



HAL
open science

**Rôle de la glycoprotéine P dans les interactions
médicamenteuses au niveau de la barrière
hémato-encéphalique : données de la pharmacovigilance
française**

Laurent Feaz

► **To cite this version:**

Laurent Feaz. Rôle de la glycoprotéine P dans les interactions médicamenteuses au niveau de la barrière hémato-encéphalique : données de la pharmacovigilance française. Sciences pharmaceutiques. 2016. dumas-01598244

HAL Id: dumas-01598244

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01598244>

Submitted on 29 Sep 2017

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.

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>

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2016

N°

**Rôle de la glycoprotéine P dans les interactions médicamenteuses
au niveau de la barrière hémato-encéphalique :
Données de la pharmacovigilance française.**

THÈSE
PRESENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE
DIPLOME D'ÉTAT

Laurent FEAZ

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 29/09/2016

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Dr. Edwige NICOLLE

Membres :

Pr. Ahcène BOUMENDJEL

Dr. Salvatore CISTERNINO

Dr. Michel MALLARET

La Faculté de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Liste des enseignants de l'UFR de Pharmacie de Grenoble



Doyen : SEVE Michel
Vice-doyenne : DEMEILLIERS Christine

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

| | | |
|--------------|------------|--|
| BAKRI | Aziz | Pharmacie Galénique et Industrielle, Formulation et Procédés Pharmaceutiques (TIMC-IMAG) |
| BOUMENDJEL | Ahcène | Chimie Organique (D.P.M.) |
| BURMEISTER | Wim | Biophysique (U.V.H.C.I) |
| DECOUT | Jean-Luc | Chimie Inorganique (D.P.M.) |
| DROUET | Christian | Immunologie Médicale (TIMC-IMAG) |
| DROUET | Emmanuel | Microbiologie (U.V.H.C.I) - |
| GODIN-RIBUOT | Diane | Physiologie-Pharmacologie (HP2) |
| LENORMAND | Jean Luc | Ingénierie Cellulaire, Biothérapies (THEREX, TIMC, IMAG) |
| MARTIN | Donald | Laboratoire TIMC-IMAG (UMR 5525 UJF-CNRS) |
| MOINARD | Christophe | LABFA (U Inserm 1055) |
| PEYRIN | Eric | Chimie Analytique (D.P.M.) |
| RIBUOT | Christophe | Physiologie – Pharmacologie (HP2) |
| WOUESSIDJEW | Denis | Pharmacotechnie (D.P.M.) |

PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---------|----------|--|
| ALLENET | Benoit | Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH) |
| CORNET | Murielle | Parasitologie – Mycologie Médicale (LAPM, PU-PH) |
| DANEL | Vincent | Toxicologie (SMUR SAMU / PU-PH) |
| FAURE | Patrice | Biochimie (HP2/PU-PH) |
| MOSSUZ | Pascal | Hématologie (PU-PH-THEREX-TIMC) |
| SEVE | Michel | Biochimie – Biotechnologie (IAB, PU-PH) |

PROFESSEURS EMERITES

| | |
|---------|------------|
| CALOP | Jean |
| GRILLOT | Renée |
| ROUSSEL | Anne-Marie |

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

| | | |
|--------------------|------------|--|
| ALDEBERT | Delphine | Parasitologie-Mycologie (L.A.P.M) |
| BATANDIER | Cécile | Nutrition et Physiologie (L.B.F.A) |
| BELAIDI-CORSAT | Elise | Pharmacologie Physiologie –(HP2) |
| BOURGOIN | Sandrine | Biochimie – Biotechnologie (IAB) |
| BRETON | Jean | Biologie Moléculaire / Biochimie (L.C.I.B – LAN) |
| BRIANCON-MARJOLLET | Anne | Physiologie Pharmacologie (HP2) |
| BUDAYOVA SPANO | Monika | Biophysique (I.B.S) |
| CAVAILLES | Pierre | Biologie Cellulaire et génétique (L.A.P.M) |
| CHOISNARD | Luc | Pharmacotechnie (D.P.M) |
| DELETRAZ-DELPORTE | Martine | Droit Pharmaceutique (Equipe SIS « Santé, Individu, Société »-EAM 4128) |
| DEMEILLIERS | Christine | Biochimie (L.B.F.A) |
| DURMORT-MEUNIER | Claire | Biotechnologies (I.B.S) |
| GEZE | Annabelle | Pharmacotechnie (D.P.M) |
| GILLY | Catherine | Chimie Thérapeutique (D.P.M) |
| GROSSET | Catherine | Chimie Analytique (D.P.M) |
| GUIEU | Valérie | Chimie Analytique (D.P.M) |
| HININGER-FAVIER | Isabelle | Biochimie (L.B.F.A) |
| JOYEUX-FAURE | Marie | Physiologie - Pharmacologie (HP2) |
| KHALEF | Nawel | Pharmacie Galénique (TIMC-IMAG) |
| KRIVOBOK | Serge | Biologie Végétale et Botanique (L.C.B.M) |
| MELO DE LIMA | Christelle | Biostatistiques (L.E.C.A) |
| MOUHAMADOU | Bello | Cryptogamie, Mycologie Générale (L.E.C.A) |
| NICOLLE | Edwige | Chimie Thérapeutique (D.P.M) |
| OUKACINE | Farid | Chimie Thérapeutique (D.P.M) |
| PERES | Basile | Pharmacognosie (D.P.M) |
| PEUCHMAUR | Marine | Chimie Organique (D.P.M.) |
| RACHIDI | Walid | Biochimie (L.C.I.B) |
| RAVELET | Corinne | Chimie Analytique (D.P.M) |
| SOUARD | Florence | Pharmacognosie (D.P.M) |
| TARBOURIECH | Nicolas | Biophysique (U.V.H.C.I.) |
| VANHAVERBEKE | Cécile | Chimie (D.P.M) |

MAITRES DE CONFERENCE DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

| | | |
|---------------|-----------|--|
| BEDOUC | Pierrick | Pharmacie Clinique (THEMAS TIMC-IMAG/MCU-PH) |
| BUSSER | Benoit | Pharmacie (IAB-INSERM) |
| GERMI | Raphaëlle | Microbiologie (U.V.H.C.I) |

PROFESSEURS CERTIFIES

| | |
|----------------|----------|
| FITE | Andrée |
| GOUBIER | Laurence |

PROFESSEURS ET MAITRES DE CONFERENCE ASSOCIES (PAST/MAST)

| | | |
|-----------------|----------|--|
| BELLET | Béatrice | Pharmacie Clinique |
| RIEU | Isabelle | Qualitologie (Praticien Attaché – CHU) |
| TROILLER | Patrice | Santé Publique (Praticien Hospitalier – CHU) |

PROFESSEURS AGREGES (PRAG)

| | | |
|-----------------|---------------|---------|
| GAUCHARD | Pierre-Alexis | (D.P.M) |
|-----------------|---------------|---------|

CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institut Albert Bonniot, Centre de Recherche « Oncogenèse et Ontogenèse »
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation et de Cognition
UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

Dernière mise à jour : NM 16/02/2016

DOMAINE DE LA MERCI – 38706 LA TRONCHE CEDEX – France - TEL : +33 (0)4 76 63 71 00 – FAX : +33 (0)4 76 63 71 70

Dédicace

Mes très chers parents,

Je vous dédicace ce travail, car il est le fruit de l'éducation que vous avez su me donner, et des valeurs que vous m'avez inculquées : le respect, la persévérance, l'engagement, et l'honnêteté.

Elles m'ont été précieuses tout au long de mes études, et le seront chaque jour de ma vie professionnelle à venir.

Mes chers parents, soyez assurés de mon sentiment d'affection le plus profond.

Remerciements

A ma directrice de thèse et présidente du jury,

Mme. le Docteur Edwige NICOLLE,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger ma thèse d'exercice et je vous en remercie vivement. Je retiendrai particulièrement de ces mois de travail le soutien et la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard, la cordialité de nos réunions de travail et votre jovialité à toute épreuve, particulièrement devant les soucis du quotidien et les passages à vide que nous avons rencontrés. Merci pour vos enseignements au long de toutes ces années passées à la faculté de pharmacie, vous avez le don de rendre vivante et captivante une matière complexe mais qui ne manque pas d'intérêt.

Enfin, merci de m'avoir permis de choisir un sujet de thèse qui nécessitait un travail de recherche (et de résultats !), qui dépassait le cadre de la filière dans laquelle j'ai choisi de me lancer.

A M. le Docteur Michel MALLARET,

Je vous remercie pour avoir suivi l'avancée de ce travail tout au long de ces derniers mois, de nous avoir accordé de votre temps lorsque que j'avais besoin de vos lumières, et de nous avoir ouvert les portes du Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble.

Je garderai toujours un très bon souvenir de vos anecdotes, toujours très intéressantes, et de votre affabilité, que ce soit au long de ce travail de thèse, ou pendant les quelques mois que j'ai passés au CRPV pendant mon externat.

Je profite de ces quelques lignes pour remercier chaleureusement toute l'équipe du centre de pharmacovigilance de Grenoble, Céline, Nathalie, Nassima, Bruno, Adeline, pour leur accueil et leur sympathie. J'espère avoir de vos nouvelles lors de mes prochaines notifications !

A M. le Professeur Ahcène BOUMENDJEL,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail, et d'avoir suivi son avancée à chaque étape du projet.

A M. le Docteur Salvatore CISTERNINO,

Je vous remercie pour les réponses toujours rapides et précises aux questions que nous vous avons adressées durant ce travail, de m'avoir fait l'honneur d'accepter de le juger, et d'avoir répondu présent à notre invitation à participer à la soutenance de ma thèse malgré la distance.

A mes parents, Annick et Norbert,

Les mots me manquent au moment d'exprimer ma gratitude pour m'avoir permis d'accomplir de si belles études, et pour votre soutien indéfectible, malgré des débuts difficiles.

Vous avez toujours été une source infinie de tendresse et d'amitié, et je saurai longtemps tirer profit de vos conseils avisés.

Soyez assurés de toute mon admiration et de l'amour que je vous porte.

A ma soeur, Axelle

Mon petit coeur, je garderai un souvenir impérissable de notre cohabitation lors de nos années de fac : celles qui ont fait de nous les adultes que nous sommes, et durant lesquelles nous avons appris à nous connaître.

En plus d'une soeur merveilleuse, je m'y suis faite une amie précieuse.

Aux copains de toujours (et à ceux qui ont pris le train en route),

Noëllie,

Ma plus vieille amie, et surtout la plus bronzée. Quand on est copains depuis la première "récré" de maternelle, est-ce qu'on peut dire que c'est pour la vie ?

Mathilde,

Le doux son de ta voix en cours de musique au collège m'a marqué depuis le premier jour, et m'accompagne depuis. Et pour longtemps encore ! Cédric ne réalise pas la chance qu'il a !

Mérodie,

Le cap des 35 ans approche à grands pas, je crois que nous n'aurons pas l'occasion d'être fidèle à une vieille promesse. Ça me brise le coeur, t'imagines pas. Mais tant mieux pour Manu !

Ornella,

Je crois que le premier souvenir de toi est le jour ou tu m'as montré cette énorme vis chirurgicale au lycée. Je vais essayer de l'oublier au profit de nos longues veillées à débattre de tout et de rien, passées et à venir.

Hugo,

Ta capacité à t'endormir en toute circonstance a toujours suscité un grand intérêt professionnel chez moi. Mais je préfère quand tu es bien réveillé, et partant pour n'importe quel projet !

Aux copains de fac,

Bijou,

Mon copain, jamais je n'oublierai nos virées en AG, celles aux événements Lyonnais (qui ont dû laisser des séquelles), les Sonos où j'avais du mal à te mettre la main dessus, CCMCB oblige. Vivement les prochaines années, je suis sûr qu'elles seront aussi palpitantes que toutes celles qui viennent de passer !

Maxou,

Merci pour la place capitale que tu as tenue au sein de l'AEPG, même si tu n'as jamais été capable de faire une affiche correcte. ON T'EN DEMANDAIT PAS BEAUCOUP QUAND MÊME !!!

Rendez-vous pour de prochaines vacances à Palamos, il paraît qu'il y a encore des cônes debout au rond-point.

Marie,

Merci pour ta gentillesse, pour avoir été au bout de ta vie à chaque événement, pour nous avoir supporté Bijou et moi pendant toutes ces années, pour le ventriglisse sur le quai de la gare, et pour ton amitié ! Gentil petit poulet.

Elisa,

Ton autorité et ta bienveillance, digne d'une *mama* italienne, nous auront sauvé la vie à bien des reprises ! Au fait, tu étais VPI1 ou VPI2 ..?

Madeleine,

Que dire de cette chose aigrie... Ton rôle de déléguée restera mémorable pour notre promo, je pense qu'on a toujours été un duo de choc. En témoigne la gratitude éternelle de nos pairs. Fais moi signe quand tu reviens de Newport News !

Max & Audrey,

Je ne compte plus les pintes de Maredsous, de Chouf ou de Blanche descendues à vos côtés, en débriefant les derniers potins, mais une chose est sûre : avec nous, les brasseries ne feront pas faillite de si tôt.

Laura,

Continue de me faire rire comme tu le fais, je suis désolé de ne pas avoir redoublé assez pour passer quelques années de plus à la fac avec toi.

Sans oublier les autres membres des PILF! , mes amis de promo et à tous ceux qui ont rendu ces années mémorables !

Une pensée pour les personnels et enseignants de la faculté qui m'auront particulièrement marqués par leur gentillesse, leur affabilité et leur dévouement. Je vous quitte aujourd'hui avec regret, et j'aurai toujours pour vous une pensée émue : Mr. le Doyen Christophe RIBUOT, Mme Lantou FAURE-NEUHAUSER, Annie de l'accueil, Mr. le Professeur Aziz BAKRI, Nawel KHALEF...

A Mme. le Docteur Anne-Françoise SIGAUD,

A Mme. le Docteur Sylvie VERNE

Et à toute l'équipe de la Pharmacie du Bourg,

Soyez assurées de toute ma gratitude et de mon amitié. Vous m'avez fait découvrir la pharmacie d'officine, vous me l'avez faite aimer, et si j'en fais aujourd'hui ma profession c'est grâce à vous.

Pendant toutes ces années vous avez su m'accueillir dans votre officine avec tant de gentillesse, tant de patience, et de pédagogie que je ne peux souhaiter qu'un modèle pour ma carrière à venir : celui de la Pharmacie du Bourg.

Mais quand même, Chef, qu'est-ce que vous pouvez être bavarde au comptoir...

