme et du transport par la P-gp.

- Losartan :

Le Losartan est antihypertenseur de la famille des inhibiteurs de l'angiotensine II. Il est substrat de plusieurs transporteurs incluant la P-gp et est métabolisé par le CYP3A4 [81].

- Réserpine :

La réserpine est un antihypertenseur de moins en moins utilisé. Elle est l'un des rares médicaments à être capable d'inhiber la P-gp sans inhiber le CYP3A4 [99].

- Spironolactone :

La spironolactone est un diurétique épargneur potassique, antagoniste de l'aldostérone. Elle est capable de diminuer la biodisponibilité de la digoxine par inhibition de la P-gp [63].

IV.1.1.4 Les antiagrégants plaquettaires

- Dipyridamole :

Le dipyridamole est un antiagrégant plaquettaire. Il est capable d'inhiber la P-gp et d'augmenter la biodisponibilité de la digoxine [94].

IV.1.1.5 Les hypolipémiants

- Les inhibiteurs de HMG-CoA réductase : Atorvastatine, Fluvastatine, Pravastatine et Simvastatine

Il existe des différences pharmacocinétiques entre les statines. Les molécules lipophiles sont métabolisées par les cytochromes P450 au niveau du foie et de l'intestin. L'atorvastatine et la simvastatine sont métabolisées par le CYP3A4 tandis que la fluvastatine (beaucoup moins lipophile) est métabolisée par le CYP2C9. Les molécules hydrophiles (pravastatine et rosuvastatine) ne sont pas métabolisées.
Elles sont toutes excrétées au niveau du foie par des transporteurs incluant la P-gp [105]. Les molécules lipophiles diffusent passivement dans les hépatocytes puis sont excrétées par la P-gp dans la bile. Les molécules hydrophiles sont captées par les hépatocytes via un transporteur OATP2 (*organic anion transporting polypeptide*) et excrétées dans la bile par la P-gp et MRP2 (*multidrug resistance-associated protein*). [9].

L'atorvastatine et la simvastatine ont une forte affinité pour la P-gp. Elles peuvent également l'inhiber et augmenter la biodisponibilité de médicaments comme la digoxine [76]. Comme elles sont métabolisées par le CYP3A4, elles subissent des interactions avec les inhibiteurs des deux systèmes (Itraconazole, érythromycine, vérapamil, ritonavir, jus de pamplemousse...).
La pravastatine a une affinité plus faible pour la P-gp car elle est hydrophile, sa capacité d'inhibition est également très inférieure [98].

IV.1.2 Infectiologie

IV.1.2.1 Les antibiotiques

- Les macrolides : Azithromycine, Clarithromycine, Erythromycine, Roxithromycine

Les macrolides sont des antibiotiques très utilisés présentant beaucoup d'interactions médicamenteuses par inhibition du CYP3A4. Le risque d'interaction est le plus fréquent avec l'érythromycine, la clarithromycine, la josamycine et la roxithromycine. Il semble beaucoup plus faible pour l'azithromycine, la dirithromycine et la spiramycine.

L'érythromycine et la clarithromycine sont connues pour augmenter l'absorption de la digoxine par inhibition de la P-gp. La roxithromycine et l'azithromycine sont des substrats de la P-gp. Cependant, l'azithromycine est également transporté par le transporteur MRP2 ce qui complique l'interprétation des possibles interactions [84]. La télithromycine, apparentée aux macrolides, n'interagit pas avec la P-gp [65].

- Les fluoroquinolones : Lévofloxacine, Sparfloxacine

Les fluoroquinolones sont transportées par de nombreux transporteurs incluant les MRPs et la P-gp. La lévofloxacine [34] et la sparfloxacine (arrêt de la commercialisation) sont des substrats de la P-gp et peuvent inhiber le CYP1A2. Leur entrée dans le cerveau est ainsi limitée [17]. La ciprofloxacine, la péfloxacine et l'ofloxacine sont transportées par d'autres transporteurs.

- Rifampicine :

La rifampicine est principalement utilisée dans le traitement de la tuberculose et de certaines infections à bactéries Gram positif. Elle possède un puissant effet inducteur enzymatique sur les cytochromes 3A4, 1A2, 2C9, 2C19 et sur le transporteur MRP2.

Elle interagit avec la P-gp puisqu'elle est substrat et inducteur. Elle régule ainsi sa propre cinétique en limitant son absorption intestinale par induction de la P-gp. Elle diminue également les concentrations plasmatiques de nombreux médicaments par induction de leur métabolisme et de leur expulsion par la P-gp.

- Tétracycline : Pas substrat de la P-gp

En 1993, une étude a montré que la résistance à la tétracycline était due à son expulsion par la P-gp dans les cellules surexprimant le gène MDR1 [43]. La tétracycline est une molécule hydrophile et ne ressemble pas au substrat type de la P-gp. De plus, la résistance multiple aux médicaments implique d'autres transporteurs que la P-gp. La tétracycline est en fait substrat d'un transporteur d'anion appelé hOAT [4].

IV.1.2.2 Les antiparasitaires

- Les antifongiques azolés : Itraconazole et Kétoconazole

Les antifongiques azolés sont connus pour leur puissant effet inhibiteur du CYP3A4. Certains sont également susceptibles d'interagir avec la P-gp. Le kétoconazole et l'itraconazole sont inhibiteurs de la P-gp et peuvent donc entraîner des interactions médicamenteuses impliquant les deux mécanismes. L'itraconazole est également substrat de la P-gp. Par contre, le fluconazole n'est ni substrat, ni inhibiteur de la P-gp, c'est une molécule plutôt hydrophile.

La plupart des interactions connues avec les azolés (itraconazole et kétoconazole) fait intervenir des substrats de la P-gp. Son implication dans le mécanisme de ces interactions doit donc être pris en compte [100].

- Ivermectine :

L'ivermectine est un antihelminthique substrat de la P-gp. Elle peut provoquer une neurotoxicité si elle atteint le cerveau. La P-gp joue un rôle protecteur et limite le passage à travers la barrière hémato-encéphalique.

L'ivermectine est très utilisée en Afrique. Sur 20 millions de patients traités, aucun cas de neurotoxicité n'a été rapporté. L'expression de la P-gp est plus importante dans la population africaine (polymorphisme génétique) et peut ainsi expliquer ce manque de neurotoxicité [53].

- Méfloquine :

La méfloquine est un antipaludéen, substrat et inhibiteur de la P-gp. Son entrée dans le cerveau est limitée par la P-gp et peut entraîner une neurotoxicité. Elle est capable d'augmenter la biodisponibilité d'autres médicaments [73].

IV.1.2.3 Les antiviraux : anti-protéases du VIH

Tous les médicaments à activité anti-protéases du VIH (Amprénavir, Indinavir, Lopinavir [95], Nelfinavir, Ritonavir et Saquinavir) sont substrats de la P-gp et sont métabolisés par le CYP3A4. Leur biodisponibilité orale est diminuée ainsi que leur pénétration dans les organes cibles : cerveau, lymphocytes CD4+ [46]. Leur association à des inhibiteurs de la P-gp peut être recherchée afin d'augmenter leur distribution. Cependant, le risque d'effets indésirables dans les tissus sains est également majoré.

On sait également qu'ils sont inhibiteurs de la P-gp et des cytochromes, en particulier le CYP3A4 et parfois le 2D6. Ils peuvent donc jouer sur la pharmacocinétique d'autres médicaments. L'utilisation des antirétroviraux entraîne à long terme une surexpression de la P-gp et une inactivité du traitement. En effet, ils deviennent inducteurs de la P-gp et provoquent leur propre résistance [67].