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| Introduction..... | 18 |
| Partie 1 : Etat de l'art | 19 |
| 1. Les échanges transmembranaires | 19 |
| 1.1. Les différents types de transports passifs | 20 |
| 1.1.1 La diffusion simple | 21 |
| 1.1.2 La diffusion facilitée..... | 21 |
| 1.1.3 L'osmose | 21 |
| 1.2 Les différents types de transports actifs | 22 |
| 1.2.1 Les transporteurs ATP-dépendants..... | 22 |
| 1.2.2 Le transport actif secondaire..... | 23 |
| 2. Les transporteurs ABC | 24 |
| 2.1 Structure des transporteurs ABC..... | 24 |
| 2.2 Pathogénie des transporteur ABC..... | 26 |
| 3. La glycoprotéine P | 28 |
| 3.1 Rôle de la glycoprotéine P..... | 28 |
| 3.2 Fonctionnement de la PGP : hydrolyse de l'ATP, multiplicité de reconnaissance. | 29 |
| 3.3 Structure de la P-gp | 29 |
| 3.3.1 Le gène ABCB1 | 29 |
| 3.3.2 Structure peptidique | 30 |
| 3.3.3 Structure tertiaire..... | 32 |
| 3.4 Variabilité génétique de la P-gp | 33 |
| 3.5 La glycoprotéine P et le Cytochrome 3A4..... | 34 |
| 3.6 Localisation tissulaire de la P-gp | 35 |
| 3.6.1 L'absorption | 35 |
| 3.6.2 L'élimination | 36 |
| 3.6.3 La protection de certains organes particulièrement sensibles..... | 36 |
| 3.7 Substrats de la PGP | 37 |
| 3.7.1 Caractéristiques des substrats de la P-gp..... | 37 |
| 3.7.2 Cas du tacrolimus..... | 38 |
| 3.8 Inhibition de la P-gp | 39 |
| 3.8.1 La recherche d'un inhibiteur..... | 39 |
| 3.8.2 Mécanismes d'inhibition..... | 39 |
| 3.8.3 Conséquences de l'inhibition | 40 |

| | |
|--|-----------|
| 3.8.4 Exemple du Valspodar | 41 |
| 3.9 P-gp et barrière hémato-encéphalique | 41 |
| 3.9.1 Le rôle protecteur de la P-gp au niveau de la BHE | 41 |
| 3.9.2 Le cas de la souris Knockout Abcb1a -/- | 42 |
| 4. La barrière hémato-encéphalique | 44 |
| 4.1 Rappels..... | 44 |
| 4.2 Structure de la BHE..... | 45 |
| 4.2.1 Une barrière anatomique | 45 |
| 4.2.2 Une barrière cellulaire..... | 46 |
| 4.2.3 Une barrière métabolique..... | 46 |
| 4.3 Les organes circumventriculaires | 48 |
| Présentation des objectifs de la thèse | 49 |
| Partie 2 : Matériel et Méthodes | 52 |
| 1. ARIS : Moteur de recherche en pharmacovigilance | 52 |
| 1.1 Introduction au système national de pharmacovigilance..... | 52 |
| 1.2 Le Logiciel ARIS | 52 |
| 2. Détermination d'un cadre de travail | 53 |
| 2.1 Choix des substrats de la P-gp | 54 |
| 2.2. Détermination des effets indésirables centraux | 55 |
| 2.3. Identification des inhibiteurs | 56 |
| 2.4. L'imputabilité des substances actives..... | 58 |
| 2.4.1 L'imputabilité intrinsèque | 58 |
| 2.4.1.1 Les critères chronologiques..... | 58 |
| 2.4.1.2 Les critères sémiologiques..... | 59 |
| 2.4.2 L'imputabilité extrinsèque..... | 60 |
| 2.4.3 Choix du critère d'imputabilité | 60 |
| 2.5 Les autres critères..... | 61 |
| 3. Choix d'une méthodologie adaptée..... | 61 |
| 3.1 Cadre des recherches..... | 61 |
| 3.2 Première tentative de détection des effets indésirables liés à une inhibition de la P-gp au niveau de la BHE | 62 |
| 3.3 Méthodologie retenue de détection des effets indésirables liés à une inhibition de la P-gp au niveau de la BHE..... | 64 |
| 4. Mise en oeuvre : Détection des cas probables..... | 66 |
| 4.1 Saisie dans le logiciel ARIS..... | 66 |
| 4.1.1 Etablir une banque de cas en rapport avec un substrat..... | 66 |

| | |
|---|-----------|
| 4.1.2 Saisie du premier filtre : "Effet indésirable central" | 67 |
| 4.1.3 Etape optionnelle : Saisie du second filtre "Inhibiteur" | 68 |
| 4.2 La sélection des cas : Analyse préliminaire..... | 68 |
| 4.2.1 Les situations entraînant l'exclusion systématique..... | 69 |
| 4.2.1.1 Surdosages volontaires ou involontaires..... | 69 |
| 4.2.1.2 Cas où l'inhibiteur n'apparaissait pas..... | 70 |
| 4.2.1.3 Cas où une pathologie pouvait justifier l'apparition de l'effet indésirable | 70 |
| 5. Discussion | 70 |
| 5.1 Cadre et objectif des discussions | 70 |
| 5.2 Exemples de situations impliquant une exclusion..... | 70 |
| 6. Résultats | 72 |
| 6.1 Digoxine..... | 72 |
| 6.1.1 Structure | 72 |
| 6.1.1.3 Propriétés chimiques..... | 73 |
| 6.1.2 Indications thérapeutiques..... | 74 |
| 6.1.3 Pharmacodynamie..... | 75 |
| 6.1.4 Pharmacocinétique | 78 |
| 6.1.4.1 Absorption..... | 78 |
| 6.1.4.2 Distribution..... | 78 |
| 6.1.4.3 Métabolisation et excrétion | 78 |
| 6.1.5 Profil d'effets indésirables centraux..... | 78 |
| 6.1.5.1 Principaux effets indésirables..... | 78 |
| 6.1.5.2 Effets indésirables liés à l'inhibition de la P-gp..... | 80 |
| 6.1.6 Interactions médicamenteuses | 81 |
| 6.1.8 Rapports de cas..... | 82 |
| 6.1.8.1 Cas collectés au CRPV | 82 |
| 6.1.8.2 Justification des cas exclus | 83 |
| 6.1.8.3 Cas retenus..... | 83 |
| 6.1.8.4 Conclusions..... | 87 |
| 6.2 Dompéridone | 89 |
| 6.2.1 Structure | 89 |
| 6.2.1.3 Propriétés chimiques..... | 89 |
| 6.2.2 Indications thérapeutiques..... | 90 |
| 6.2.3 Pharmacodynamie..... | 91 |
| 6.2.3.1 Sites d'actions au niveau central..... | 91 |
| 6.2.3.2 Sites d'actions périphériques..... | 92 |
| 6.2.4 Pharmacocinétique | 93 |

| | |
|---|------------|
| 6.2.4.1 Absorption..... | 93 |
| 6.2.4.2 Distribution..... | 94 |
| 6.2.4.3 Métabolisation..... | 94 |
| 6.2.4.4 Excrétion..... | 94 |
| 6.2.5 Profil d'effets indésirables centraux..... | 95 |
| 6.2.5.1 Les troubles extrapyramidaux..... | 95 |
| 6.2.5.2 Augmentation de la sécrétion de prolactine..... | 96 |
| 6.2.6 Interactions médicamenteuses..... | 97 |
| 6.2.6 Rapports de cas..... | 99 |
| 6.2.6.1 Cas collectés au CRPV..... | 99 |
| 6.2.6.2 Justification des cas exclus..... | 99 |
| 6.2.6.3 Cas retenus..... | 100 |
| 6.2.6.4 Conclusions à propos des troubles extrapyramidaux sous dompéridone..... | 102 |
| 6.3 Métoclopramide..... | 104 |
| 6.3.1 Structure et propriétés physicochimiques..... | 104 |
| 6.3.2 Indications thérapeutiques..... | 104 |
| 6.3.3 Pharmacodynamie..... | 105 |
| 6.3.4 Pharmacocinétique..... | 105 |
| 6.3.4.1 Absorption..... | 105 |
| 6.3.4.2 Distribution..... | 105 |
| 6.3.4.3 Métabolisation..... | 105 |
| 6.3.4.4 Elimination..... | 106 |
| 6.3.6 Posologie et mode d'administration..... | 106 |
| 6.3.7 Profil d'effets indésirables centraux..... | 107 |
| 6.3.6 Interactions médicamenteuses..... | 108 |
| 6.3.6 Rapports de cas..... | 108 |
| 6.3.6.1 Cas trouvés dans la base nationale de pharmacovigilance..... | 108 |
| 6.3.6.2 Cas exclus..... | 109 |
| 6.3.6.2 Cas retenus..... | 112 |
| 6.3.6.3 Discussion..... | 117 |
| 6.4 Quinine et quinidine..... | 118 |
| 6.4.1 Structure et propriétés chimiques..... | 118 |
| 6.4.2 Indications thérapeutiques..... | 119 |
| 6.4.3 Pharmacodynamie..... | 119 |
| 6.4.4 Pharmacocinétique..... | 120 |
| 6.4.5 Profil d'effets indésirables centraux..... | 121 |
| 6.4.6 Interactions médicamenteuses..... | 121 |
| 6.4.6 Rapports de cas de cinchonisme..... | 121 |

| | |
|--|------------|
| 6.4.6.1 Description du cas..... | 121 |
| 6.4.6.2 Interprétation | 123 |
| 6.4.6.3 Discussion..... | 124 |
| 7. Discussion | 125 |
| 7.1 Retour sur expérience | 125 |
| 7.3 Les associations à risque | 127 |
| 7.2 Recommandations aux professionnels de santé | 128 |
| 7.2.1 Identifier les substances à risque d'interaction..... | 128 |
| 7.2.1 Cas où l'interaction est évitable..... | 129 |
| 7.2.3 Cas où l'association est inévitable | 130 |
| Bibliographie..... | 133 |
| Serment de Galien..... | 141 |

Liste des tableaux et figures

Figures

| | |
|---|------------|
| <i>Figure 1 : Schéma de l'architecture de la membrane cellulaire, modèle de la "mosaïque fluide" __</i> | <i>20</i> |
| <i>Figure 2 : Schéma représentant la cinétique de diffusion de deux substances à travers une membrane biologique. _____</i> | <i>22</i> |
| <i>Figure 3 : représentation des différents types de transports membranaires. _____</i> | <i>24</i> |
| <i>Figure 4 : schéma de la structure commune aux protéines ABC : représentation des domaines NBD permettant l'hydrolyse de l'ATP, et des domaines TMD effluant le substrat (S). _____</i> | <i>25</i> |
| <i>Figure 5 : schéma représentant la position du gène <i>abcb1</i> sur le chromosome 7 _____</i> | <i>30</i> |
| <i>Figure 6 : Représentation développée de la structure de la glycoprotéine P. _____</i> | <i>31</i> |
| <i>Figure 7 : Schéma de la structure tertiaire de la p-gp. _____</i> | <i>32</i> |
| <i>Figure 8 : Représentation des génotypes de la mutation <i>c3435t</i> _____</i> | <i>33</i> |
| <i>Figure 9 : Schéma représentant les principales localisations de la p-gp impliquées dans la pharmacocinétiques des substrats du transporteur. _____</i> | <i>35</i> |
| <i>Figure 10 : Schéma représentant les différences entre un capillaire périphérique et un capillaire de la BHE. _____</i> | <i>44</i> |
| <i>Figure 11 : Comparaison de deux situations aboutissant à des effets neuropsychiques _____</i> | <i>50</i> |
| <i>Figure 12 : Logigramme de la sélection des cas d'interaction médicamenteuse via ARIS pour la première méthodologie. _____</i> | <i>63</i> |
| <i>Figure 13 : Logigramme de la sélection des cas d'interaction médicamenteuse via ARIS pour la méthodologie retenue. _____</i> | <i>65</i> |
| <i>Figure 14 : Capture d'écran du logiciel ARIS : le champ de recherche « médicament » _____</i> | <i>66</i> |
| <i>Figure 19 : Schéma représentant le blocage de la pompe na^+/k^+ ATPase par la digoxine _____</i> | <i>77</i> |
| <i>Figure 20 : Tableaux du peintre Vincent Van Gogh _____</i> | <i>79</i> |
| <i>Figure 23 : Effets de la dompéridone sur les différents sites d'action _____</i> | <i>92</i> |
| <i>Figure 26 : Structure du métoclopramide _____</i> | <i>104</i> |
| <i>Figure 28 : Logigramme décisionnel de la conduite à tenir lors de la prescription d'un médicament à risque d'interaction par inhibition de la p-gp. _____</i> | <i>128</i> |

Tableaux

| | |
|--|-----|
| <i>Tableau 1 : Impact des déficits en différents membres de la famille des transporteurs abc (8)</i> | 27 |
| <i>Tableau 2 : Présentation des localisations et fonctions de la p-gp (26)(27)</i> | 37 |
| <i>Tableau 3: Présentation des différents organes circumventriculaires et de leur implication physiologique</i> | 48 |
| <i>Tableau 4: Les effets indésirables centraux attendus correspondant aux substrats sélectionnés pour l'étude</i> | 56 |
| <i>Tableau 5 : Liste des inhibiteurs de la P-gp sélectionnés</i> | 57 |
| <i>Tableau 6 : les critères de l'imputabilité chronologique</i> | 59 |
| <i>Tableau 7 : Les scores d'imputabilité extrinsèque</i> | 60 |
| <i>Tableau 8 : Comparaison des propriétés de la digoxine et de la digitaline</i> | 73 |
| <i>Tableau 9 : Tableau détaillant les concentrations ioniques moyennes de part et d'autre de la membrane plasmique</i> | 76 |
| <i>Tableau 10 : comparaison des propriétés de la dompéridone, du métoclopramide et du dropéridol.</i> | 90 |
| <i>Tableau 11 : Fréquence comparée des troubles du mouvement induits par la dompéridone et le métoclopramide</i> | 107 |
| <i>Tableau 12 : Cas probables de troubles du mouvement liés au métoclopramide en co-prescription à un inhibiteur de la P-gp recensés</i> | 108 |
| <i>Tableau 13 : chronologie des administrations du cas n°3</i> | 115 |
| <i>Tableau 14 : Comparaison des propriétés de la quinine et de la quinidine</i> | 118 |
| <i>Tableau 15 : Comparaison des propriétés pharmacocinétique de la quinine et de la quinidine</i> | 120 |
| <i>Tableau 16 : Chronologie des symptômes et traitements du patient</i> | 123 |
| <i>Tableau 17 : Les substrats et inhibiteurs de p-gp</i> | 127 |
| <i>Tableau 18 : Liste des interactions mises en évidence</i> | 129 |

Abréviations officielles

ABC : ATP-binding cassette
ADN : Acide désoxyribonucléique
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament
ASC : Aire sous la courbe
ATP : Adénosine triphosphate
BHE : Barrière hémato-encéphalique
CRPV : Centre régional de pharmacovigilance
CYP : Cytochrome
MDR: Multidrug resistance
P-gp : Glycoprotéine P
SNC : Système nerveux central

Introduction

La glycoprotéine P est un transporteur présent à la surface de nombreuses cellules découvert en 1976. Il a fait l'objet de nombreuses études depuis lors, car son rôle dans la pharmacocinétique de nombreuses substances est reconnu. Il est à l'origine du phénotype de "Multi-drug resistance", qui permet notamment à certaines tumeurs d'échapper aux traitements de chimiothérapie.

Puis il est apparu que la P-gp avait un rôle dans la protection de l'organisme de part sa présence en grande quantité à la surface de cellules particulières, comme les hépatocytes, les entérocytes, les trophoblastes, et certaines cellules rénales.

La P-gp est également présente au niveau de l'endothélium des capillaires neuro-méningés qui forment la barrière hémato-encéphalique. Son rôle y est d'empêcher la pénétration de ses substrats au niveau central, où ils pourraient exercer une action délétère.

En clinique, l'inhibition de ce transporteur par certaines substances peut mener à des interactions médicamenteuses parfois graves, en particulier lorsque que la P-gp n'assure plus son rôle protecteur des structures centrales.

Ces interactions, peu fréquentes, souvent sous-estimées, mais parfois spectaculaires, doivent être identifiées afin d'être anticipées, et d'adopter une conduite rationnelle lorsqu'elles surviennent.

Partie 1 : Etat de l'art

1. Les échanges transmembranaires

Tous les compartiments cellulaires et subcellulaires sont délimités par des membranes phospholipidiques ayant une perméabilité très sélective, ce qui permet de maintenir une composition différente entre les liquides intracellulaires et extracellulaires. Elles ont une épaisseur comprise entre 7 et 8 nm, et sont formées de deux feuillets constitués principalement de lipides (phospholipides et cholestérol), mais elles contiennent également des protéines attachées ou non aux phospholipides (récepteurs transmembranaires, canaux protéines, protéines d'échange...) et d'une petite partie de glucides (glycoprotéines, antigènes de reconnaissance cellulaire)(1).

Ces membranes possèdent de nombreuses fonctions essentielles à la survie cellulaire :

- Elles ont un rôle de compartimentation, qui permet notamment de maintenir un milieu intracellulaire de composition constante.
- Elles permettent l'échange d'informations entre les cellules via différentes structures : jonctions intercellulaires, pores transcellulaires, récepteurs hormonaux... Cette communication à plus ou moins grande distance est essentielle à la vie de la cellule.
- Elles peuvent produire des structures particulières qui permettent les mouvements de la cellule : pseudopodes, phagocytose, endocytose...
- Elles sont dotées d'antigènes de surface qui sont impliqués dans le processus de reconnaissance cellulaire.
- Leur structure lipidique est un milieu à part entière, qui permet à certaines réactions chimiques de se produire si elles nécessitent un milieu hydrophobe (2).