IV.1.3 Immunologie

- Les immunosuppresseurs : Ciclosporine, Sirolimus et Tacrolimus

La ciclosporine, le sirolimus et le tacrolimus sont des immunosuppresseurs substrats à la fois du CYP3A4 et de la P-gp [54]. Ils subissent donc de nombreuses interactions impliquant ces deux mécanismes. La biodisponibilité orale de ces trois médicaments subit une grande variabilité interindividuelle du fait du polymorphisme des gènes codant pour la P-gp et le CYP3A4. Ils sont également inhibiteurs de la P-gp et peuvent diminuer la clairance rénale de la digoxine [31].

- Les corticoïdes : Aldostérone, Cortisol, Dexaméthasone, Méthylprednisolone et Prednisolone

La P-gp est impliquée dans l'excrétion des corticoïdes endogènes et exogènes. Cependant, il existe des différences d'affinité entre les corticoïdes. L'aldostérone est faiblement transportée par la P-gp. A l'inverse, le cortisol, la dexaméthasone, la méthylprédnisolone et la prédnisolone sont des substrats importants de la P-gp [91]. La dexaméthasone est en plus inducteur de la P-gp.

Le mécanisme moléculaire de l'induction de la P-gp et du CYP3A4 passe par l'activation du récepteur nucléaire SXR (*Steroid and Xenobiotic Receptor)*. Une étude a évalué le potentiel inducteur de différents stéroïdes sur ce récepteur. L'aldostérone, le cortisol, la cortisone, la corticostérone, la dexaméthasone, la dehydroepiandrostérone (DHEA), l'œstradiol, la progestérone et la dihydrotestosterone sont tous capables d'activer le récepteur SXR. Le potentiel activateur varie suivant les molécules [8].
Ces stéroïdes sont donc tous des activateurs potentiels du gène MDR1 mais leur effet sur l'expression de la P-gp reste pour la plupart à démontrer.

IV.1.4 Cancérologie

- Les anticancéreux :

Tableau n° 3 : Classement des anticancéreux substrats de la P-gp

Inhibiteurs des topoisomérases	Anthracyclines	Daunorubicine [79]
		Doxorubicine [79]
		Mitoxantrone [72]
	Epipodophyllotoxines	Etoposide [79]
		Ténoposide [72]
	Autres	Irinotécan [3]
		Topotécan [72]
Agents du fuseau	Alcaloïdes de la pervenche	Vinblastine [106]
		Vincristine [72]
		Vinorelbine [68]
	Taxanes	Docétaxel [106]
		Paclitaxel [82]
Divers	Antibiotiques cytostatiques	Actinomycine D [35]
		Mitomycine C [72]
	Inhibiteur de la tyrosine kinase	Imatinib [104]

La P-gp a été découverte en analysant la résistance croisée des tumeurs aux agents anticancéreux. Ils sont souvent métabolisés par le CYP3A4 et substrats de la P-gp. Ils sont expulsés hors des tumeurs par ce transporteur. Les cellules cancéreuses sont capables de surexprimer la P-gp afin de devenir résistantes aux divers traitements. L'utilisation d'inhibiteurs de la P-gp en association aux anticancéreux pourrait restaurer l'efficacité des traitements. Cependant, le manque de spécificité des inhibiteurs entraîne à l'heure actuelle trop d'effets indésirables dans les tissus sains [72]. De nouveaux inhibiteurs spécifiques des tumeurs sont donc à l'étude.

IV.1.5 Neuro-psychiatrie

IV.1.5.1 Les antidépresseurs

- Les antidépresseurs tricycliques : Amitriptyline

L'amitriptyline est un antidépresseur tricyclique substrat de la P-gp. Son entrée dans le cerveau est limitée par le transporteur [92]. Elle est métabolisée par de nombreux cytochromes et est capable d'inhiber le 2D6.
En revanche, l'imipramine n'est pas transportée par la P-gp [56]

- Les Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine (ISRS) : Fluoxétine, Paroxétine et Sertraline

D'après des études *in vitro*, la sertraline et la paroxétine auraient un potentiel inhibiteur de la P-gp comparable à celui de la quinidine. Cependant, les doses nécessaires *in vivo* pour inhiber la P-gp sont bien plus importantes que celles utilisées en pratique.

Les ISRSs sont substrats et inhibiteurs du CYP2D6 dont le gène possède un polymorphisme génétique. Chez les métaboliseurs lents, les concentrations en paroxétine peuvent être multipliées par 25. Chez ces patients, une modulation de la cinétique des substrats de la P-gp par la paroxétine ne peut être exclue [103].

Un seul cas dans la littérature rapporte une augmentation de la concentration plasmatique de digoxine par la fluoxétine [50].

Le citalopram la fluvoxamine et la venlafaxine ne semblent pas moduler la P-gp [56]. Seules la sertraline, la paroxétine et la fluoxétine sont inhibiteurs de la P-gp et doivent être suspectées en cas d'interactions avec des substrats.

IV.1.5.2 Les neuroleptiques

- Les phénothiazines :

Une étude a montré que les phénothiazines sont capables d'augmenter la sécrétion biliaire de la vincristine chez le rat par induction de la P-gp [101].

Les phénothiazines ont des structures chimiques diverses mais sont toutes des molécules cationiques hydrophobes. Les dernières phénothiazines, comme la chlorpromazine ou la fluphénazine [99], sont inhibitrices de la P-gp et peuvent inhiber la résistance multiple aux médicaments [32]. Ce sont également des substrats et inhibiteurs du CYP2D6.

Le flupentixol possède une structure voisine des phénothiazines et inhibe de la même façon la P-gp [26].

IV.1.5.3 Les antiépileptiques

- Les antiépileptiques : Felbamate, Lamotrigine, Phénobarbital et Phénytoïne

Certains patients épileptiques présentent une résistance aux différents traitements. Une augmentation de l'expression de plusieurs transporteurs de médicaments a été retrouvée dans le tissu cérébral de certains patients. La P-gp pourrait ainsi limiter l'entrée de certains anti-épileptiques dans le cerveau.

Le phénobarbital, le felbamate, la lamotrigine et la phénytoïne sont en effet des substrats de la P-gp [69] [70]. La phénytoïne et le phénobarbital sont également des inducteurs enzymatiques des CYP 1A2, 2B6 et 3A4.
La carbamazépine quant à elle n'est pas substrat de la P-gp [56].

IV.1.6 Les opiacés

- Lopéramide :

Le lopéramide est un anti-diarrhéique opiacé. Ses effets ont lieu uniquement au niveau intestinal et pas au niveau du système nerveux central. Cette sélectivité résulte du fait que le lopéramide ne pénètre pas dans le cerveau car il est substrat de la P-gp. Son association à des inhibiteurs de la P-gp entraîne des effets indésirables centraux des opiacés [75].

- Méthadone, Morphine et Pentazocine :

Les opiacés n'interagissent pas tous de la même façon avec la P-gp. La morphine (métabolisée par le CYP 2D6) est un substrat de la P-gp, mais sa pénétration dans le cerveau ne dépend pas que de ce transporteur. Elle est également capable d'induire la P-gp. La méthadone (métabolisée par le CYP3A4) et la pentazocine sont quant à elles capables d'inhiber la P-gp [11].

- Anesthésiques centraux : Alfentanil, Fentanyl et Sufentanil

Les analgésiques opiacés (alfentanil, fentanyl et sufentanil), métabolisés par le CYP3A4, ne sont pas substrats de la P-gp. Des études *in vitro* montrent qu'ils sont capables de l'inhiber. Cependant, les concentrations utilisées en thérapeutique sont très inférieures à celles nécessaires pour inhiber la P-gp. Des interactions avec ces analgésiques ont donc peu de risque de survenir [97].

IV.1.7 Hépato-gastro-entérologie

- Les antiémétiques : Dompéridone et Ondansétron

La dompéridone est un anti-nauséeux apparenté aux neuroleptiques, ne traversant pas la barrière hématoencéphalique. Son passage dans le cerveau est limité par la P-gp ce qui réduit les effets indésirables centraux [77]. L'utilisation concomitante d'inhibiteur de la P-gp peut augmenter la pénétration de la dompéridone dans le cerveau et majorer le risque d'effets extrapyramidaux [90].

L'ondansétron est un puissant antiémétique antagoniste des récepteurs à la sérotonine. Il est souvent utilisé en traitement adjuvant des chimiothérapies anticancéreuses. Son entrée dans le cerveau est à l'origine d'effets indésirables. Ce passage est cependant limité par la P-gp [77]. Il est également métabolisé par le CYP3A4.

- Les antihistaminiques H2 : Cimétidine et Ranitidine

Une étude *in vitro* a montré que la cimétidine et la ranitidine sont des substrats de la P-gp. Leur absorption digestive est limitée par ce transporteur [14]. De plus, la cimétidine est un puissant inhibiteur enzymatique des CYP 3A4, 1A2, 2C9, 2C19.

- Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : Lansoprazole, Oméprazole et Pantoprazole

Les inhibiteurs de la pompe à protons (oméprazole, lansoprazole et pantoprazole) sont les anti-sécréteurs gastriques les plus prescrits actuellement. Ils sont métabolisés par les CYP2C19 et 3A4. De plus, ils sont substrats et inhibiteurs de la P-gp, ce qui peut expliquer certaines interactions médicamenteuses observées in vivo [66]. L'oméprazole est également inhibiteur du CYP 3A4 et 2C19.

IV.1.8 Plantes et alimentation

- Ail :

L'ail (*Allium sativum*) est une plante médicinale utilisée pour ses propriétés hypolipémiantes et antioxydantes. La découverte d'une interaction avec le saquinavir a montré que l'ail est un inducteur de la P-gp et du CYP3A4 [111].

- Jus de pamplemousse :

Le jus de pamplemousse peut augmenter la biodisponibilité de nombreux médicaments. Il est composé de flavonoïdes, la naringénine et la quercétine, inhibiteurs du CYP3A4 et de furanocoumarines, la bergamottine, inhibiteurs de la P-gp et du CYP3A4 [111].

- Millepertuis :

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*) est une plante utilisée comme antidépresseur. Le principal composant actif est l'hyperforine. Des études *in vitro* et *in vivo* ont montré que cette hyperforine est un puissant inducteur du CYP3A4 et de la P-gp [111].

IV.1.9 Divers

- Les antihistaminiques H1 : Cétirizine, Ebastine, Fexofénadine et Terfénadine

La première génération d'antihistaminiques H1 était souvent associée à des effets indésirables centraux comme la sédation tandis que les nouveaux sont en général non sédatifs. Cette différence s'explique par le fait que l'entrée dans le cerveau des nouveaux antiallergiques est limitée par des transporteurs.

La fexofénadine (métabolite actif de la terfénadine), la terfénadine, l'ébastine [86] et la cétirizine [13] sont transportés par la P-gp [16]. La fexofenadine est également substrat d'autres transporteurs comme les OATPs.

- Les excipients : Cremophor EL et Polysorbate 80

Certains excipients sont capables d'inhiber la P-gp et peuvent ainsi augmenter l'absorption des médicaments substrats. Le Cremophor EL et le Polysorbate 80 peuvent modifier la cinétique de la digoxine. Cependant, les variations restent faibles car les excipients sont utilisés en très faible quantité dans les médicaments et leur action a lieu uniquement au niveau intestinal [15]. Cette action peut toutefois être recherchée lors de la formulation de médicaments afin d'augmenter leur biodisponibilité orale.

- Acide rétinoïque :

L'acide rétinoïque est un puissant inducteur de la P-gp. Il est capable d'induire une résistance multiple aux médicaments [23].

- Les dérivés de l'ergot de seigle : Bromocriptine

Les dérivés de l'ergot de seigle représentent une grande classe d'agonistes dopaminergiques. Ils sont tous inhibiteurs du CYP3A4.

Des différences dans la structure de ces molécules entraînent des modifications cinétiques. Les dihydro-ergot-peptides n'interagissent pas avec la P-gp. Pour les autres, le potentiel inhibiteur de la P-gp est directement lié à leur lipophilie [110].

En pratique, seule la bromocriptine a démontré un effet inhibiteur de la P-gp [64].

- Colchicine :

La colchicine est un anti-inflammatoire utilisé contre la goutte. Sa biodisponibilité peut changer d'une personne à l'autre. Cette variabilité interindividuelle s'explique en partie par son transport par la P-gp qui régule son absorption, sa distribution et son élimination.

Elle peut subir des interactions lorsqu'elle est associée à des modulateurs de la P-gp [12].

- Les hormones stéroïdiennes : Progestérone

La progestérone est une hormone stéroïdienne très lipophile. Elle n'est pas transportée par la P-gp mais elle est capable de l'inhiber [5].

- Vécuronium :

Le vécuronium est un curare utilisé en anesthésie comme relaxant musculaire. C'est une petite molécule cationique transportée par la P-gp [80].

IV.2 Conseils aux professionnels de santé

Les interactions médicamenteuses sont à l'origine d'effets indésirables. Plusieurs facteurs peuvent favoriser leur survenue. Le risque augmente avec l'âge du patient car la marge de sécurité est plus restreinte chez la personne âgée et ses mécanismes correcteurs sont plus facilement dépassés. Les altérations physiopathologiques (insuffisance rénale et/ou hépatique, déshydratation, dénutrition...) entraînent des modifications de l'accumulation des médicaments et majorent la survenue possible d'interactions. Le nombre de médicaments est un facteur favorisant indiscutable. Le sujet âgé et/ou poly-pathologique est donc le plus exposé aux interactions médicamenteuses.

IV.2.1 Comment prévenir les interactions médicamenteuses ?

Il est important de comprendre les mécanismes des interactions médicamenteuses pour mieux les mémoriser et apprécier leurs significations cliniques en distinguant les différents niveaux de gravité pour prendre les mesures préventives nécessaires.

- Actualisation des connaissances :

Lors de la découverte d'un nouveau mécanisme d'interaction comme celui faisant intervenir la P-gp, il est nécessaire d'actualiser les banques de données et d'informer les professionnels de santé afin de mettre à jour leurs connaissances. L'industrie pharmaceutique doit donner des informations complètes et objectives sur les nouveaux médicaments afin de pouvoir appréhender les risques potentiels d'interactions. Si un médicament est substrat, inhibiteur ou inducteur de la P-gp, cela devrait être signalé systématiquement dans le résumé des caractéristiques du produit.

- Qualité de la prescription :

Pour éviter la survenue d'interactions, le médecin doit tenir à jour un dossier médical complet du patient comprenant ses antécédents. Par exemple, un traitement ponctuel par antibiotique (clarithromycine ou rifampicine) peut interagir avec un traitement au long court (digoxine) et bouleverser son équilibre par modulation de la P-gp.