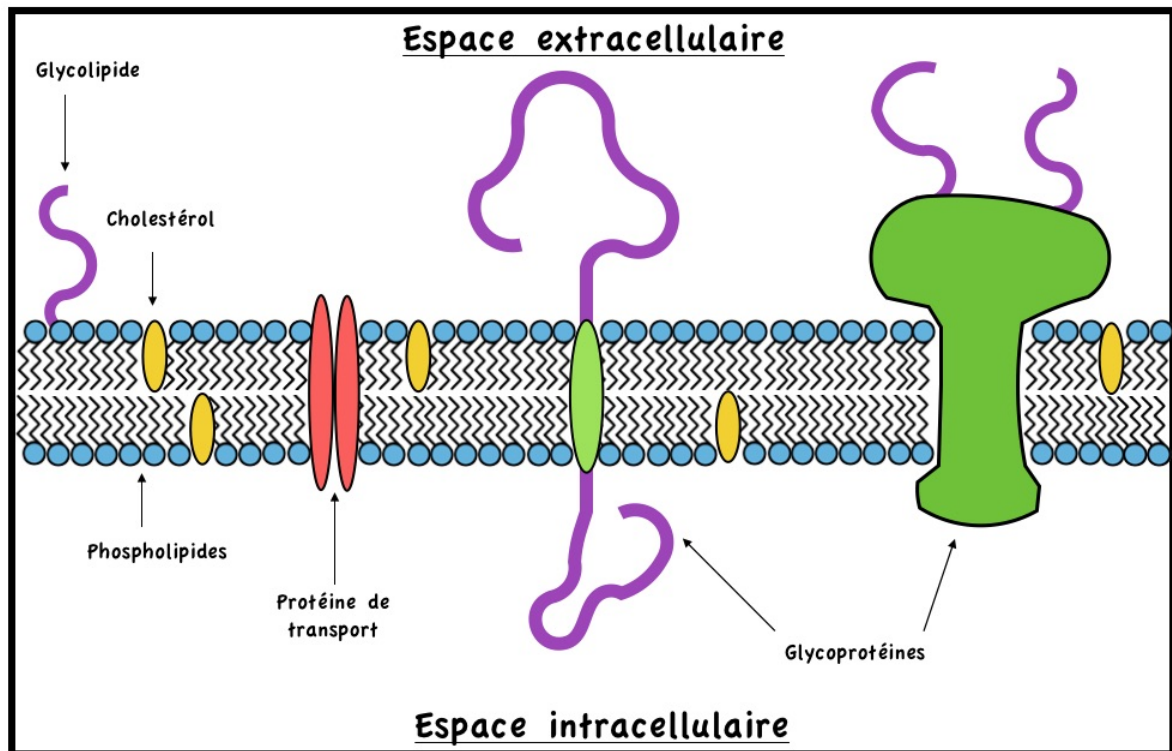


Figure 1 : Schéma de l'architecture de la membrane cellulaire, modèle de la "mosaïque fluide", (Singer & Nicolson, 1972).

Sur cette représentation, les phospholipides forment une bicouche stabilisée par le cholestérol. La membrane comporte des protéines telles que des récepteurs, des transporteurs, des canaux...

L'échange de matériaux entre l'intérieur et l'extérieur de la cellule est une fonction capitale : ces échanges garantissent une composition constante du milieu intracellulaire nécessaire au bon fonctionnement du métabolisme cellulaire : apport en glucides, en acides aminés, en lipides, gaz, particules ioniques, et excrétion des résidus du métabolisme, hormones, etc. Selon les gradients de concentration et la taille des éléments impliqués, ces derniers seront pris en charge de différente façon pour traverser la membrane plasmique.

Il existe deux grand types de transport : le transport actif, et le transport passif.

1.1. Les différents types de transports passifs

Le transport passif concernera des molécules de petite taille qui traverseront la membrane de façon plus ou moins autonome, suivant un gradient de concentration. C'est un phénomène qui ne nécessitera pas de consommation d'énergie. On distingue classiquement trois types de transport passif (3).

1.1.1 La diffusion simple

La membrane plasmique est perméable à certains éléments, qui pourront alors traverser la membrane de façon libre, du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré afin d'atteindre une situation d'équilibre osmotique. C'est le cas de gaz comme le dioxygène, le dioxyde de carbone, ou le monoxyde de carbone. Quelques molécules de plus grosse taille peuvent traverser ces membranes librement : l'urée, l'éthanol, les stéroïdes. Plus les molécules concernées seront petites et hydrophobes, plus elles traverseront rapidement la membrane plasmique.

1.1.2 La diffusion facilitée

Elle concerne des molécules de plus grosse taille et non lipophiles, comme les sucres et les ions. Elles pourront dans certains cas traverser la membrane grâce à des protéines porteuses, ou des protéines tunnels. Ces transports ne nécessitent pas de consommation d'énergie mais sont très sélectifs.

1.1.3 L'osmose

L'osmose concernera les mouvements de l'eau à travers la membrane des cellules : via des pores appelés aquaporines, l'eau se déplacera du côté de la membrane où le milieu sera le moins osmolaire, vers celui où il le sera plus.

La principale différence entre ces types de transport est la cinétique de diffusion. En effet, la diffusion simple et l'osmose ne sont pas saturables et leur cinétique de diffusion sera fonction de la différence de concentration de part et d'autre de la membrane. Les transporteurs sont quant à eux saturables, et ils atteindront une cinétique maximale dans les situations où tous les sites transporteurs seront occupés.

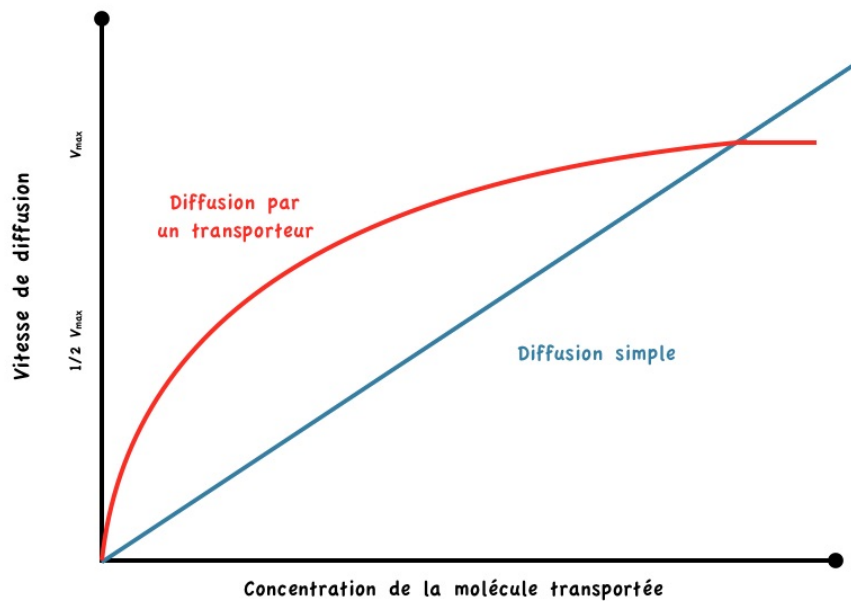


FIGURE 2 : SCHEMA REPRESENTANT LA CINETIQUE DE DIFFUSION DE DEUX SUBSTANCES A TRAVERS UNE MEMBRANE BIOLOGIQUE.

La vitesse de la diffusion simple n'est pas saturable et proportionnelle À la concentration de la substance dans le milieu. La diffusion par transporteur est saturable, car dépend du nombre de transporteurs et de leur capacité à prendre en charge le substrat (4).

1.2 Les différents types de transports actifs

1.2.1 Les transporteurs ATP-dépendants

Le transport actif est caractérisé par le fait qu'il nécessite la présence d'un transporteur qui consommera de l'énergie, le plus souvent sous forme d'adénosine triphosphate (ATP). Cette consommation d'énergie permet au transport actif de prendre en charge des substrats et de leur faire traverser les membranes contre leur gradient de concentration. Ce sont ces transporteurs qui permettent de conserver une composition du milieu intracellulaire différente de celle milieu extracellulaire. Ces transporteurs agissent comme des pompes enchâssées dans la paroi cellulaire, les plus connus sont la pompe "Na⁺/K⁺ ATPase", et la superfamille des transporteur ABC (3).

La pompe "Na⁺/K⁺ ATPase"

Cette protéine permet de maintenir des concentrations élevées de potassium dans le liquide intracellulaire, et d'effluer le sodium dans le liquide extracellulaire. Cela a un intérêt au niveau neuromusculaire : ce gradient ionique est impliqué dans la transmission de l'influx nerveux, la contraction des muscles squelettiques, le rythme cardiaque, etc. (1).

Les transporteurs "ATP-binding cassette" (ATP) :

C'est une vaste famille de transporteurs, qui comprend une cinquantaine de membres. Elles sont particulièrement présentes aux interfaces d'échanges entre les différents milieux de l'organisme comme les reins, le tractus gastro-intestinal, le foie... Cette famille de transporteurs est spécialisée dans le transport de nombreux éléments comme des ions ou des xénobiotiques (5).

1.2.2 Le transport actif secondaire.

Ces transporteurs sont formés d'un couplage entre un transport primaire qui fonctionne selon un gradient de concentration et un transport secondaire qui s'effectuera contre son gradient de concentration. Le transport primaire produit l'énergie nécessaire au fonctionnement du transport secondaire. Le transport secondaire sera appelé symport ou antiport selon si les deux substrats seront pris en charge dans le même sens ou non (3).

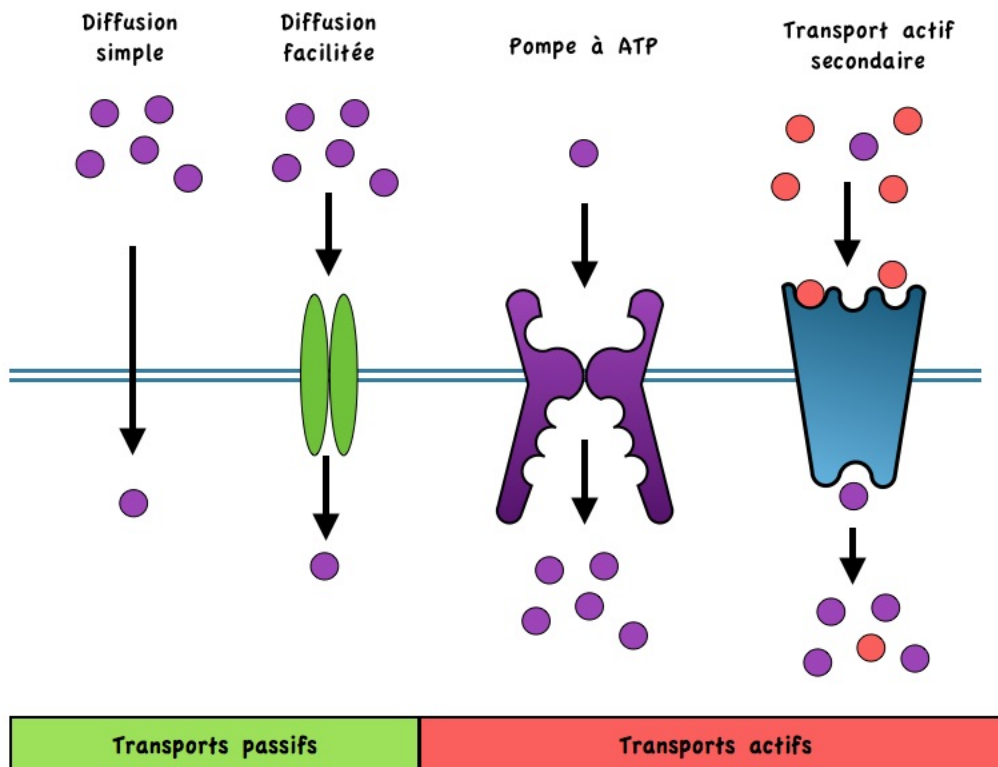


Figure 3 : représentation des différents types de transports membranaires.

Les transports passifs s'effectuent dans le sens du gradient de concentration, et ne nécessitent pas de consommation d'énergie contrairement aux transports actifs. Ces derniers puisent cette énergie dans la consommation d'ATP ou utilisent le gradient de concentration d'une autre substance.

2. Les transporteurs ABC

2.1 Structure des transporteurs ABC

Les transporteurs ABC ont une structure particulièrement conservée dans tout le monde vivant : ils sont présents chez les eucaryotes, procaryotes et les archéobactéries. Cette distribution et leur conservation reflètent l'importance de leur rôle dans les fonctions d'homéostasie cellulaire. Les transporteurs ABC sont tous formés de quatre domaines : deux domaines hydrophobes qui permettent au transporteur de reconnaître le substrat et de deux domaines hydrophiles qui permettent la liaison de l'ATP, et donc la consommation d'énergie. Ce dernier

domaine est nommé "ATP-binding cassette" et leur présence caractérise toutes les protéines de la familles des transporteurs ABC (5).

Une protéine ABC est composée de deux protéines transmembranaires, chacune composée d'au moins deux domaines : un domaine cytosolique (NBD) et un domaine transmembranaire (TMD). Deux protéines doivent former des homodimères ou hétérodimères pour former un transporteur ABC pleinement actif.

Les domaines transmembranaires possèdent de nombreux segments hydrophobes qui traversent la membrane cellulaire en formant un canal transmembranaire. Ces domaines transmembranaires possèdent des séquences bien plus variables que les domaines cytosoliques, ces derniers présentant des domaines particulièrement bien conservés : les motifs Walker 1 et Walker 2, de courtes séquences d'acides aminés qui servent à la liaison des nucléotides, et les motifs d'acides aminés "LSGGQ". La présence de motif "LSGGQ" entre deux motifs de Walker permet la caractérisation d'un domaine "ATP-binding cassette". En effet, la seule présence des motifs de Walker ne permet pas à elle seule d'identifier un transporteur ABC car ces motifs se retrouvent chez d'autres transporteurs, comme certaines protéines kinases (6).

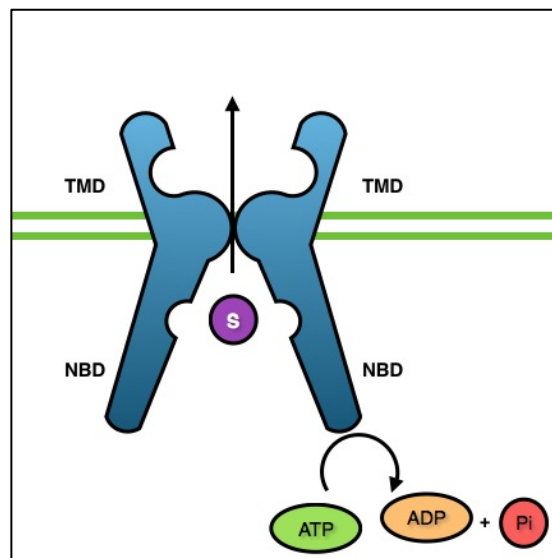


Figure 4 : schéma de la structure commune aux protéines ABC : représentation des domaines NBD permettant l'hydrolyse de l'ATP, et des domaines TMD effluant le substrat (S).

Les domaines transmembranaires "TMD" sont donc le site de fixation au substrat alors que les domaines cytosoliques "NBD" permettent d'utiliser l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP pour déclencher les changements conformationnels du transporteur.