Il doit également connaître les prescriptions faites par d'autres médecins. Il doit limiter au maximum le nombre de médicaments par ordonnance.

Il faut tenir compte des caractéristiques cinétiques du produit en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite (digoxine). Un dosage plasmatique doit être effectué lors de l'ajout de médicaments pouvant moduler la P-gp.

Lorsqu'une interaction n'est pas évitable, il faut avertir le patient du risque éventuel et des premiers signes cliniques pour que celui-ci puisse avertir le médecin au plus vite en cas d'apparition d'effets indésirables.

Dans une même classe thérapeutique, il existe des variations cinétiques entre les médicaments. Le médecin doit choisir le médicament présentant le moins de risque d'interactions en particulier pour les patients polymédiqués. Les médicaments non métabolisés par les cytochromes et non-substrats de la P-gp doivent être préférés.

- Qualité de la délivrance des médicaments :

Le pharmacien doit expliquer l'ordonnance au patient en lui rappelant les posologies et la voie d'administration. Il ne doit pas favoriser l'automédication. Lorsqu'il propose des produits conseils, il doit s'assurer qu'ils n'interagissent pas avec les médicaments prescrits. Si le pharmacien détecte une interaction dans une ordonnance, il doit l'analyser puis la gérer en fonction du niveau de gravité. Cela peut varier de simples conseils aux patients à l'appel du médecin pour changer de médicament.

IV.2.2 Gestion des interactions *a posteriori*

- Notification des interactions :

Lors de l'apparition d'un effet indésirable médicamenteux inexpliqué, les interactions médicamenteuses possibles doivent être recherchées. Toute interaction ayant entraîné des effets graves ou inattendus doit être déclarée au centre régional de pharmacovigilance par le médecin ou le pharmacien.

Les interactions impliquant la P-gp sont parfois théoriques et peu significatives cliniquement. C'est pourquoi lorsqu'elles surviennent, elles doivent être déclarées afin de mieux les connaître et de pouvoir les appréhender.

IV.2.3 Cas particuliers

- Femmes enceintes :

La P-gp joue un rôle protecteur pour le fœtus chez la femme enceinte. Elle empêche le passage des médicaments substrats à travers la barrière materno-fœtale. L'utilisation des inhibiteurs de la P-gp est donc à éviter car ils peuvent augmenter le passage des autres médicaments chez le fœtus et provoquer un effet tératogène.

- Patients atteints de cancer :

Les patients traités par des chimiothérapies anticancéreuses peuvent présenter une résistance multiple à plusieurs antinéoplasiques. Les tumeurs sont capables de surexprimer la P-gp ainsi que d'autres transporteurs afin de se protéger des médicaments. Les anticancéreux substrats de la P-gp doivent être connus afin de pouvoir proposer une alternative thérapeutique en cas de résistance.
L'association d'inhibiteurs de la P-gp avec les anticancéreux est à l'étude et pourrait être une solution à cette résistance. Cependant, le manque de spécificité des inhibiteurs entraîne à l'heure actuelle trop d'effets indésirables dans les tissus sains.

- Patients épileptiques :

De nombreux patients présentent une épilepsie réfractaire à certains traitements. L'hypothèse d'une surexpression de la P-gp et d'autres transporteurs au niveau de la BHE a été proposée. En effet, certains anti-épileptiques sont substrats de la P-gp et deviendraient alors inefficaces par expulsion hors du cerveau. En alternative, les médicaments non transportés par la P-gp devraient alors être essayés.

IV.3 Conseils aux patients

- Connaissance de leur traitement :

Il est nécessaire que le patient connaisse parfaitement son traitement. Ainsi, il pourra informer le médecin et/ou le pharmacien de ses médicaments. Ceux-ci pourront en prendre compte afin de minimiser le risque d'interactions médicamenteuses.

- Limiter le nombre de médicaments :

Il faut conseiller aux patients de limiter l'automédication surtout chez les personnes à risque (personnes âgée, femme enceinte...). Les confusions sont fréquentes et en cas de doutes le patient doit demander conseils à son médecin ou à son pharmacien.

- Signalement des effets indésirables :

Le patient doit signaler rapidement toute anomalie apparaissant pendant un traitement. Des effets indésirables peuvent survenir entre autre lors d'interactions médicamenteuses. Le patient doit en informer son médecin ou son pharmacien afin qu'une possible interaction puisse être repérée et gérée.

- Interactions plantes/médicaments :

De plus en plus de patients ont recourt aux médecines naturelles et la phytothérapie. Il faut les prévenir que l'utilisation des plantes n'est pas sans danger et doit être surveillée. Certaines plantes et certains produits alimentaires peuvent en effet interagir avec les médicaments.

Le millepertuis, utilisé comme antidépresseur, est capable d'induire la P-gp (et le CYP3A4) et de diminuer l'efficacité d'autres médicaments. Les patients doivent donc penser à préciser à leur médecin et/ou leur pharmacien lorsqu'il s'automédique avec du millepertuis.

Une forte consommation de jus de pamplemousse peut inhiber la P-gp, tandis que l'ail peut l'activer. Ces interactions doivent être précisées aux patients s'ils sont traités par des substrats de la P-gp.

IV.4 Conclusion

La glycoprotéine-P est le transporteur de médicament le plus étudié à l'heure actuelle. Elle joue un rôle important dans l'absorption, la distribution et l'élimination de médicaments. Elle est à l'origine de nombreuses interactions médicamenteuses d'ordre pharmacocinétique.

Les substrats de la P-gp sont généralement de nature lipophile. Or, certaines interactions pharmacocinétiques avec des substrats hydrophiles semblaient avoir un mécanisme semblable à celui de la P-gp.

Un grand nombre de transporteurs différents a été découvert : MRPs (*multidrug resistance-associated proteins*), MCTs (*monocarboxylate transporters*), OATs (*organic anion transporters*), OCTs (*organic cation transporters*)... Chaque transporteur possède un type de substrat caractéristique (lipophile, hydrophile, anion, cation...). La localisation est variable suivant les transporteurs [89].

L'étude de tous ces transporteurs va permettre de comprendre et de prévoir d'autres interactions médicamenteuses pharmacocinétiques. En effet, comme pour la P-gp, il existe des substrats, des inducteurs et des inhibiteurs capables d'interagir entre eux.

MEMOIRE SOUTENU PAR : PRUNEL JULIE

TITRE : GLYCOPROTEINE-P ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES EN PRATIQUE COURANTE A L'OFFICINE

CONCLUSION

La glycoprotéine-P (P-gp), codée par le gène MDR1, est un transporteur transmembranaire de médicaments. Elle expulse les xénobiotiques hors des cellules en utilisant comme énergie l'hydrolyse de l'ATP. Elle est présente dans les membranes cellulaires de nombreux organes, et plus particulièrement dans ceux impliqués dans la cinétique du médicament. Elle limite l'absorption intestinale, favorise l'élimination biliaire et rénale, et s'oppose à la pénétration dans les organes cibles comme le cerveau. On la retrouve également dans les tumeurs où elle intervient dans le phénomène de résistance aux agents anticancéreux.

De nombreux médicaments sont transportés *via* la P-gp, certains peuvent également l'inhiber ou l'activer. Ce phénomène est à l'origine d'interactions médicamenteuses touchant toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme. Les praticiens doivent donc désormais connaître l'implication de la P-gp dans ces interactions d'ordre pharmacocinétique.

Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la P-gp agissent souvent de façon similaire sur le cytochrome P450 3A4. Les interactions résultent dans ce cas de la modulation des deux mécanismes : transport par la P-gp et métabolisme enzymatique. Seuls les médicaments non métabolisés subissent des interactions impliquant uniquement la P-gp.