2.2 Pathogénie des transporteur ABC

Les transporteurs ABC sont présents à l'interface de nombreux organes et assurent l'homéostasie cellulaire, la détoxification, la protection de l'organisme vis à vis des xénobiotiques. Chaque sous-famille de transporteur ABC n'est pas répartie de manière homogène dans l'organisme, et une mutation dans le gène codant pour un de ces transporteurs peut aboutir à une pathologie due au défaut de fonctionnement qui en résulte. L'exemple le plus fréquent est la mucoviscidose, maladie génétique liée à une mutation du gène codant pour la protéine CFTR/ABCC7 (7).

| Nom | Fonctions | Maladies associées | Phénotype |
|---------------|--|---|---|
| ABCA1 | Transport de cholestérol et de phospholipides | Maladie de Tangier | Athérosclérose Déficiency en lipoprotéines à haute densité (HDL) |
| ABCA2 | Résistance aux médicaments | Maladie d'Alzheimer | Troubles neurodégénératifs |
| ABCA3 | Résistance aux xénobiotiques | Détresse respiratoire néonatale | Déficiency en surfactant pulmonaires |
| ABCA4 | Transport des rétinoïdes | Maladie de Stargadt Rétinopathie pigmentaire Dégénérescence maculaire | Baisse de l'acuité visuelle |
| ABCA7 | Non connue | Syndrome de Sjögren | Sécheresse oculaire et buccale |
| ABCA12 | Non connue | Ichtyose Harlequin Ichtyose lamellaire de type II | Hyperkératose (tégument crouteux), troubles respiratoires, infectieux ou alimentaires Peau sèche, accumulation des squames |
| ABCB1 | Résistance aux médicaments Protection contre les xénobiotiques hydrophobes | Résistance multiple des cellules cancéreuses aux médicaments cytotoxiques | Echec de la chimiothérapie anticancéreuse |
| ABCB2 | Transport des peptides | Déficiency immunitaire | |
| ABCB3 | Transport des peptides | Déficiency immunitaire | Vascularisation nécrosante |
| ABCB4 | Transport d'acide biliaire Transport de la phosphatidylcholine | Cholestase intrahépatique familiale progressive de type 3 | Insuffisance hépatique |
| ABCB7 | Transport de fer | Anémie sidéroblastique liée à l'X | Troubles neurologiques |
| ABCB11 | Transport d'acides biliaires | Cholestase intrahépatique familiale progressive de type 2 | Insuffisance hépatique |
| ABCC1 | Résistance aux médicaments Protection contre les xénobiotiques hydrophobes | Résistance multiple des cellules cancéreuses aux médicaments | Echecs de la chimiothérapie anticancéreuse |
| ABCC2 | Efflux d'anion organique | Syndrome de Dubin-Johnson | Ictère bénin chronique Hyperbilirubinémie |
| ABCC6 | Non connue | Pseudoxanthome élastique | Pathologie héréditaire du tissu conjonctif Calcification et fragmentation des fibres élastiques (peau, rétine, parois artérielles) |
| ABCC7 | Canal ion chlorure | Mucoviscidose | Troubles respiratoires (inflammation chronique des bronches) Troubles digestifs (pancréas, intestin) |
| ABCC8 | Récepteur aux sulfonylurées | Hyperinsulinisme congénital de l'enfant | Hypoglycémie |
| ABCC9 | Régulation du canal potassique à ATP | Cardiomyopathie dilatée avec tachycardie ventriculaire | Insuffisance cardiaque |
| ABCD1 | Transport intracellulaire des acides gras à très longues chaînes | Adrénoleucodystrophie | Démyélinisation progressive du système nerveux central et insuffisance surrénale |
| ABCD3 | | Syndrome de Zellweger (type 2) | Syndrome cérébro-hépto-rénal Leucodystrophie Absence de péroxyosomes |
| ABCG2 | Résistance aux médicaments MDR | Protoporphyrine érythropoïétique | Photosensibilité aiguë |
| ABCG5 | Transport des stérols | Sitostérolémie | Hypercholestérolémie et artériosclérose prématurée |
| ABCG8 | Transport des stérols | Sitostérolémie | Hypercholestérolémie et artériosclérose prématurée |

Tableau 1 : Impact des déficits en différents membres de la famille des transporteurs abc (8)

3. La glycoprotéine P

3.1 Rôle de la glycoprotéine P

Les transporteurs ABC peuvent prendre en charge des substrats physiologiques (ions, glucides, hormones...) mais également des substrats exogènes. Dans ce cas, les transporteurs sont impliqués dans la détoxification de xénobiotiques, quelle que soit leur provenance, leur structure et leur taille : c'est le phénomène de "Multi Drug Resistance" (MDR). Ce phénomène est bien connu en oncologie, où il est la cause de nombreuses résistances aux traitements de chimiothérapie (9).

L'efficacité du médicament, ainsi que sa toxicité, dépendent de ses caractéristiques pharmacocinétiques : absorption, distribution, métabolisation, élimination. A tous ces niveaux, une protéine membre des transporteurs ABC intervient, et peut ainsi modifier le devenir d'une molécule dans l'organisme : le récepteur Multi-Drug Resistance-1 (MDR1) plus communément appelé Glycoprotéine P (P-gp), pour "permeability-glycoprotein"(10). Cette dernière est un des principaux responsables de la résistance aux traitements par les cellules cancéreuses qui la surexpriment, ce se traduit par une augmentation de l'efflux des traitements chimiothérapeutiques hors de ces cellules, ce qui diminue leur efficacité. Certaines cellules cancéreuses exprimeront plus volontiers de grandes quantités de P-gp, comme les tumeurs hépatiques ou rénales, du fait de la présence naturellement importante de ce transporteur à la surface de ces tissus en situation physiologique (11). Mais d'autres tumeurs sont capables d'augmenter leur expression de P-gp au cours du temps, accroissant leur résistance à ces traitements (12).

La glycoprotéine P est responsable de l'efflux de nombreux médicaments de chimiothérapie d'origine naturelle(13), tels que :

- les anthracyclines, issues de bactéries du genre *Streptomyces*
- les vinca-alcaloïdes issus de la Pervenche de Madagascar, *Cantharanthus roseus*.
- les taxanes, issus de l'If de l'Ouest, *Taxus brevifolia*.
- l'épipodophyllotoxine, issue de la Podophylle d'Amérique, *Podophyllum peltatum*.

Ces substances n'ont pas de structure commune, mais toutes sont exportées des cellules par la P-gp. Ce transporteur agit donc comme une pompe capable d'effluer hors des cellules un grand nombre de substances aux propriétés différentes.

3.2 Fonctionnement de la PGP : hydrolyse de l'ATP, multiplicité de reconnaissance

La glycoprotéine P a été découverte en 1976 par JULIANO et LING (10) sur des cellules d'ovaires de hamster chinois sélectionnées pour leur résistance à la colchicine, substance cytotoxique issue de la colchique, *Colchicum autumnale*. Ils découvrirent alors que cette résistance était due à la présence d'une protéine de surface qui limitait la perméabilité membranaire à la colchicine, et que cette "glycoprotéine de perméabilité" n'était pas présente en quantité égale à la surface de toutes les cellules.

Par la suite, l'implication de la glycoprotéine P dans la résistance à un certains nombre de thérapies anticancéreuses suscitera un vif intérêt : certaines cellules sont capables de développer une tolérance croissante à un agent cytotoxique quand sa concentration augmente dans le milieu de culture. On parle de phénotype "Multi-Drug Resistance" car, dans le cas de la P-gp, un grand nombre de substances sont concernées, sans analogie de structure bien définie.

L'activité de la P-gp ne se limite pas à une activité anti-tumorale : de nombreuses substances sont prises en charge par ce transporteur, présent en grand nombre à la surface des cellules d'organes comme le foie ou les reins, qui ont un rôle important dans la détoxification de l'organisme.

3.3 Structure de la P-gp

3.3.1 Le gène ABCB1

Le gène ABCB1, codant pour la P-gp est composé de près de 210kb, sur le bras long du chromosome 7, en position 7q21.1.

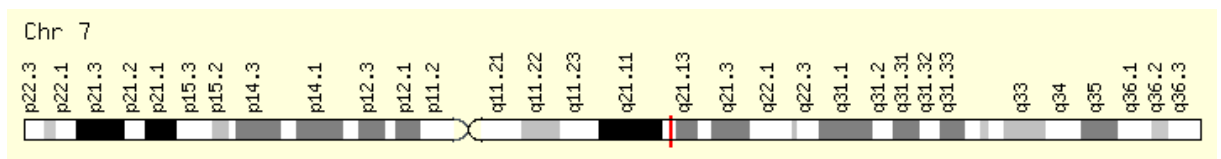


Figure 5 : schéma représentant la position du gène abcb1 sur le chromosome 7 (14) (issu de genecards)

3.3.2 Structure peptidique

Le gène ABCB1 code pour une protéine de 1280 acides aminés, d'une masse moléculaire de 141kDa. Une fois glycosylée sur son domaine N-terminal, la masse de la glycoprotéine atteindra 170kDa. Elle est composée de deux glycopeptides homologues, qui s'assemblent pour former un canal transmembranaire au travers duquel les substances pourront être évacuées.

La partie N-terminale de la protéine comporte 6 domaines transmembranaires, suivis d'un large domaine cytoplasmique qui comporte le domaine de liaison à l'ATP. S'ensuit 6 autres domaines transmembranaires qui présentent près de 78% d'homologie aux premiers, et enfin un nouveau domaine cytoplasmique de liaison à l'ATP du côté C-terminal (15).

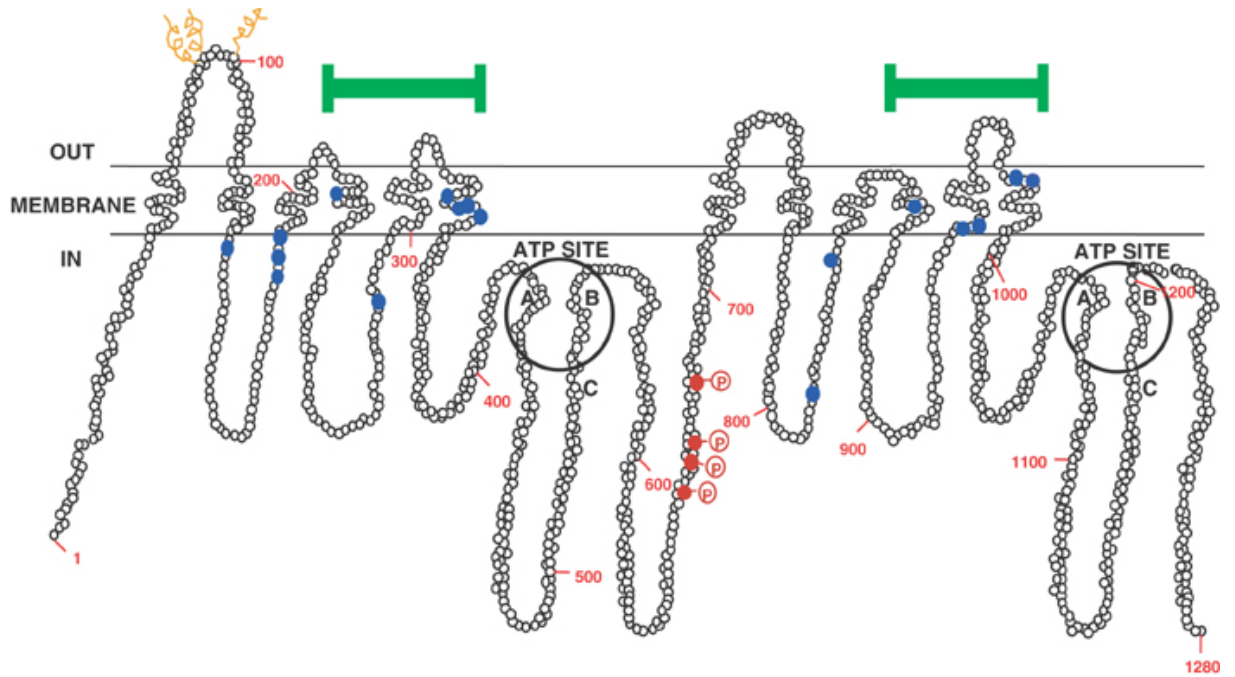


Figure 6 : Représentation développée de la structure de la glycoprotéine P.

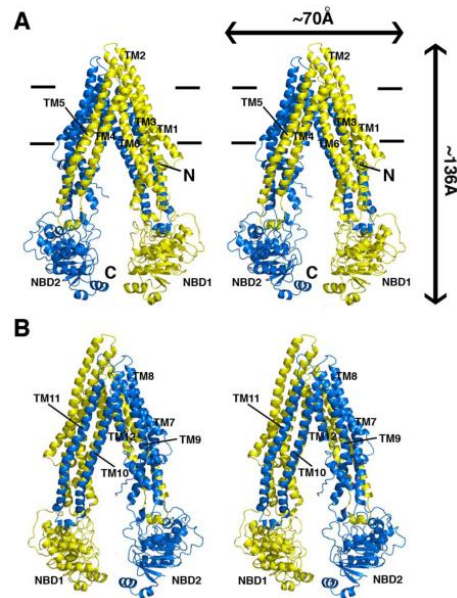
Les séquences d'acides aminés formant les sites transmembranaires (TMD) et les sites de liaison aux nucléotides (NBD) sont représentés sur la figure 6. Au total, la protéine est formée de 1280 acides aminés (16).

Chaque domaine transmembranaire est formé d'une vingtaine d'acides aminés hydrophobes reliés par des boucles cytoplasmiques ou extracellulaires. Le domaine de liaison aux nucléotides, situé sur la partie cytoplasmique de la protéine, est formé d'environ 250 acides aminés.

3.3.3 Structure tertiaire

La P-gp est un dimère : deux couples de domaines NBD et TMD, qu'ils soient identiques ou présentant une certaine variabilité, sont reliés par un enchaînement de 60 acides aminés.

Figure 7 : Schéma de la structure tertiaire de la p-gp.



Sur cette figure, les domaines transmembranaires 1 à 6 et 7 à 12 sont respectivement colorés en jaune et bleu. Ils forment un canal traversant la membrane plasmique représentée approximativement par les traits noirs parallèles (17).

La structure tertiaire de la P-gp laisse apparaître une large cavité perpendiculaire à la membrane cellulaire, délimitée par les 12 domaines transmembranaires. Les deux domaines de liaison à l'ATP se présentent sur la face intracellulaire de la protéine. Les domaines transmembranaires 4 et 6, et 10 et 12 permettent l'entrée de molécules hydrophobes grâce à des chaînes latérales plus courtes qui agissent comme deux volets qui s'ouvrent sur le canal lors de l'hydrolyse des domaines de liaison à l'ATP. La cavité ainsi ouverte présente un volume important, d'environ 6000\AA^3 qui peut accueillir deux substrats à la fois (18).

Le domaine présumé de liaison aux xénobiotiques est une poche principalement formée de résidus hydrophobes et aromatiques. Parmi les 73 résidus accessibles au solvant, dans la cavité interne, seuls 15 sont polaires, et 2 seraient potentiellement

chargés (18). Cela explique que les substrats de la P-gp soient majoritairement des substances hydrophobes (19).

Une fois la substance liée à la poche hydrophobe de reconnaissance du substrat, les domaines de liaison aux nucléotides hydrolysent deux molécules d'ATP. Ceci induit un changement conformationnel du transporteur ce qui permet un relargage des substances dans le milieu extracellulaire via le canal transmembranaire.

3.4 Variabilité génétique de la P-gp

Le gène MDR1 codant pour la P-gp est soumis à un polymorphisme génétique, ce qui explique les variabilités d'expression du transporteur. Cela influe le devenir des substances dans l'organisme des sujets atteints de ces mutations (20).

La plupart de la trentaine de mutations identifiées n'ont pas de conséquences sur l'expression de la protéine : ce sont des mutations introniques, dites silencieuses. La mutation C3435T, localisée dans l'exon 26 est silencieuse, mais il est apparu que les génotypes 3435TT exprimaient plus faiblement la P-gp que les génotypes 3435CT ou 3435CC, notamment au niveau du pôle apical des cellules du duodénum.

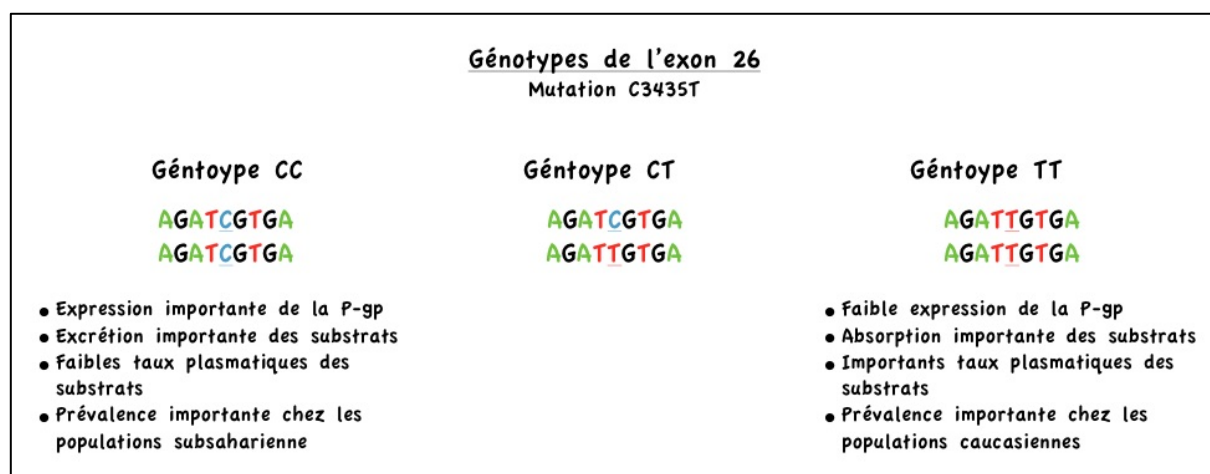


Figure 8 : Représentation des génotypes de la mutation c3435t

Cette mutation modifie donc l'absorption de substances chez les sujets concernées par ce génotype : des études ont montré que chez les sujets de

phénotype T, les concentrations plasmatiques de digoxine étaient plus importantes, en comparaison aux sujets C, après administration de quantités identiques (21).