Parmi les nombreuses sources de données disponibles, le livret « interactions médicamenteuses » du dictionnaire *Vidal* est à privilégier. En effet, les interactions médicamenteuses retenues dans ce livret sont sélectionnées sur la base de leur signification clinique (et non théorique) et sont approuvées par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

Le livret comprend déjà un certain nombre d'interactions faisant intervenir la P-gp. Cependant, le mécanisme reste souvent vague ou parfois inexistant. Il est donc nécessaire de donner des explications précises afin de mieux comprendre et retenir ces interactions.

Les interactions non retenues dans le livret sont théoriques (modifications cinétiques du substrat) mais peu significatives au niveau des conséquences cliniques. Cependant, le gène MDR1 possède un polymorphisme génétique associé à des modifications d'expression de la P-gp. Ces variations contribuent à une variabilité cinétique interindividuelle. Une interaction non significative peut donc le devenir selon le génotype du gène MDR1. La prudence doit donc rester de mise car ces interactions pourront quand même toucher une partie de la population.

En pratique courante, une meilleure compréhension des mécanismes d'interactions permet aux praticiens de mieux les détecter. C'est pourquoi les interactions impliquant la P-gp doivent être reconnues, répertoriées et comprises. Par cette connaissance, les risques de survenue de ces interactions pourront être minimisés.

De plus, une meilleure connaissance des caractéristiques cinétiques des médicaments permettrait de détecter plus facilement ce type d'interactions. Depuis quelques années, les substrats, les inducteurs et les inhibiteurs des différents cytochromes sont répertoriés. Il est donc nécessaire de préciser de la même façon les médicaments substrats, inducteurs ou inhibiteurs de la P-gp. Pour chaque nouveau médicament, les laboratoires devraient fournir ce type d'information influençant le devenir du médicament dans l'organisme.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 9 juillet 2004

LE DOYEN

UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER
U.F.R.
DE
PHARMACIE
GRENOBLE 1

P. DEMENGE

LE PRESIDENT DU MEMOIRE

PROFESSEUR : M. RIBUOT

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1) ANDELIC S. Bigeminy the result of interaction between digoxin and St. John's wort. *Vojnosanit. Pregl.* 2003 ; **60** : 361-364.

2) ANONYMES. *Dictionnaire Vidal. 2004,* Paris, 2004.

3) ARIMORI K., KUROKI N., HIDAKA M *et al.* Effect of P-glycoprotein modulator, cyclosporin A, on the gastrointestinal excretion of irinotecan and its metabolite SN-38 in rats. *Pharm. Res.* 2003 ; **20** : 910-917.

4) BABU E., TAKEDA M., NARIKAWA S. *et al.* Human organic anion transporters mediate the transport of tetracycline. *Jpn. J. Pharmaco.*. 2002 ; **88** : 69-76.

5) BARNES K.M., DICKSTEIN B., CUTLER G.B., FOJO T., BATES S.E. Steroid treatment, accumulation, and antagonism of P-glycoprotein in multidrug-resistant cells. *Biochemistry.* 1996 ; **35** : 4820-4827.

6) BARONE G.W., GURLEY B.J., KETEL B.L., LIGHTFOOT M.L., ABUL-EZZ S.R. Drug interaction between St. John's wort and cyclosporine. *Ann. Pharmacother.* 2000 ; **34** : 1013-1016.

7) BARTLETT N.L., LUM B.L., FISHER G.A. *et al.* Phase I trial of doxorubicin with cyclosporine as a modulator of multidrug resistance. J Clin Oncol. 1994 ; **12 :** 835-842.

8) BLUMBERG B., SABBAGH W.J.R., JUGUILON H. *et al.* SXR, a novel steroid and xenobiotic-sensing nuclear receptor. *Genes. Dev.* 1998 ; **12** : 3195-3205.

9) BOGMAN K., PEYER A.K., TOROK M., KUSTERS E., DREWE J. HMG-CoA reductase inhibitors and P-glycoprotein modulation. *Br. J. Pharmacol.* 2001 ; **132** :1183-1192.

10) BOYD R.A., STERN R.H., STEWARD B.H. *et al.* Atorvastatin coadministration may increase digoxin concentrations by inhibition of P-glycoprotein-mediated secretion. *J. Clin. Pharmacol.* 2000 ; **40** : 91-98.

11) CALLAGHAN R., RIORDAN J.R. Synthetic and natural opiates interact with P-glycoprotein in multidrug-resistant cells. *J. Biol. Chem.* 1993 ; **268** : 16059-16064.

12) CHAPPEY O, SCHERRMANN J.M. Colchicine: recent data on pharmacokinetics and clinical pharmacology. *Rev. Med. Interne.* 1995 ; **16** : 782-789.

13) CHEN C., HANSON E., WATSON J.W., LEE J.S. P-glycoprotein limits the brain penetration of nonsedating but not sedating H1-antagonists. *Drug. Metab. Dispos.* 2003 ; **31** : 312-318.

14) COLLETT A., HIGGS N.B., SIMS E., ROWLAND M., WARHURST G. Modulation of the permeability of H2 receptor antagonists cimetidine and ranitidine by P-glycoprotein in rat intestine and the human colonic cell line Caco-2. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1999 ; **288** : 171-178.

15) CORNAIRE G., WOODLEY J., HERMANN P., CLOAREC A., ARELLANO C., HOUIN G. Impact of excipients on the absorption of P-glycoprotein substrates in vitro and in vivo. *Int. J. Pharm.* 2004 ; **278** : 119-131.

16) CVETKOVIC M., LEAKE B., FROMM M.F., WILKINSON G.R., KIM R.B. OATP and P-glycoprotein transporters mediate the cellular uptake and excretion of fexofenadine. *Drug Metab. Dispos.* 1999 ; **27** : 866-871.

17) DE LANGE E.C., MARCHAND S., VAN DEN BERG D. *et al.* In vitro and in vivo investigations on fluoroquinolones; effects of the P-glycoprotein efflux transporter on brain distribution of sparfloxacin. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2000 ; **12** : 85-93.

18) DELPH Y. P-glycoprotein and HIV. *GMHC Treat. Issues.* 2002 ; **16** : 6-10.

19) DIDZIAPETRIS R., JAPERTAS P., AVDEEF A., PETRAUSKAS A. Classification analysis of P-glycoprotein substrate specificity. *J. Drug. Target.* 2003 ; **11** : 391-406.

20) DING R., TAYROUZ Y., RIEDEL K.D. *et al.* Substantial pharmacokinetic interaction between digoxin and ritonavir in healthy volunteers. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004 ; **76** : 73-84.

21) DORIAN P., STRAUSS M., CARDELLA C., DAVID T., EAST S., OGILVIE R. Digoxin-cyclosporine interactions: severe digitalis toxicity after cyclosporine treatment. *Clin. Invest. Med.* 1988 ; **11** : 108-112.

22) DURR D., STIEGER B., KULLAK-UBLICK G.A. *et al.* St John's Wort induces intestinal P-glycoprotein/MDR1 and intestinal and hepatic CYP3A4. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000 ; **68** : 598-604.

23) EL HAFNY B., CHAPPEY O., PICIOTTI M., DEBRAY M., BOVAL B., ROUX F. Modulation of P-glycoprotein activity by glial factors and retinoic acid in an immortalized rat brain microvessel endothelial cell line. *Neurosci. Lett.* 1997 ; **236** : 107-111.