3.5 La glycoprotéine P et le Cytochrome 3A4

L'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP 3A4) est une enzyme notamment située au niveau du réticulum endoplasmique des hépatocytes. Cette enzyme est impliquée dans la métabolisation de nombreux xénobiotiques, permettant ainsi leur élimination.

Le CYP 3A4 est également présent au niveau de l'épithélium intestinal, où il joue un rôle dans la résorption et l'activation de certains médicaments (22).

Les substrats de la P-gp sont le plus souvent des composés lipophiles également substrats de du CYP 3A4. C'est pourquoi un lien est suspecté entre le CYP 3A4 et la P-gp. Les gènes codants pour ces deux transporteurs sont tout deux situés sur le chromosome 7, en position 7q21.1 pour la P-gp et 7q22.1 pour le CYP 3A4. On suppose que l'induction de ces gènes est liée : une induction de l'expression du CYP 3A4 entraîne une augmentation de l'expression de la P-gp. On suppose donc que ces gènes sont régulés par le même mécanisme (23).

Ce lien rend complexe l'étude d'une de ces protéines indépendamment de l'autre, du fait de cette proximité sur le plan génétique et fonctionnel.

Cette règle souffre de quelques exceptions : La digoxine, un antiarythmique fréquemment utilisé, est une des rares substance à avoir la particularité de n'être substrat que de la P-gp. Médicament à marge thérapeutique étroite et fréquemment dosé dans le sang des patients, son étude est intéressante pour mieux connaître le fonctionnement de la P-gp (24).

3.6 Localisation tissulaire de la P-gp

La P-gp est physiologiquement présente à la surface des cellules de nombreux tissus sains, impliqués dans la détoxification de l'organisme ou nécessitant une protection accrue. Chez les mammifères, elle ne fonctionne quand dans un seul sens : de l'intérieur vers l'extérieur de la cellule (25).

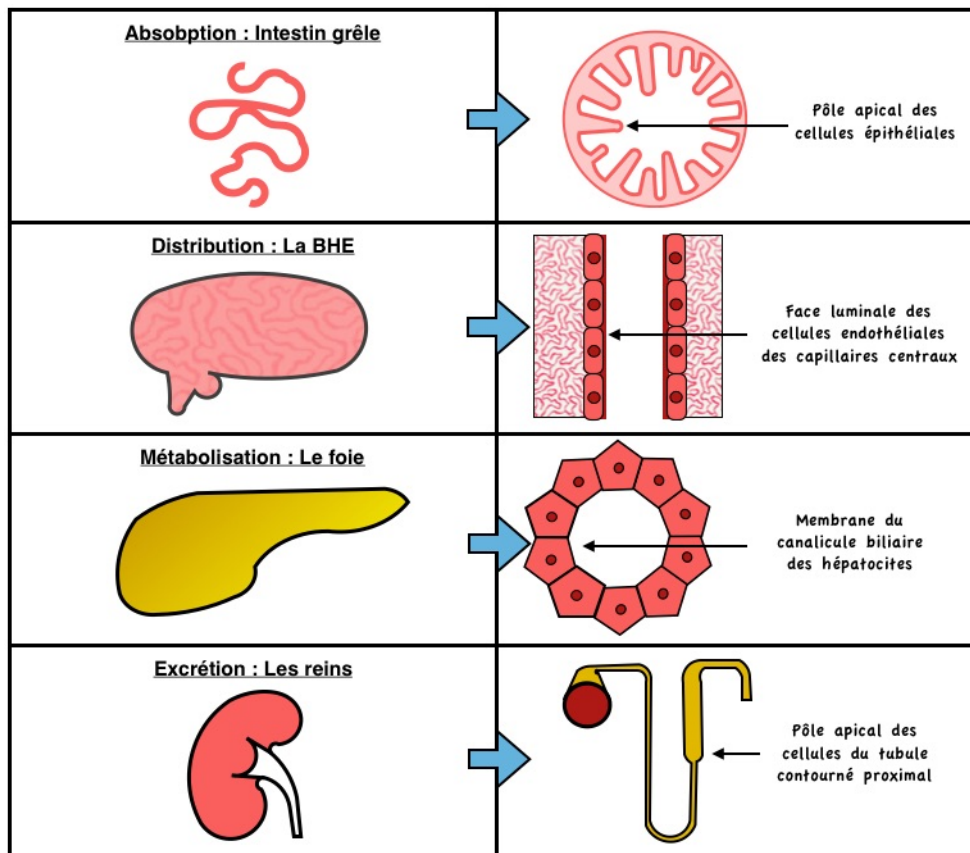


Figure 9 : Schéma représentant les principales localisations de la p-gp impliquées dans la pharmacocinétiques des substrats du transporteur.

La P-gp est impliquée dans la détoxification de l'organisme, en agissant sur :

3.6.1 L'absorption

La P-gp est présente au niveau du pôle apical des cellules du colon et du jéjunum. Aussitôt qu'elles ont pénétré dans les cellules digestives, les molécules indésirables sont expulsées dans la lumière du tube digestif. C'est une première

barrière à la pénétration de certains médicaments dans la circulation sanguine, via une limitation de l'absorption.

3.6.2 L'élimination

Au niveau rénal, la P-gp permet l'élimination des xénobiotiques dans les urines. Elle y est présente à la surface des cellules du tubule contourné proximal. Sa présence a également été mise en évidence à la surface des hépatocytes : certaines substances peuvent ainsi être relarguées dans la bile.

3.6.3 La protection de certains organes particulièrement sensibles

La P-gp a été mise en évidence au niveau d'organes privilégiés comme le coeur, les organes reproducteurs, le trophoblaste du placenta. Elle est également présente au niveau de la barrière hémato-encéphalique, sur la face luminale de l'endothélium des capillaires sanguins du cerveau, qui participe à la protection des structures nerveuses centrales en l'isolant du reste de l'organisme.

| Organe | Localisation | Fonction |
|--------------------------------|--|---|
| Intestin grêle, Colon | Pôle apical des cellules épithéliales | Sécrétion des xénobiotiques dans la lumière intestinale, diminution de l'absorption des xénobiotiques |
| Rein | Pôle apical des cellules du tubule contourné proximal | Sécrétion des xénobiotiques dans l'urine |
| Foie | Membrane du canalicule biliaire des hépatocytes | Sécrétion des xénobiotiques dans la bile |
| Système nerveux central | Face luminale des cellules endothéliales de la BHE | Protection du SNC |
| Placenta | Trophoblastes | Protection du fœtus |
| Coeur | Membrane des cellules endothéliales myocardiques | Protection du coeur |
| Surrénales | Surface des cellules de la médulla et du cortex | Sécrétion des stéroïdes endogènes |
| Testicules | Cellules endothéliales des capillaires sanguins (barrière hémato-testiculaire) | Protection des spermatozoïdes |
| Oeil | Barrière hémato-rétinienne | Protection de l'oeil |
| Moelle osseuse hématopoïétique | Cellules souches de la MOH | Protection des cellules souches |
| Système immunitaire | Macrophages matures Cellules Natural Killer Lymphocytes T et B | Transport des interleukines 2 et 4 Transport de l'interféron gamma |
| Sang | Cellules sanguines mononucléaires périphériques | Protection contre les xénobiotiques |

Tableau 2 : Présentation des localisations et fonctions de la p-gp (26)(27)

3.7 Substrats de la PGP

3.7.1 Caractéristiques des substrats de la P-gp

La P-gp prend en charge de nombreux substrats qui n'ont pas de structure commune. A ce jour, aucune règle ne permet de déterminer si une substance sera prise en charge par la P-gp ou non.

Cependant, les substrats de la P-gp semblent présenter au moins une des caractéristiques suivantes (28) :

- bases faiblement lipophiles comme le méthotrexate
- cations lipophiles comme les anthracyclines
- substances neutres polycycliques comme la digoxine
- composés amphiphiles
- peptides hydrophobes comme la cyclosporine A
- masse moléculaire comprise entre 200 et 1800 Daltons.

On considère globalement que la P-gp efflue indistinctement un large éventail de substances lipophiles de taille moyenne.

La P-gp prend en charge des molécules de divers classes thérapeutiques : antirétroviraux, immunosuppresseurs, antidépresseurs, analgésiques, antibiotiques... Or certains de ces substrats sont des médicaments dits à marge thérapeutique étroite, dont la concentration thérapeutique est proche de la concentration toxique. C'est sur la pharmacocinétique de ces substances que l'impact de la P-gp se fera le plus sentir.

3.7.2 Cas du tacrolimus

Le tacrolimus est un immunosuppresseur utilisé pour diminuer le risque de rejet à la suite de transplantations. Ce dernier étant un substrat de la P-gp, et il a été démontré que les taux plasmatiques de sujets de génotype 3435CC étaient moindres que chez les sujets 3435TT (29). Dans ce dernier groupe, la diminution de l'expression de P-gp au niveau intestinal permet une meilleure assimilation de l'immunosuppresseur. L'efficacité de ce dernier étant directement liée à ses concentrations plasmatiques, une surexpression de la P-gp implique un risque d'échec thérapeutique (30).

La P-gp est également présente au niveau des lymphocytes T, principal site d'action du tacrolimus : une surexpression de la P-gp à ce niveau influe directement l'efficacité thérapeutique du médicament (31).

Les populations d'Afrique sub-saharienne présentent un taux de génotype CC de l'ordre de 80%, ce qui implique une bonne efficacité du transporteur. Chez ces sujets, il faudra fréquemment augmenter la dose administrée de tacrolimus pour parvenir au même taux d'immunosuppression que chez les populations caucasiennes (30).

Si une différence d'expression de la P-gp peut mener à de telles différences d'absorption et de cinétique d'action, on peut aisément imaginer que l'administration d'un inhibiteur de la P-gp peut avoir des conséquences non

négligeables sur l'équilibre d'un traitement tel que l'immunosuppression par tacrolimus.

3.8 Inhibition de la P-gp

3.8.1 La recherche d'un inhibiteur

Le but de nombreuses recherches actuelles est la découverte d'un inhibiteur de la P-gp qui permettrait de sensibiliser certaines tumeurs à des médicaments de chimiothérapie efflués par le transporteur, ou à améliorer la biodisponibilité de certains traitements. Jusqu'à maintenant, tous les essais d'inhibition artificielle de la P-gp ont été voués à l'échec à cause d'effets indésirables rédhitoires, et d'un manque d'efficacité de l'inhibition (32).

Certaines substances présentent la capacité d'inhiber l'activité de la P-gp de façon plus ou moins prononcée. C'est le cas du vérapamil, un antihypertenseur de la classe des inhibiteurs calciques. Ce dernier est fréquemment prescrit et peut modifier de façon importante la pharmacocinétique de substrats de la P-gp administrés de façon concomitante (33).

Les conséquences sur l'organisme d'une inhibition de la P-gp sont similaires à l'inhibition enzymatique du CYP 3A4, quoi que plus discrète : les substrats de la P-gp sont mieux absorbés, moins rapidement éliminés, provoquant une accumulation et ainsi une augmentation des taux plasmatiques. De plus, ils diffusent mieux dans les tissus habituellement protégés tels que le système nerveux central, le placenta...

3.8.2 Mécanismes d'inhibition

La modulation de l'activité de la P-gp est due à différents mécanismes dépendant de l'inhibiteur ou du substrat en cause. Il existe des interactions dépendantes du substrat : lorsque plusieurs substrats ont le même site de fixation au transporteur, seul celui ayant la plus grande affinité pour le site va pouvoir se fixer et être efflué.

D'autre part, il existe une inhibition directe du transporteur provoquée par des substances capables de bloquer le site d'hydrolyse de l'ATP, ou d'empêcher le changement de conformation de la P-gp nécessaire à son activité. Dans ces cas, le transporteur n'est plus actif (34).

3.8.3 Conséquences de l'inhibition

Les conséquences attendues d'une inhibition de la P-gp chez un sujet auront une portée différente selon si l'inhibiteur est administré ponctuellement ou régulièrement.

Si un inhibiteur et un substrat sont administrés de façon concomitante et chronique chez un patient, une situation d'équilibre pharmacocinétique peut être atteinte, et l'inhibition du transporteur pourra être silencieuse.

A l'inverse, plusieurs cas de figures sont envisageables en cas d'administration ponctuelle d'un inhibiteur :

- Augmentation des effets indésirables d'un traitement : si l'efflux de substances n'est plus correctement assurée par la P-gp, ces dernières vont pouvoir se retrouver en concentrations trop élevées dans les milieux intracellulaires et atteindre leur seuil toxique, entraînant une augmentation de leurs effets indésirables.

- Pénétration de substances habituellement effluées par la P-gp dans des zones "sanctuaires" comme le système nerveux central ou le fœtus.

- Resensibilisation de cellules devenues résistantes à des traitements par surexpression de la P-gp (phénotype MDR).

Dans ce dernier cas, l'inhibition de la P-gp peut s'inscrire dans le cadre d'une stratégie thérapeutique (désir de s'affranchir de l'efflux pour atteindre des zones jusqu'alors protégées par la P-gp), mais expose également à de nombreux effets secondaires difficilement prévisibles et potentiellement graves. C'est un des domaines de recherche actuels, mais dont les résultats ne sont pas encore assez satisfaisants pour être mis en pratique.

3.8.4 Exemple du Valspodar

Le valspodar est un inhibiteur puissant de la P-gp développé par les Laboratoires Novartis dans le but de lever l'effet de résistance multiple aux chimiothérapies induites par la P-gp. Une étude publiée en 2006 par l'American Cancer Society décrit un essai clinique associant le Valspodar à une trithérapie composée de vincristine, doxorubicine et dexaméthasone (VAD) pour traiter des patients atteints d'une rechute de myélome multiple présentant une résistance aux chimiothérapies.

Au cours de cet essai, aucune tumeur n'a présenté de réponse satisfaisante, mais le groupe traité par Valspodar a présenté plus de réponse partielle (44%) que le groupe contrôle traité par VAD (29% de réponse partielle). La survie médiane a été de 18 mois pour le groupe VAD seul, alors qu'elle était de 15 mois pour le groupe Valspodar. La toxicité des traitements, elle, était de 89% dans le groupe Valspodar alors qu'elle n'était que de 58% dans le groupe VAD seul.

A l'heure actuelle, la maîtrise de l'inhibition de la P-gp n'est donc pas satisfaisante, comme en témoigne l'exemple de l'échec du Valspodar : l'idée d'une resensibilisation des cellules cancéreuses aux traitements de chimiothérapie se heurte au fait que la protection des cellules saines aux substances cytotoxiques est également diminuée, conduisant à une diminution des résistances de l'organisme entier à ces traitements (35).

3.9 P-gp et barrière hémato-encéphalique

3.9.1 Le rôle protecteur de la P-gp au niveau de la BHE

La P-gp est fortement exprimée au niveau de la BHE. Elle y exerce une action de protection des structures sensibles du système nerveux central. Située au pôle apical des cellules endothéliales des capillaires du système nerveux central, elle efflue de nombreuses substances, interdisant leur accès aux tissus adjacents, particulièrement sensibles.

La BHE est une structure imperméable aux substances hydrophiles, du fait de la présence de jonctions serrées au niveau de l'endothélium capillaire qui interdit le transport paracellulaire de ces dernières. Certaines substances lipophiles de petite taille peuvent théoriquement franchir cette barrière par transport transmembranaire passif. C'est à ce niveau qu'intervient la P-gp : de part sa présence au pôle apical des cellules endothéliales, elle est capable d'effluer dans la circulation générale les substances qui auraient pu franchir la membrane des cellules endothéliales (36).

Les effets neurotoxiques de certaines substances sont liées à leur concentration dans les tissus cérébraux, dans lesquels ils peuvent s'accumuler au cours du temps si les transporteurs comme la P-gp n'exercent pas leur fonction de façon satisfaisante (37).

Ce transporteur est un des éléments clés de la protection du système nerveux central, et son inhibition peut avoir des conséquences délétères, comme l'illustre l'exemple suivant.