24) ENDICOTT J.A., LING V. The biochemistry of P-glycoprotein-mediated multidrug resistance. *Annu. Rev. Biochem.* 1989 ; **58** : 137-171.

25) ENGLUND G., HALLBERG P., ARTURSSON P., MICHAELSSON K., MELHUS H. Association between the number of coadministered P-glycoprotein inhibitors and serum digoxin levels in patients on therapeutic drug monitoring. *BMC Med.* 2004 ; **2** : 8.

26) FORD J.M., PROZIALECK W.C., HAIT W.N. Structural features determining activity of phenothiazines and related drugs for inhibition of cell growth and reversal of multidrug resistance. *Mol. Pharmacol.* 1989 ; **35** : 105-115.

27) GAULT H., LONGERICH L., DAWE M., FINE A. Digoxin-rifampin interaction. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1984 ; **35** : 750-754.

28) GOTTESMAN M.M., PASTAN I. Biochemistry of multidrug resistance mediated by the multidrug transporter. *Annu. Rev. Biochem.* 1993 ; **62** : 385-427.

29) GREINER B., EICHELBAUM M., FRITZ P. *et al.* The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J. Clin. Invest.* 1999 ; **104** : 147-153.

30) GUTTMACHER A.E., COLLINS F.S. Genomic medicine. *N. Engl. J. Med.* 2002 ; **347** : 1512-1520.

31) HEBERT M.F. Contributions of hepatic and intestinal metabolism and P-glycoprotein to cyclosporine and tacrolimus oral drug delivery. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 1997 ; **27** : 201-214.

32) HENDRICH A.B., WESOLOWSKA O., MOTOHASHI N., MOLNAR J., MICHALAK K. New phenothiazine-type multidrug resistance modifiers: anti-MDR activity versus membrane perturbing potency. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2003 ; **304** : 260-265.

33) HOFFMEYER S., BURK O., VON RICHTER O. *et al.* Functional polymorphisms of the human multidrug-resistance gene: multiple sequence variations and correlation of one allele with P-glycoprotein expression and activity in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A.* 2000 ; **97** : 3473-3478.

34) ITO T., YANO I., TANAKA K., INUI KI. Transport of quinolone antibacterial drugs by human P-glycoprotein expressed in a kidney epithelial cell line, LLC-PK1. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997 ; **282** : 955-960.

35) JETTE L., MURPHY G.F., LECLERC J.M., BELIVEAU R. Interaction of drugs with P-glycoprotein in brain capillaries. *Biochem.Pharmacol.* 1995 ; **50** : 1701-1709.

36) JODOIN J., DEMEULE M., FENART L. *et al.* P-glycoprotein in blood-brain barrier endothelial cells: interaction and oligomerization with caveolins. *J. Neurochem.* 2003 ; **87** : 1010-1023.

37) JOHANNESSEN A., RENDTORFF C., POULSEN S. Digoxin intoxication induced by verapamil in an uremic patient. *Clin. Nephrol.* 1985 ; **24** : 158-159.

38) JULIANO R.L., LING V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim. Biophys. Acta.* 1976 ; **455** : 152-162.

39) KAKUMOTO M., SAKAEDA T., TAKARA K. *et al.* Effects of carvedilol on MDR1-mediated multidrug resistance: comparison with verapamil. *Cancer Sci.* 2003 ; **94** : 81-86.

40) KAKUMOTO M., TAKARA K., SAKAEDA T., TANIGAWARA Y., KITA T., OKUMURA K. MDR1-mediated interaction of digoxin with antiarrhythmic or antianginal drugs. *Biol. Pharm. Bull.* 2002 ; **25** : 1604-1607.

41) KARLSSON J., KUO S.M., ZIEMNIAK J., ARTURSSON P. Transport of celiprolol across human intestinal epithelial (Caco-2) cells: mediation of secretion by multiple transporters including P-glycoprotein. *Br. J. Pharmacol.* 1993 ; **110** : 1009-1016.

42) KATOH M., NAKAJIMA M., YAMAZAKI H., YOKOI T. Inhibitory potencies of 1,4-dihydropyridine calcium antagonists to P-glycoprotein-mediated transport: comparison with the effects on CYP3A4. *Pharm. Res.* 2000 ; **17** : 1189-1197.

43) KAVALLARIS M., MADAFIGLIO J., NORRIS M.D., HABER M. Resistance to tetracycline, a hydrophilic antibiotic, is mediated by P-glycoprotein in human multidrug-resistant cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1993 ; **190** : 79-85.

44) KHALIQ Y., GALLICANO K., VENANCE S., KRAVCIK S., CAMERON D.W. Effect of ketoconazole on ritonavir and saquinavir concentrations in plasma and cerebrospinal fluid from patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000 ; **68** : 637-646.

45) KIM R.B. Drugs as P-glycoprotein substrates, inhibitors, and inducers. *Drug. Metab. Rev.* 2002 ; **34** : 47-54.

46) KIM R.B., FROMM M.F., WANDEL C. *et al.* The drug transporter P-glycoprotein limits oral absorption and brain entry of HIV-1 protease inhibitors. *J. Clin. Invest.* 1998 ; **101** : 289-294.

47) KIM R.B., LEAKE B.F., CHOO E.F. *et al.* Identification of functionally variant MDR1 alleles among European Americans and African Americans. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2001 ; **70** : 189-199.

48) KLOTZ U. Interaction potential of lercanidipine, a new vasoselective dihydropyridine calcium antagonist. *Arzneimittelforschung.* 2002 ; **52**:155-161.

49) LABERGE P., MARTINEAU P. Clarithromycine-induced digoxin intoxication. *Ann. Pharmacother.* 1997 ; **31** : 999-1002.

50) LEIBOVITZ A., BILCHINSKY T., GIL I., HABOT B. Elevated serum digoxin level associated with coadministered fluoxetine. *Arch. Intern. Med.* 1998 ; **158** : 1152-1153.

51) LIN J.H. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of P-glycoprotein. *Adv. Drug. Deliv. Rev.* 2003 ; **55** : 53-81.

52) LIN J.H., CHIBA M., CHEN IW. *et al.* Effect of dexamethasone on the intestinal first-pass metabolism of indinavir in rats: evidence of cytochrome P-450 and P-glycoprotein induction. *Drug. Metab. Dispos.* 1999 ; **27** : 1187-1193.

53) LIN J.H., YAMAZAKI M. Role of P-glycoprotein in pharmacokinetics: clinical implications. *Clin. Pharmacokinet.* 2003 ; **42** : 59-98.

54) LO A., BURCKART G.J. P-glycoprotein and drug therapy in organ transplantation. *J. Clin. Pharmacol.* 1999 ; **39**: 995-1005.

55) LUM B.L., GOSLAND M.P. MDR expression in normal tissues. Pharmacologic implications for the clinical use of P-glycoprotein inhibitors. *Hematol. Oncol. Clin. North. Am.* 1995 ; **9** : 319-336.

56) MAHAR DOAN K.M., HUMPHREYS J.E., WEBSTER L.O. *et al.* Passive permeability and P-glycoprotein-mediated efflux differentiate central nervous system (CNS) and non-CNS marketed drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002 ; **303** : 1029-1037.

57) MANYARI D.E., PATTERSON C., JOHNSON D.E., MELENDEZ L.J. Quinidine therapy and digitalis toxicity. *J. Am. Geriatr. Soc.* 1981 ; **29** ; 31-33.

58) MARZOLINI C., PAUS E., BUCLIN T., KIM R.B. Polymorphisms in human MDR1 (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004 ; **75** : 13-33.