3.9.2 Le cas de la souris Knockout Abcb1a -/-

En 1992, Alfred H. Schinkel modifia génétiquement des cellules de souris dans le but d'obtenir des souris "knockout" (KO) ABCB1a -/- , c'est-à-dire non porteuses du gène permettant l'expression de la P-gp. Quelques semaines après la naissance des souris génétiquement modifiées, ces dernières, jusque-là bien portantes, se mirent subitement à mourir pour une raison inconnue, dans un tableau de paralysie généralisée, alors que les souris des groupes contrôle se portaient en parfaite santé. Après investigation auprès du personnel vétérinaire, il apparut que tous les groupes de souris avaient été traités par ivermectine, un antiparasitaire, pour éviter une infestation par des insectes.

L'ivermectine est une grande molécule hydrophobe, qui traverse très difficilement la barrière hémato-encéphalique : malgré sa neurotoxicité liée à son action d'agoniste des canaux GABA, elle est considérée comme ayant une faible toxicité chez les mammifères.

Dans le cas des souris KO, il apparaît que ces dernières étaient 100 fois plus sensibles à l'ivermectine que les souris contrôles. Ceci vient du fait que l'ivermectine est un substrat de la P-gp, et qu'elle est normalement éfluée du SNC par le transporteur au niveau des capillaires de la BHE. Mais chez la souris KO, la molécule n'était pas éfluée, et a pu se retrouver au niveau central en concentration toxique. Cet incident met donc en lumière le rôle de protection vital que revêt la P-gp au niveau de la barrière hémato-encéphalique (27).

Comme l'ivermectine, des substances que l'on considère comme d'usage sûr peuvent présenter des effets délétères si elles parviennent à franchir la BHE, via une inhibition de la P-gp. Facilement mis en évidence *in vitro* ou sur des modèles animaux, ces interactions sont plus discrètes et plus difficiles à détecter en clinique courante. Pour autant, considérer qu'elles sont improbables peut s'avérer dangereux pour les patients, et la prudence impose de savoir détecter ces interactions, afin de mieux les prévenir, en identifiant certaines associations médicamenteuses à risques.

4. La barrière hémato-encéphalique

4.1 Rappels

La barrière hémato-encéphalique (BHE) est un système d'isolement du système nerveux central qui permet l'homéostasie de ce dernier. La BHE est constituée de différentes structures lui conférant une perméabilité très restreinte. Elle filtre notamment les substances neurotoxiques et les agents pathogènes, tout en facilitant l'entrée de nutriments essentiels au fonctionnement neuronal et l'excrétion des produits du métabolisme.

Un tel système est justifié par une grande vulnérabilité du SNC aux xénobiotiques et aux agents infectieux, par la nécessité de concentrations ioniques très régulées pour un fonctionnement optimal de la signalisation cellulaire, et en parallèle par une très forte demande métabolique.

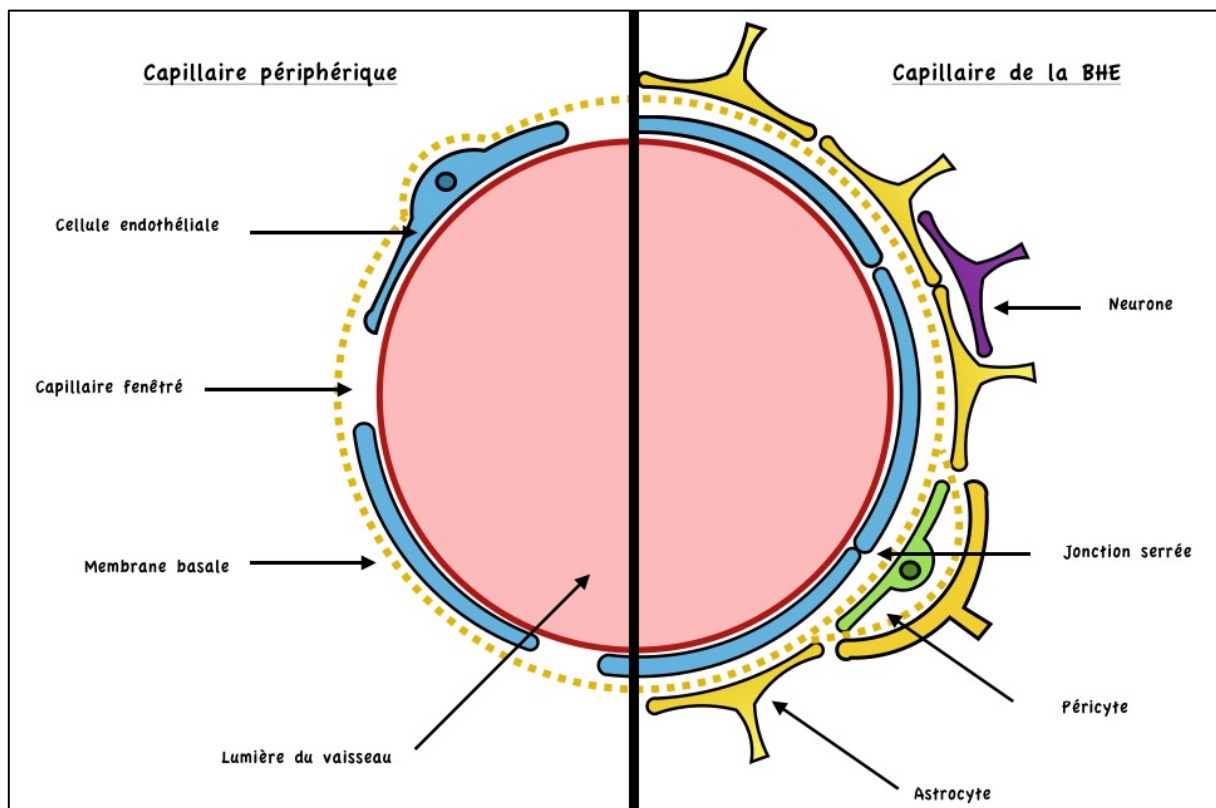


Figure 10 : Schéma représentant les différences entre un capillaire périphérique et un capillaire de la BHE.

Les capillaires de la BHE présentent des jonctions serrées entre les cellules de l'endothélium vasculaire leur conférant une plus grande imperméabilité. Les astrocytes, dont les pieds sont en contact direct avec l'endothélium, permettent l'absorption des nutriments et leur acheminement jusqu'aux neurones.

4.2 Structure de la BHE

4.2.1 Une barrière anatomique

Les capillaires de la BHE présentent des différences significatives avec les capillaires périphériques :

- Au niveau de l'endothélium des capillaires neuro-méningés, de nombreuses jonctions serrées limitent la diffusion passive de substances toxiques dans le système nerveux central.

L'endothélium vasculaire des capillaires de la BHE est une barrière continue, alors qu'au niveau périphérique, de larges espaces entre les cellules endothéliales facilitent les échanges passifs.

Pour assurer l'homéostasie, les cellules endothéliales favorisent le transport actif : plus sélectif et facilement modulable, celui-ci nécessite cependant la consommation d'énergie, c'est pour cela que l'endothélium vasculaire central présente plus de mitochondries que l'endothélium périphérique (38).

- Les péricytes sont des cellules enchâssées dans la lame basale des capillaires neuro-méningés. Ils s'enroulent autour des capillaires grâce à de longs prolongements de leur membrane. Ce sont des cellules présentant une forte concentration de protéines contractiles leur confèrent la capacité de réguler le flux des capillaires sanguins : en fonction des besoins métaboliques des zones du système nerveux central, ils peuvent se contracter pour favoriser l'afflux sanguin dans aires les plus sollicitées (39).

De plus, les péricytes centraux ont la singularité de présenter une activité macrophagique : les lysosomes qu'ils contiennent, structures capables de dégrader certaines substances, participent à la protection du SNC en absorbant et dégradant les xénobiotiques potentiellement délétères (40).

- Les astrocytes sont des cellules étoilées dont les excroissances, appelées podocytes, peuvent recouvrir 90% de la membrane basale de l'endothélium vasculaire. Ils participent à l'étanchéité des capillaires et absorbent sélectivement les substances nécessaires au fonctionnement neuronal, afin de les acheminer vers les neurones (38).

4.2.2 Une barrière cellulaire

Les jonctions serrées entre les cellules de l'endothélium vasculaire sont une des caractéristiques de la BHE. Elles permettent de diminuer sensiblement le passage paracellulaire de nombreuses substances, c'est à dire leur passage entre deux cellules de l'endothélium, alors que ces échanges sont favorisés au niveau de certains capillaires périphériques, comme au niveau du tractus gastro-intestinal.

Ces jonctions sont principalement formées par des protéines de l'espace intercellulaire comme les claudines ou les occludines (41).

4.2.3 Une barrière métabolique

La BHE a la particularité de présenter de nombreux transporteurs et enzymes impliquées dans la métabolisation au niveau des cellules de l'épithélium vasculaire.

De nombreux transporteurs de la famille ABC y sont représentés, dont la P-gp, mais aussi MRP4 ou BCRP, tous étant des protéines de transport impliquées dans l'efflux de xénobiotiques (42).

On trouve également au niveau de l'épithélium de la BHE des enzymes impliquées dans la métabolisation comme le cytochrome P450 (43).

La présence de ces protéines permet au SNC d'être imperméable à certaines substances potentiellement toxiques, qu'elles soient d'origine endogène ou qu'il s'agisse de xénobiotiques. Les protéines de transport et les protéines métaboliques agissent en synergie et il est difficile de dissocier leurs rôles. En effet, le CYP 3A4 et la P-gp ayant de nombreux substrats en commun, la complémentarité de leur action permet de métaboliser une substance pendant son transport hors du SNC, au niveau de la BHE (42).

On a longtemps considéré que le rôle protecteur de la BHE était uniquement lié aux propriétés physico-chimiques de ces couches successives de membranes phospholipidiques, et que seules les petites molécules lipophiles pouvaient pénétrer le système nerveux central.

Certaines substances échappant à ce modèles simpliste, il a été admis que d'autres systèmes de protection plus complexes entraient en jeu, et notamment l'efflux par des transporteurs. La P-gp est vite apparu comme l'un des transporteurs d'efflux les plus actifs de la BHE : des observations sur les modèles de souris KO permettent de considérer l'importance de ces transporteurs au niveau de la BHE. C'est notamment grâce à la P-gp que de nombreuses substances, potentiellement dangereuses si elles traversaient la BHE, présentent en fait une relativement faible toxicité.

Par exemple, la liaison des antihistaminiques H1 de première génération aux récepteurs à l'histamine de l'hypothalamus, protégé par la BHE, induit une sédation parfois importante. C'est le cas de la diphénhydramine ou de la doxylamine qui ne sont pas substrats de la P - gp.

Les antihistaminiques H1 de seconde génération, comme la cétirizine ou la loratadine, sont substrats de la P-gp, et se retrouvent dans l'incapacité d'accéder aux récepteurs à l'histamine centraux, grâce à la BHE. C'est ce qui explique que les antihistaminiques les plus récents sont dépourvus d'effet sédatif (44).

4.3 Les organes circumventriculaires

La BHE protège l'ensemble des structures du système nerveux central, à l'exception de zones dont la fonction nécessite des échanges plus soutenus avec la circulation sanguine générale. Ces zones sont appelées "organes circumventriculaires" (CVO). Au niveau de ces structures, la barrière hémato-encéphalique est considérée comme plus lâche, mais présente, dans le sens où le passage paracellulaire est possible, mais contrebalancé par la présence de nombreux transporteurs d'efflux à la surface des cellules de l'endothélium vasculaire (36,45).

| Zone | Rôle |
|--|--|
| Organe subfornical | Ces structures sont considérées comme des organes sensitifs : elles ont la capacité d'analyser la composition du plasma et d'en informer d'autres régions. Elles doivent donc être en contact étroit avec la circulation générale. |
| Area postrema | |
| Organe vasculaire de la lame terminale | |
| Epiphyse | Ces structures, sous l'impulsion d'autres zones du système nerveux central ou du système nerveux autonome, ont la capacité de sécréter des hormones ou des glycoprotéines directement dans la circulation générale. |
| Organe subcommissural | |
| Neurohypophyse | |

Tableau 3: Présentation des différents organes circumventriculaires et de leur implication physiologique (46).

Au niveau des CVO, les capillaires sont dépourvus de jonctions serrées, et sont capables de laisser passer de nombreuses substances dans les tissus adjacents. Cependant, les échanges restent contrôlés : les astrocytes y jouent un rôle de maintien de l'homéostasie (36) et les cellules endothéliales y expriment des transporteurs ABC comme la P-gp dont sont dépourvus certains capillaires périphériques (45).

Présentation des objectifs de la thèse

Depuis la découverte, il y a 35 ans, de la famille des transporteurs ABC et notamment de la P-gp, de nombreuses études ont été faites sur le rôle de ce transporteur en raison de son implication dans la résistance aux traitements de chimiothérapie et de son rôle protecteur au niveau des barrières physiologiques.

Cependant, de nombreux doutes persistent sur le rôle que tient la P-gp dans ces mécanismes : s'agit-il d'effets uniquement liés à la P-gp ou d'une synergie entre plusieurs mécanismes encore non élucidés ? Bien que des études viennent régulièrement étayer l'importance du transporteur, ce dernier est encore peu considéré en clinique.

Récemment, une revue publiée par l'International Transporter Consortium intitulée "*Why Clinical Modulation of Efflux Transport at the Human Blood–Brain Barrier Is Unlikely: The ITC Evidence-Based Position*" vient nuancer le rôle de la P-gp au niveau de la BHE (47).

Le but de ce travail est d'étudier, à la lumière de la littérature existante, le rôle réel que peut avoir la P-gp au niveau de la BHE. Pour cela, grâce à l'aide du Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble, nous sélectionnerons des cas de la Base Nationale de Pharmacovigilance française afin d'étudier l'influence de la P-gp en clinique. Dans le but d'avertir les cliniciens quant à l'impact de ce transporteur dans leur pratique courante, ce travail permettra d'évaluer la portée des interactions médicamenteuses qu'il peut occasionner au niveau de la BHE.

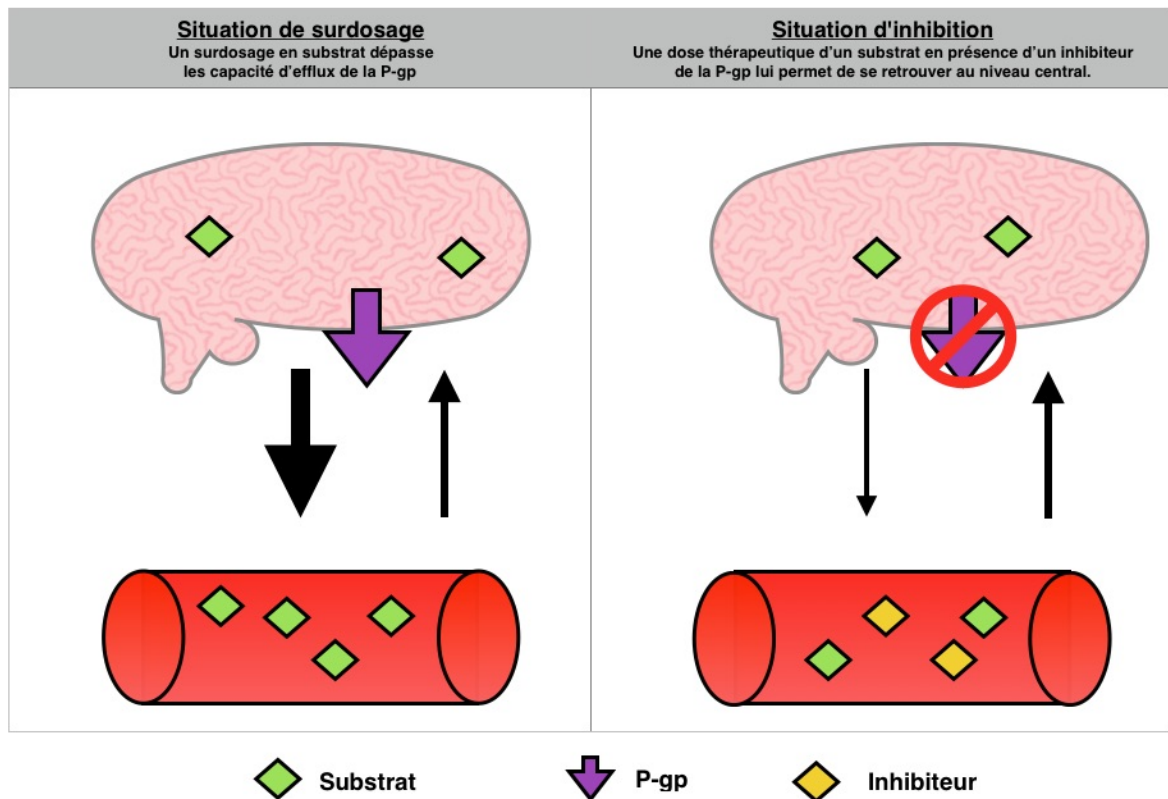


Figure 11 : Comparaison de deux situations aboutissant à des effets neuropsychiques

Les effets indésirables centraux sont souvent dus à des situations de surdosage, pour lesquelles on s'attend à constater des dosages plasmatiques supérieurs à la normale puisque l'on admet que l'effet indésirable est dose-dépendant.

Or, la concentration plasmatique n'est pas toujours un bon reflet de la concentration cérébrale, qui est seule responsable de l'activité neuropsychique puisque le passage de la substance s'effectue de manière passive, mais il est contrebalancé par l'action de la pompe d'efflux.

Un même effet indésirable central peut être provoqué par deux situations :

- Le plus classique est la situation de surdosage plasmatique (gauche) qui aboutit à un passage passif de la BHE qui dépasse largement la capacité d'efflux de P-gp. Ceci favorise l'accumulation au niveau du compartiment cérébral.
- Une autre possibilité est le cas pour lequel la concentration plasmatique correspond aux doses thérapeutiques, mais l'administration concomitante d'un inhibiteur supprime l'activité d'efflux aboutissant à une même accumulation.

Dans ce travail, les cas retenus sont des situations pour lesquels les doses administrées étaient thérapeutiques, et pour les médicaments à marges thérapeutiques étroites (MTE) les dosages plasmatiques étaient infratoxiques. Il fallait éviter le piège de s'intéresser à des effets indésirables neuropsychiques survenant à des taux plasmatiques toxiques.

Dans les situations d'interactions dépendantes de transporteurs, la tendance est à raisonner de manière ciblée sur les sites d'absorption et d'excrétion, et plus particulièrement sur la barrière digestive.

Au niveau intestinal, la P-gp est rapidement saturée par les concentrations locales importantes en substances actives. De fait, les interactions médicamenteuses via P-gp restent limitées à ce niveau et l'impact de ce transporteur sur la biodisponibilité de ses substrats reste relatif. A l'inverse, à l'intérieur des capillaires du système nerveux central, les concentrations sont bien plus faibles qu'au niveau intestinal, et la P-gp n'est donc plus saturée.

De fait, les interactions provoquées par P-gp au niveau intestinal sont mesurables et plus prévisibles, notamment par la mesure des concentrations plasmatiques.

Les interactions au niveau central sont difficilement prévisibles par les taux plasmatiques, impossibles à mesurer au niveau central, et doivent donc être anticipées sur le plan clinique par une vigilance accrue, une meilleure information et une meilleure connaissance des couples substrats-inhibiteurs susceptibles d'avoir un impact clinique.

Partie 2 : Matériel et Méthodes

1. ARIS : Moteur de recherche en pharmacovigilance

1.1 Introduction au système national de pharmacovigilance

L'étape initiale de ce travail consistait à déterminer le protocole de recherche des interactions médicamenteuses probable, en se basant sur le fonctionnement d'un outil de recherche : ARIS 2, logiciel gérant la Base Nationale de Pharmacovigilance en France. La base de pharmacovigilance regroupe toutes les notifications d'effets indésirables médicamenteux s'étant produits en France et rapportés spontanément par les professionnels de santé, les associations de patients, les entreprises du médicament ou plus récemment par les patients.

La rédaction des notifications contenues dans la base et leur enregistrement se fait par le biais de 31 centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) : leur rôle est notamment d'évaluer le lien de cause à effet entre l'évènement notifié et le médicament suspecté.

La base nationale de pharmacovigilance contient donc le plus souvent des notifications d'effets indésirables (EI) graves ou inattendus : les effets indésirables les plus courants ne sont pas systématiquement notifiés.

1.2 Le Logiciel ARIS

Le logiciel ARIS permet aux CRPV d'enregistrer les notifications d'EI, mais également de procéder à des recherches dans la base de pharmacovigilance selon plusieurs paramètres :

- Recherche d'un médicament par dénomination commune internationale (DCI) ou par dénomination commerciale.

- Recherche d'un effet indésirable selon la classification MedDRA, un outil de standardisation de terminologie médicale.
- Recherche par type de cas: effet indésirable, grossesse, pharmacodépendance, surdosage, erreur médicamenteuse, interaction médicamenteuse, allaitement, sevrage, surdosage accidentel/volontaire.
- Recherche par évolution de l'évènement notifié: fatal, guérison avec séquelles, guérison sans séquelles, guérison en cours, sujet non encore rétabli, inconnu.
- Recherche par imputabilité des traitements administrés au patient.
- Recherche par département de survenue.
- Recherche selon une période de temps donnée.
- Recherche par CRPV.
- Recherche par profession du notificateur: médecin, pharmacien, dentiste, infirmier, patient.
- Recherche par numéro d'inscription dans la base.
- Recherche par sexe du patient.
- Recherche par date de naissance du patient.

Ces champs de recherche peuvent se superposer selon le modèle booléen, donc s'appliquer comme des « filtres » successifs. Ces filtres ont été utilisés dans ce travail pour détecter, parmi les milliers de cas enregistrés dans la base de pharmacovigilance, les situations pour lesquelles une inhibition de la P-gp pouvait vraisemblablement expliquer l'effet indésirable notifié.

2. Détermination d'un cadre de travail

Sachant que les recherches allaient se faire sur ARIS et en connaissances des fonctions que le logiciel propose, il a fallu déterminer le cadre de travail pour chaque paramètre que propose ARIS notamment la substance active et l'effet indésirable.

2.1 Choix des substrats de la P-gp

A l'aide de la table « Interactions médicamenteuses, Cytochrome P450 et Glycoprotéine P » établie par les Hôpitaux Universitaires de Genève (référence), les substrats connus de la P-gp ont été listés afin d'établir une première base de travail.

La recherche portant sur la BHE, les substrats répondant aux critères suivants ont été sélectionnés pour leur profil de bons candidats à une interaction médicamenteuse en co-prescription avec un inhibiteur de la P-gp :

- le substrat peut provoquer un effet indésirable central lors d'un surdosage : il sera considéré par la suite que l'inhibition de l'efflux par P-gp au niveau de la BHE correspond à une situation proche d'un surdosage au niveau central.
- l'effet indésirable provoqué par le substrat est facilement identifiable et prévisible
- le substrat n'est normalement pas présent au niveau central, et ne doit donc pas être pourvoyeur d'EI centraux.

A l'aide de ces critères , huit substrats de P-gp ont été identifiés, potentiellement pourvoyeurs d'effets au niveau central, déterminant le cadre de recherche :

- Digoxine
- Dompéridone
- Fexofénadine
- Loratadine
- Lopéramide
- Métopropramide
- Cétirizine / Lévocétirizine
- Ivermectine

2.2. Détermination des effets indésirables centraux

Les effets indésirables qu'il fallait rechercher devaient correspondre eux aussi à plusieurs critères :

- L'effet indésirable doit être d'origine centrale et ne peut être confondu avec une origine non centrale.
- L'effet indésirable ne doit pas être en lien direct avec la pathologie.
- L'effet indésirable est relativement caractéristique du substrat étudié comme par exemple les hallucinations sous digoxine.
- Idéalement, l'effet indésirable ne doit pas se produire en situation physiologique, mais seulement en cas de surdosage ou d'inhibition de la P-gp.
- L'effet indésirable doit s'expliquer par la pharmacodynamie du médicament.

Les effets indésirables centraux ont donc été identifiés pour chaque substrat sélectionné, en se basant sur les monographies du VIDAL et sur le récapitulatif des caractéristiques du produit (RCP), qui sont les monographies officielles de l'Agence Nationale de la Santé et du Médicament (ANSM).

| Substrat | Effets indésirables centraux |
|--------------|---|
| Digoxine | <u>Affections du système nerveux</u> : nausées, troubles de la vision |
| Dompéridone | <u>Affections psychiatriques</u> : perte de la libido, agitation, anxiété, nervosité <u>Affections du système nerveux</u> : somnolence, céphalées, troubles extrapyramidaux, convulsions |
| Fexofénadine | <u>Affections du système nerveux</u> : somnolences, vertiges <u>Affections psychiatriques</u> : insomnies, rêves anormaux (paronirrie), cauchemars |
| Loratadine | <u>Affections du système nerveux</u> : vertiges, céphalées <u>Affections psychiatriques</u> : somnolence |
| Lopéramide | <u>Dépression du système nerveux central</u> : diminution de la vigilance, somnolence, myosis, hypertonie, dépression respiratoire, incoordination motrice |

| Substrat | Effets indésirables centraux |
|-----------------------|--|
| Métoclopramide | Affections du système nerveux : Somnolence, troubles extrapyramidaux, akathisie, syndrome parkinsonien, dystonie, dyskinésie, troubles de la conscience, convulsions, syndrome malin des neuroleptiques Affections psychiatriques : dépression, hallucinations, confusion |
| Cétirizine | Affections du système nerveux : vertiges, céphalées Affections psychiatriques : somnolence |
| Ivermectine | Affections du système nerveux : difficultés à se tenir debout et à marcher, modifications de l'état mental, confusion, léthargie, stupeur ou coma |

Tableau 4: Les effets indésirables centraux attendus correspondant aux substrats sélectionnés pour l'étude. (48)

2.3. Identification des inhibiteurs

A partir de la table « Interactions médicamenteuses, Cytochrome P450 et Glycoprotéine P » (49) établie par les Hôpitaux Universitaires de Genève, les principaux inhibiteurs de la P-gp en pratique médicale courante ont été listés.

Dans un esprit de cohérence clinique, la liste des inhibiteurs de la P-gp a ensuite été classée en fonction des indications thérapeutiques de chacun, de manière à rechercher les couples substrat-inhibiteur aux co-prescriptions les plus fréquentes.

A titre illustratif, la digoxine, de par ses propriétés antiarythmiques, sera souvent prescrite de façon concomitante aux inhibiteurs de la P-gp agissant sur le système cardiovasculaire comme le vérapamil ou l'amiodarone.

Par ailleurs, certains couples substrat-inhibiteurs présentant des effets centraux redondants ont été écartés : en conséquence, il n'a pas été recherché d'effets indésirables de type « somnolence » avec des inhibiteurs agissant sur le système nerveux central et pourvoyeurs de ce type d'effets comme pourrait l'être l'halopéridol.

La recherche des cas d'interactions médicamenteuses par cette démarche n'est pas exhaustive, mais pourra faire émerger, au travers de cas de pharmacovigilance, l'existence d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives.

| Inhibiteurs de la P-gp | |
|--|------------------------|
| Classe thérapeutique (classification ATC) | Substance |
| Anti-infectieux généraux à usage systémique | Atazanavir |
| | Clarithromycine |
| | Erythromycine |
| | Fosamprénavir |
| | Indinavir |
| | Itraconazole |
| | Lopinavir |
| | Nelfinavir |
| | Rilpivirine |
| | Ritonavir |
| Saquinavir | |
| Antinéoplasiques et immunomodulateurs | Ciclosporine |
| | Erlotinib |
| | Nilotinib |
| | Vimblastine |
| Antiparasitaire | Quinidine |
| Système cardio-vasculaire | Amiodarone |
| | Diltiazem |
| | Dronédarone |
| | Irbésartan |
| | Propafénone |
| | Simvastatine |
| | Vérapamil |
| Système génito-urinaire et hormones sexuelles | Desogestrel |
| Système nerveux | Duloxétine |
| | Fluoxétine |
| | Halopéridol |
| | Methadone |
| | Paroxétine |
| | Quétiapine |
| | Sertraline |
| Voies digestives et métabolisme | Lansoprazole |

Tableau 5 : Liste des inhibiteurs de la P-gp sélectionnés

2.4. L'imputabilité des substances actives

Le logiciel ARIS permet de rechercher des effets indésirables notifiés en fonction de leur score d'imputabilité. L'imputabilité est une notion de pharmacovigilance qui permet d'évaluer si la survenue d'un effet indésirable est due à un traitement médicamenteux administré au patient.

Cette imputabilité se calcule selon plusieurs critères en pharmacovigilance française selon la méthode dite « Bégau » :

- L'imputabilité intrinsèque, qui implique :
 - Imputabilité chronologique
 - Imputabilité sémiologique
- L'imputabilité extrinsèque.

En France, ce sont les CRPV qui déterminent l'imputabilité des médicaments dans la survenue d'un effet indésirable lors de son enregistrement dans la base nationale de pharmacovigilance. L'imputabilité est estimée grâce à tous les éléments cliniques et biologiques dont le CRPV disposera lors de la notification d'un effet indésirable, ou d'investigations ultérieures.

2.4.1 L'imputabilité intrinsèque

L'imputabilité intrinsèque établit la probabilité d'une relation de cause à effet entre un évènement notifié et une substance donnée. En d'autres termes, pour un évènement indésirable notifié, chaque substance administrée au patient sera évaluée, qu'elle soit mise en cause ou non. Cette imputabilité se base sur des critères répartis en deux groupes : les critères chronologiques et sémiologiques.

2.4.1.1 Les critères chronologiques

Ils se basent sur la relation temporelle établie entre la prise d'un médicament et la survenue d'un effet clinique. Pour avoir un score d'imputabilité chronologique élevé, l'effet indésirable doit survenir dans un délai cohérent après l'administration

du médicament, les symptômes doivent régresser à l'arrêt du traitement, et réapparaître à la réintroduction de ce dernier. A l'inverse, tout médicament introduit après l'apparition de l'effet notifié ne sera pas pris en compte.

| | | |
|--------------------------|----------------|---|
| Délai de survenue | Très suggestif | Exemple : choc anaphylactique de survenue brusque et rapide |
| | Incompatible | L'évènement survient dans un délai trop bref, ou avant l'administration du médicament |
| | Compatible | Délai de survenue cohérent avec l'effet notifié |
| Evolution | Suggestive | Disparition des symptômes après l'arrêt du traitement |
| | Non concluante | L'impossibilité de conclure peut être due à un décès, à une régression des symptômes trop lente, à l'administration d'un traitement symptomatique, etc. |
| | Non suggestive | L'effet ne régresse pas à l'arrêt du traitement, ou régresse malgré la poursuite de ce dernier |
| Réintroduction | R(+) | Récidive de l'EI à la réinsertion du traitement |
| | R(-) | Pas de récidive de l'EI |
| | R(0) | Pas de nouvelle administration du traitement |

Tableau 6 : les critères de l'imputabilité chronologique

2.4.1.2 Les critères sémiologiques

Ils qualifient le lien entre un effet indésirable et un médicament, et ce par plusieurs critères :

- Existe-il une explication pharmacodynamique justifiant l'apparition de l'effet indésirable ?
- Des facteurs favorisants sont-ils en jeu ?
- Quels sont les diagnostics différentiels ?
- Des examens de laboratoire peuvent-ils incriminer de manière certaine la substance ?

Les critères sémiologiques permettent de prendre du recul par rapport à une situation donnée. Ils ont d'ailleurs été utilisés par la suite de ce travail afin de sélectionner les cas cliniques les plus pertinents possibles.

2.4.2 L'imputabilité extrinsèque

L'imputabilité extrinsèque permet d'évaluer la plausibilité d'un évènement indésirable en fonction de la connaissance de l'effet indésirable notifié.

| | |
|-----------------|--|
| Score B3 | Effet indésirable notoire, bien décrit dans la littérature (Dictionnaire Vidal, Dictionnaire Martindale, etc.) |
| Score B2 | Effet indésirable non notoire dans la littérature, mais parfois décrit ou publié avec des substances de la même classe thérapeutique |
| Score B1 | Effet indésirable non décrit |
| Score B0 | Effet totalement nouveau après des recherches approfondies |

Tableau 7 : Les scores d'imputabilité extrinsèque

2.4.3 Choix du critère d'imputabilité

Lors de ces recherches, il était possible de sélectionner le score d'imputabilité OMS sur ARIS afin d'obtenir une liste de cas répondant aux critères « effet indésirable survenu lors de l'administration du substrat sélectionné » et « le substrat sélectionné est mis en cause ».