59) MEYBOOM R.H.,DE JONGE K., VEENTJER H., DEKENS-KONTER J.A., DE KONING G.H. Potentiation of digoxin by itraconazole. *Nes Tijdschr Geneeskd.* 1994 ; **138** : 2353-2356.

60) MICKLEY L.A., LEE J.S., WENG Z. *et al.* Genetic polymorphism in MDR-1: a tool for examining allelic expression in normal cells, unselected and drug-selected cell lines, and human tumors. *Blood.* 1998 ; **91** : 1749-1756.

61) MOLENTO M.B., LIFSCHITZ A., SALLOVITZ J., LANUSSE C., PRICHARD R. Influence of verapamil on the pharmacokinetics of the antiparasitic drugs ivermectin and moxidectin in sheep. *Parasitol. Res.* 2004 ; **92** : 121-127.

62) MUELLER S.C., UEHLEKE B., WOEHLING H. *et al.* Effect of St John's wort dose and preparations on the pharmacokinetics of digoxin. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2004 ; **75** : 546-557.

63) NAKAMURA T., KAKUMOTO M., YAMASHITA K. *et al.* Factors influencing the prediction of steady state concentrations of digoxin. *Biol. Pharm. Bull.* 2001 ; **24** : 403-408.

64) ORLOWSKI S., VALENTE D., GARRIGOS M., EZAN E. Bromocriptine modulates P-glycoprotein function. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998 ; **244** : 481-488.

65) PACHOT J.I., BOTHAM R.P., HAEGELE K.D., HWANG K. Experimental estimation of the role of P-Glycoprotein in the pharmacokinetic behaviour of telithromycin, a novel ketolide, in comparison with roxithromycin and other macrolides using the Caco-2 cell model. *J. Pharm. Pharm. Sci.* 2003 ; **6** : 1-12.

66) PAULI-MAGNUS C., REKERSBRINK S., KLOTZ U., FROMM M.F. Interaction of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole with P-glycoprotein. *Naunyn. Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 2001 ; **364** : 551-557.

67) PERLOFF M.D., VON MOLTKE L.L., FAHEY J.M., DAILY J.P., GREENBLATT D.J. Induction of P-glycoprotein expression by HIV protease inhibitors in cell culture. *AIDS.* 2000 ; **14** : 1287-1289.

68) POLLI J.W., WRING S.A., HUMPHREYS J.E. *et al.* Rational use of in vitro P-glycoprotein assays in drug discovery. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001 ; **299** : 620-628.

69) POTSCHKA H., FEDROWITZ M., LOSCHER W. P-Glycoprotein-mediated efflux of phenobarbital, lamotrigine, and felbamate at the blood-brain barrier: evidence from microdialysis experiments in rats. *Neurosci. Lett.* 2002 ; **327** : 173-176.

70) POTSCHKA H., LOSCHER W. In vivo evidence for P-glycoprotein-mediated transport of phenytoin at the blood-brain barrier of rats. *Epilepsia.* 2001 ; **42** : 1231-1240.

71) RATNAPALAN S., GRIFFITHS K., COSTEI A.M., BENSON L., KOREN G. Digoxin-carvedilol interactions in children. *J. Pediatr.* 2003 ; **142** : 572-574.

72) RELLING M.V. Are the major effects of P-glycoprotein modulators due to altered pharmacokinetics of anticancer drugs? *Ther. Drug. Monit.* 1996 ; **18** : 350-356.

73) RIFFKIN C.D., CHUNG R., WALL D.M. *et al.* Modulation of the function of human MDR1 P-glycoprotein by the antimalarial drug mefloquine. *Biochem. Pharmacol.* 1996 ; **52** : 1545-1552.

74) ROBINSON K., JOHNSTON A., WALKER S., MULROW J.P., MCKENNA W.J., HOLT DW. The digoxin-amiodarone interaction. *Cardiovasc. Drugs Ther.* 1989 ; **3** : 25-28.

75) SADEQUE A.J. WANDEL C., HE H., SHAH S., WOOD A.J. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2000 ; **68** : 231-237.

76) SAKAEDA T., TAKARA K., KAKUMOTO M. *et al.* Simvastatin and lovastatin, but not pravastatin, interact with MDR1. *J. Pharm. Pharmacol.* 2002 ; **54** : 419-423.

77) SCHINKEL A.H., WAGENAAR E., MOL C.A., VAN DEEMTER L. P-glycoprotein in the blood-brain barrier of mice influences the brain penetration and pharmacological activity of many drugs. *J. Clin. Invest.* 1996 ; **97** : 2517-2524.

78) SCHUETZ E.G., BECK W.T., SCHUETZ J.D. Modulators and substrates of P-glycoprotein and cytochrome P4503A coordinately up-regulate these proteins in human colon carcinoma cells. *Mol. Pharmacol.* 1996 ; **49** : 311-318.

79) SHAPIRO A.B., LING V. The mechanism of ATP-dependent multidrug transport by P-glycoprotein. *Acta. Physiol. Scand. Suppl.* 1998 ; **643** : 227-234.

80) SMIT J.W., WEERT B., SCHINKEL A.H., MEIJER D.K. Heterologous expression of various P-glycoproteins in polarized epithelial cells induces directional transport of small (type 1) and bulky (type 2) cationic drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1998 ; **286** : 321-327.

81) SOLDNER A., BENET L.Z., MUTSCHLER E., CHRISTIANS U. Active transport of the angiotensin-II antagonist losartan and its main metabolite EXP 3174 across MDCK-MDR1 and caco-2 cell monolayers. *Br. J. Pharmacol.* 2000 ; **129** : 1235-1243.

82) SPARREBOOM A., VAN ASPEREN J., MAYER U. *et al.* Limited oral bioavailability and active epithelial excretion of paclitaxel (Taxol) caused by P-glycoprotein in the intestine. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1997 ; **94** : 2031-2035.

83) SU S.F., HUANG J.D. Inhibition of the intestinal digoxin absorption and exsorption by quinidine. *Drug. Metab. Dispos.* 1996 ; **24** : 142-147.

84) SUGIE M., ASAKURA E., ZHAO Y.L. *et al.* Possible involvement of the drug transporters P-glycoprotein and multidrug-resistance-associated protein Mrp2 in disposition of azithromycin. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004 ; **48** : 809-814.

85) SUN J., HE Z.G., CHENG G., WANG S.J., HAO X.H., ZOU M.J. Multidrug resistance P-glycoprotein: crucial significance in drug disposition and interaction. *Med. Sci. Monit.* 2004 ; **10** : RA5-RA14.

86) TAMAI I., KIDO Y., YAMASHITA J., SAI Y., TSUJI A. Blood-brain barrier transport of H1-antagonist ebastine and its metabolite carebastine. *J. Drug.Target.* 2000 ; **8** : 383-393.

87) TANABE M., IEIRI I., NAGATA N. *et al.* Expression of P-glycoprotein in human placenta: relation to genetic polymorphism of the multidrug resistance (MDR)-1 gene. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2001 ; **297** : 1137-1143.

88) TIDEFELT U., JULIUSSON G., ELMHORN-ROSENBORG A., PETERSON C., PAUL C. Increased intracellular concentrations of doxorubicin in resistant lymphoma cells in vivo by concomitant therapy with verapamil and cyclosporin A. *Eur. J. Haematol.* 1994 ; **52** : 276-282.

89) TSUJI A. Transporter-mediated drug interactions. *Drug. Metabol. Pharmacokin.* 2002 ; **17** : 253-274.

90) TSUJIKAWA K., DAN Y., NOGAWA K. *et al.* Potentiation of domperidone-induced catalepsy by a P-glycoprotein inhibitor, cyclosporin A. *Biopharm. Drug Dispos.* 2003 ; **24** : 105-114.

91) UEDA K., OKAMURA N., HIRAI M. *et al.* Human P-glycoprotein transports cortisol, aldosterone, and dexamethasone, but not progesterone. *J. Biol. Chem.* 1992 ; **267** : 24248-24252.

92) UHR M., STECKLER T., YASSOURIDIS A., HOLSBOER F. Penetration of amitriptyline, but not of fluoxetine, into brain is enhanced in mice with blood-brain barrier deficiency due to mdr1a P-glycoprotein gene disruption. *Neuropsychopharmacology.* 2000 ; **22** : 380-387.

93) VERSCHRAAGEN M., KOKS C.H.M., SCHELLENS J.H.M., BEIJNEN J.H. P-glycoprotein system as a determinant of interactions: the case of digoxin-verapamil. *Pharmacol. Res.* 1999 ; **40** : 301-306.

94) VERSTUYFT C., STRABACH S., EL-MORABET H. *et al.* Dipyridamole enhances digoxin bioavailability via P-glycoprotein inhibition. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2003 ; **73** : 51-60.

95) VISHNUVARDHAN D., MOLTKE LL., RICHERT C., GREENBLATT D.J. Lopinavir: acute exposure inhibits P-glycoprotein; extended exposure induces P-glycoprotein. *AIDS.* 2003 ; **17** : 1092-1094.

96) WAKASUGI H., YANO I., ITO T. *et al.* Effect of clarithromycin on renal excretion of digoxin: interaction with P-glycoprotein. *Clin Pharmacol Ther.* 1998 ; **64** : 123-128.

97) WANDEL C., KIM R., WOOD M., WOOD A. Interaction of morphine, fentanyl, sufentanil, alfentanil, and loperamide with the efflux drug transporter P-glycoprotein. *Anesthesiology.* 2002 ; **96** : 913-920.

98) WANG E., CASCIANO C.N., CLEMENT R.P., JOHNSON W.W. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) characterized as direct inhibitors of P-glycoprotein. *Pharm Res.* 2001 ; **18** : 800-806.

99) WANG E., LEW K., BARECKI M., CASCIANO C.N., CLEMENT R.P., JOHNSON W.W. Quantitative distinctions of active site molecular recognition by P-glycoprotein and cytochrome P450 3A4. *Chem. Res. Toxicol.* 2001 ; **14** : 1596-1603.

100) WANG E.J., LEW K., CASCIANO C.N., CLEMENT R.P., JOHNSON W.W. Interaction of common azole antifungals with P glycoprotein. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2002 ; **46** : 160-165.

101) WATANABE T., SUZUKI H., SAWADA Y. *et al.* Induction of hepatic P-glycoprotein enhances biliary excretion of vincristine in rats. *J. Hepatol.* 1995 ; **23** : 440-448.

102) WATKINS P.B. The barrier function of CYP3A4 and P-glycoprotein in the small bowel. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 1997 ; **27** : 161-170.

103) WEIS J., DORMANN S.M., MARTIN-FACKLAM M., KERPEN CJ., KETABI-KIYANVASH N., HAEFELI WE. Inhibition of P-glycoprotein by newer antidepressants. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2003 ; **305** : 197-204.

104) WIDMER N., COLOMBO S., BUCLIN T., DECOSTERD L.A. Functional consequence of MDR1 expression on imatinib intracellular concentrations. *Blood.* 2003 ; **102** : 1142.

105) WILLIAMS D., FEELY J. Pharmacokinetic-pharmacodynamic drug interactions with HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin. Pharmacokinet.* 2002 ; **41** : 343-370.

106) WILS P., PHUNG-BA V., WARNERY A. *et al.* Polarized transport of docetaxel and vinblastine mediated by P-glycoprotein in human intestinal epithelial cell monolayers. *Biochem. Pharmacol.* 1994 ; **48** : 1528-1530.

107) WOODLAND C., VERJEE Z, GIESBRECHT E., KOREN G., ITO S. The digoxin-propafenone interaction: characterization of a mechanism using renal tubular cell monolayers. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1997 ; **283** : 39-45.

108) YAHANDA A.M., ALDER K.M., FISHER G.A. *et al.* Phase I trial of etoposide with cyclosporine as a modulator of multidrug resistance. *J. Clin. Oncol.* 1992 ; **10** : 1624-1634.

109) YANG J.J., KIM K.J., LEE V.H. Role of P-glycoprotein in restricting propranolol transport in cultured rabbit conjunctival epithelial cell layers. *Pharm. Res.* 2000 ; **17** : 533-538.

110) YASUDA K., LAN L.B., SANGLARD D., FURUYA K., SCHUETZ J.D., SCHUETZ E.G. Interaction of cytochrome P450 3A inhibitors with P-glycoprotein. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002 ; **303** : 323-332.

111) ZHOU S., LIM L.Y., CHOWBAY B. Herbal modulation of P-glycoprotein. *Drug Metab. Rev.* 2004 ; **36** : 57-104.

Faculté de Pharmacie de Grenoble

Serment des Apothicaires

Je jure, en présence des maîtres de la faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les moeurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobe et méprisé de mes confrères si j'y manque.

imp. commérot - Grenoble

PRUNEL Julie

GLYCOPROTEINE-P ET INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES EN PRATIQUE COURANTE A L'OFFICINE

RESUME :

La glycoprotéine-P, codée par le gène MDR1, est un transporteur transmembranaire de médicaments. Elle les expulse hors des cellules en utilisant comme énergie l'hydrolyse de l'ATP. Elle est présente dans les membranes cellulaires de nombreux organes, et plus particulièrement dans ceux impliqués dans la cinétique du médicament. Elle limite l'absorption intestinale, favorise l'élimination biliaire et rénale, et s'oppose à la pénétration dans les organes cibles comme le cerveau. On la retrouve également dans les tumeurs où elle intervient dans le phénomène de résistance aux agents anticancéreux.

De nombreux médicaments sont transportés *via* la glycoprotéine-P, certains peuvent également l'inhiber ou l'activer. Ce phénomène est à l'origine d'interactions médicamenteuses touchant toutes les étapes du devenir du médicament dans l'organisme. Les praticiens doivent donc désormais connaître l'implication de la glycoprotéine-P dans ces interactions d'ordre pharmacocinétique.

Les médicaments inducteurs ou inhibiteurs de la PGP agissent souvent de façon similaire sur le cytochrome P450 3A4. Les interactions résultent alors de la modulation des deux mécanismes : transport et métabolisme enzymatique.

En pratique courante, une meilleure compréhension des mécanismes d'interactions permet aux praticiens de mieux les détecter. C'est pourquoi les interactions impliquant la glycoprotéine-P doivent être reconnues, répertoriées et comprises. Par cette connaissance, les risques de survenue de ces interactions pourront être minimisés.

MOTS-CLES :

- Glycoprotéine-P
- Interactions médicamenteuses
- Gène MDR1
- Pharmacocinétique
- Substrats
- Inducteurs
- Inhibiteurs
- Officine

JURY :

Monsieur le Professeur C. RIBUOT – Président du jury

Madame le Docteur C. VILLIER

Madame le Docteur F. STANKE

Monsieur le Docteur M. MALLARET

ADRESSE DE L'AUTEUR :

PRUNEL Julie

[Données personnelles retirées de la version diffusée]