Ainsi, lors de la saisie dans le champ de recherche d'ARIS, les cas évaluant le substrat de la P-gp ont été choisis comme « *Suspect* » et l'inhibiteur évalué comme « *Concomitant* », ce qui correspond à une imputabilité moindre.

La sélection de cas pour lesquels le substrat était qualifié de « *Suspect* » permet un premier filtre : les cas issus de la recherche présentent un lien de causalité cohérent, évalué cliniquement, entre l'administration du médicament et la survenue de l'effet indésirable.

2.5 Les autres critères

Afin de garder un large champ de recherches, les résultats n'ont pas été restreints au niveau géographique ni temporel. Ainsi les recherches ont porté sur des cas notifiés depuis la création de la base en 1973. De même, il n'a pas été tenu compte de l'identité des notificateurs.

Il a été fait abstraction du filtre "Interaction médicamenteuse" car des situations d'interactions non identifiées comme telles, et impliquant la P-gp, auraient échappé à l'étude.

Les situations de surdosage volontaire ont été écartées car les doses administrées dépassent de loin les situations rencontrées en clinique, bien qu'elles auraient pu être considérées comme une inhibition de la P-gp par saturation.

Enfin, le critère de « Résolution de la situation », décrivant le fait qu'il y ait eu guérison ou non, n'a pas été retenu car n'est pas pertinent concernant l'identification de l'interaction médicamenteuse.

Deux types de filtres ont été utilisés lors des saisies dans ARIS :

- la recherche par nom de substance (qu'il s'agisse des inhibiteurs ou des inducteurs)
- la recherche par effet indésirable central.

3. Choix d'une méthodologie adaptée

3.1 Cadre des recherches

Toutes les recherches présentées ont été menées au Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble entre novembre 2015 et avril 2016 selon le protocole suivant :

- Première étape : détection dans la base nationale de pharmacovigilance à l'aide du logiciel ARIS d'un certain nombre de cas que l'on considèrera, à cette étape, comme des cas probables.
- Deuxième étape : sélection au cas par cas, lors d'une analyse préliminaire.
- Discussions visant à retenir les cas présentés

3.2 Première tentative de détection des effets indésirables liés à une inhibition de la P-gp au niveau de la BHE

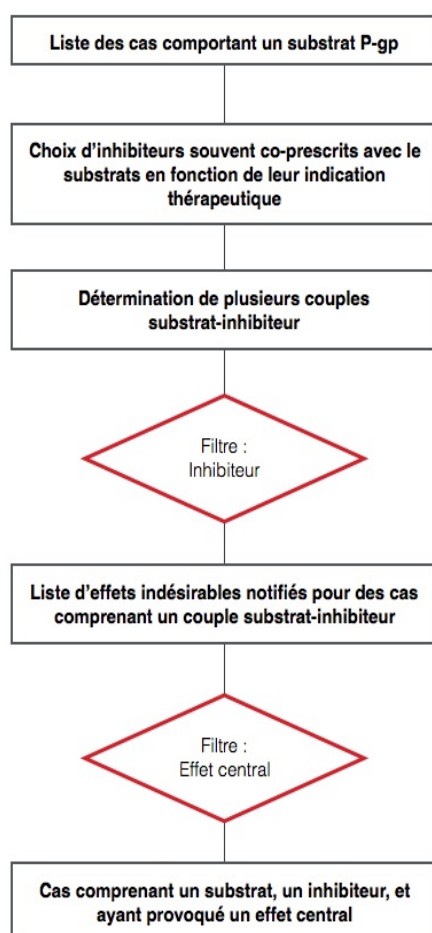
Le logigramme suivant (figure 12) présente la première méthodologie de recherche envisagée pour détecter les cas d'effet indésirables probablement induits par une inhibition de la P-gp au niveau central. Il s'agissait de choisir, de manière empirique, un substrat à étudier, puis de lui associer un inhibiteur de la P-gp fréquemment co-prescrit. Il a ainsi été obtenu une très large liste d'effets indésirables notifiés, tous types confondus. A partir de cette dernière, il a été possible d'isoler les effets indésirables centraux soit en les étudiant au cas par cas, soit en appliquant un nouveau filtre de recherche dans la base ARIS

Figure 12 : Logigramme de la sélection des cas d'interaction médicamenteuse via ARIS pour la première méthodologie.

Cette méthodologie a rapidement été abandonnée car elle présentait certains inconvénients :

- La première liste d'effets indésirables, tout EI confondus, était très large et peu pertinente au regard des effets centraux.
- L'application du second filtre «effet central » ne donnait que peu de résultats.

Il est apparu que cette méthodologie n'était pas suffisamment efficace car elle ne mettait pas l'effet indésirable central, élément clef de la recherche, en première



position dans le logigramme. Aussi, il a fallu envisager une alternative, dans laquelle le filtre « effet indésirable central » est appliqué en premier et le filtre «Inhibiteur » en dernier. La détection de l'inhibiteur pouvait se faire soit par lecture

au cas par cas, soit à l'aide d'ARIS en appliquant un nouveau filtre si le nombre de résultats trouvés était trop important.

3.3 Méthodologie retenue de détection des effets indésirables liés à une inhibition de la P-gp au niveau de la BHE

Dans ce cadre, la prescription de couples inhibiteur-substrat en fonction de l'indication thérapeutique n'est plus prise en compte.

Les étapes de cette deuxième méthodologie sont décrites dans la figure 12.

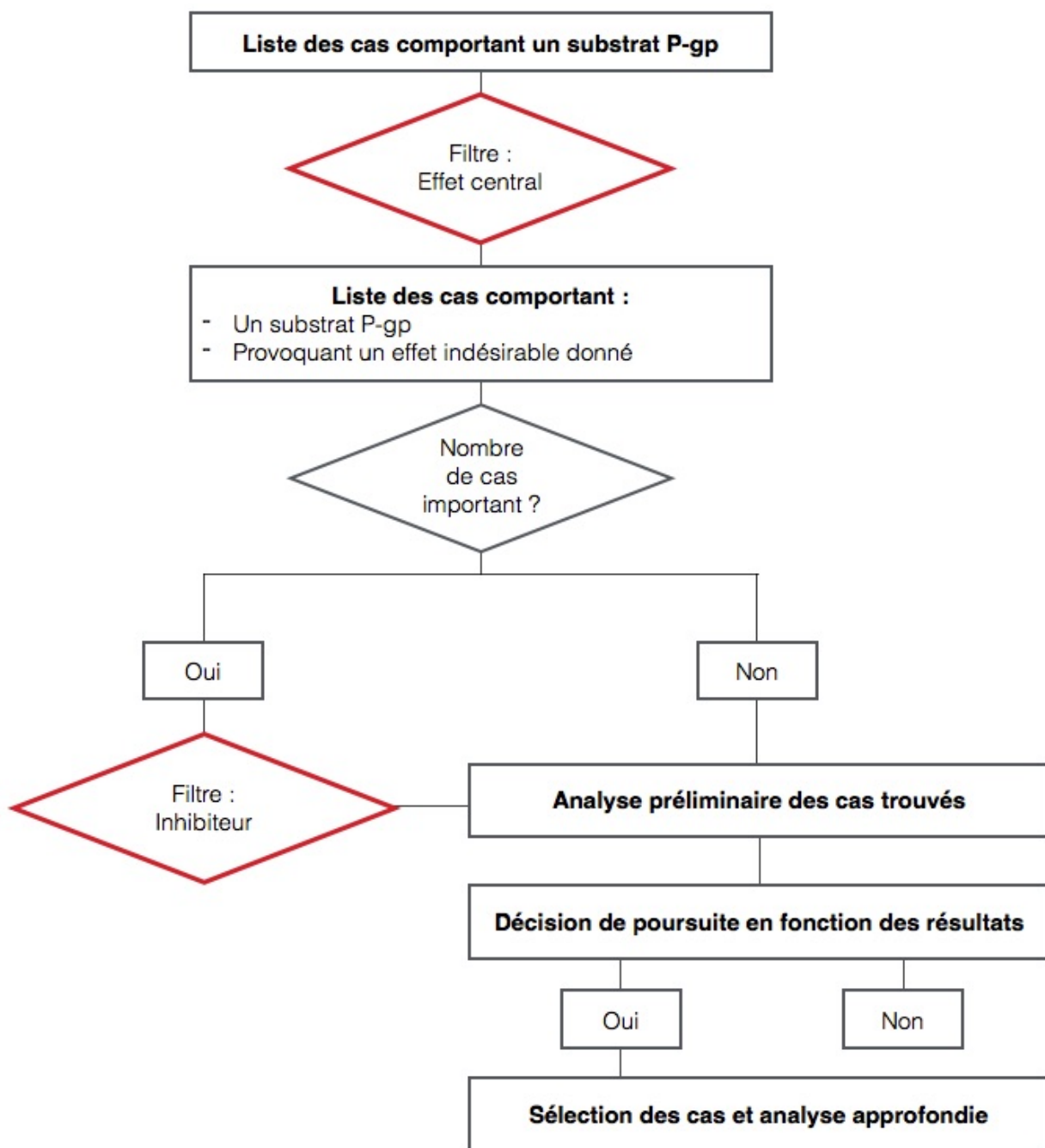


Figure 13 : Logigramme de la sélection des cas d’interaction médicamenteuse via ARIS pour la méthodologie retenue.

4. Mise en oeuvre : Détection des cas probables

4.1 Saisie dans le logiciel ARIS

4.1.1 Etablir une banque de cas en rapport avec un substrat

La détection des cas probables d'interactions médicamenteuses mettant en jeu la P-gp au niveau de la BHE s'est faite suivant le logigramme décrit en figure 13, en utilisant le logiciel ARIS.

En se basant sur la courte liste de substrats de la P-gp sélectionnés sur la base de leurs effets centraux, il est possible de lancer une recherche dans ARIS. Pour cette première recherche, une première liste d'effets indésirables notifiés imputant une substance active est obtenue.

The screenshot shows the ARIS search interface. At the top, there are navigation and filter options: a page indicator (1/1), checkboxes for 'Sélectionner les cas qui satisfont tous les critères (ET)' and 'Exclure les cas pour ces critères (SAUF)', a 'Spécial' dropdown menu set to 'Cas approuvés', and a 'Supprimer cette série de critères' button. Below this is a tabbed interface with 'Médicaments' selected. The 'Médicaments' section contains several input fields: 'Produit', 'Code', 'Produit ou Spécialité', 'Niveau', 'Substance', 'Classe ATC', 'Automédication', 'Mésusage', 'Imputabilité OMS', and 'Type'. There are also checkboxes for 'Utilisation code interne', 'Substance active', 'Inclure synonymes', and 'Classification ATC'. Below the 'Médicaments' section are tabs for 'Traitement', 'Imputabilité', and 'Autres'. The 'Administration' section includes fields for 'Numéro de lot De', 'Date de début De', 'Date de fin De', 'Durée traitement De', 'Délai (première admin.) De', and 'Délai (dernière admin.) De', along with a 'Voie d'administration' dropdown. The 'Posologie' section has fields for 'Dose unitaire', 'Fréquence', 'Fois tous les', 'Dose journalière', and 'Dose totale'. At the bottom, there is a row of buttons: 'Rechercher', 'SQL', 'Compter', 'Enregistrer', 'Récupérer', 'Effacer', 'Décrire', and 'Aide'.

Figure 14 : Capture d'écran du logiciel ARIS : le champ de recherche « médicament »

La figure 14 ci-dessus, montre le premier champ de recherche d'ARIS utilisé relatif au médicament. Lors de la première saisie, il a été indiqué le nom du substrat de la P-gp sélectionné dans le champ « Substance ». Ensuite, les champs « Niveau » est rempli, et le score d'imputabilité OMS est réglé sur « Suspect ».

Cette saisie permet d'obtenir la totalité des effets indésirables notifiés par les différents CRPV impliquant le substrat saisi.

4.1.2 Saisie du premier filtre : "Effet indésirable central"

Le premier filtre, situé dans l'onglet « Effets » (Figure 15), a ensuite été appliqué.

A ce stade, la recherche a été restreinte à un ou plusieurs effets dans le champ de recherche « Terme rapporté » à l'aide du dictionnaire MedDRA intégré au logiciel ARIS. Celui-ci permet de standardiser les termes médicaux et ainsi de faciliter la communication entre professionnels de santé. Ce dictionnaire propose des ensembles de termes précis ce qui permet d'affiner la sémantique de certaines recherches.

The screenshot displays the ARIS software interface for configuring search filters. At the top, there are navigation controls (left arrow, '1/1', right arrow) and checkboxes for 'Sélectionner les cas qui satisfont tous les critères (ET)' and 'Exclure les cas pour ces critères (SAUF)'. A 'Spécial' dropdown menu is set to 'Cas approuvés'. A button labeled 'Supprimer cette série de critères' is on the left, and 'Avancé' is on the right. Below this is a tabbed interface with tabs for 'Observation', 'Notificateur', 'Patient', 'Antécédents', 'Effets' (selected), 'Médicaments', 'Ex. compl.', and 'Workflow'. A 'Fermer' button is in the top right corner of the interface. The main area is titled 'Effets indésirables' and contains a radio button for 'Effet actuel'. Below this are several search criteria fields: 'Terme rapporté' with a text input and a 'MedDRA Terms' button; 'Souligné par le notificateur' with a dropdown menu; 'Date de début' and 'Date de fin' each with 'De' and 'À' text boxes and date input fields; 'Durée de l'effet' with 'De' and 'À' text boxes and two dropdown menus; 'Délai (première administration)' and 'Délai (dernière administration)' each with 'De' and 'À' text boxes and two dropdown menus; and 'Effet déjà survenu' with a dropdown menu.

Figure 15 : Capture d'écran du logiciel ARIS : le champ de recherche « effet »

A l'issue de cette saisie, une liste de l'ensemble des effets centraux choisis pour un substrat de la P-gp donné est obtenue. Par exemple, l'ensemble des cas de sédation sous cétirizine (antihistaminique).

4.1.3 Etape optionnelle : Saisie du second filtre "Inhibiteur"

A l'issue de ces saisies, le nombre de cas rapportés peut être très important, rendant difficile l'étape de sélection au cas par cas après analyse détaillée. La fonction « compter » du logiciel ARIS permet d'estimer le nombre de cas trouvés dans la base nationale de pharmacovigilance.

Si le nombre d'effets indésirables trouvés était supérieur à 30, il a été appliqué un filtre supplémentaire : la co-prescription d'un inhibiteur de la P-gp. Ceci réduira le nombre de cas trouvés par le logiciel aux cas où un inhibiteur et un substrat donnés ont été administrés. Pour cela, l'onglet « médicament » (Figure 13) permet de saisir un inhibiteur de la P-gp sélectionné en fonction de la fréquence de co-prescription avec le substrat. A l'issue de cette recherche, le nombre de cas comportant à la fois le substrat, l'inhibiteur et l'effet indésirable central a été considérablement réduit.

L'avantage de cette méthode est l'obtention rapide de cas comprenant un substrat et un inhibiteur. L'inconvénient est que la démarche est plus fastidieuse : il faut saisir les inhibiteurs un par un dans le logiciel.

Si le nombre de cas est satisfaisant (< 30), ils peuvent alors être affichés et la sélection peut se faire au cas par cas, après analyse détaillée. Faire émerger une interaction médicamenteuse entre un substrat de P-gp et un inhibiteur, n'est possible qu'après concertation et réflexion sur un cas, le logiciel ne permettant que d'établir un échantillonnage pertinent.

4.2 La sélection des cas : Analyse préliminaire

La sélection des cas est l'étape qui permet d'obtenir une banque de cas compatibles avec une interaction médicamenteuse via la P - gp, à partir d'une liste

de cas probables détectés par le logiciel. C'est donc un travail intellectuel, qui se fait au cas par cas, lors de réunions d'équipe.

Le but de ce travail n'étant pas de d'analyser statistiquement la fréquence des effets indésirables liés à l'inhibition de la P-gp, mais de démontrer leur réalité en clinique, il était possible de travailler sur un faible nombre de cas.

L'étape d'analyse préliminaire se fait à la lecture de la version détaillée des cas fournie par le logiciel ARIS, pour permettre un tri des situations non pertinentes dans le cadre de ce travail. La méthodologie envisagée à cette étape a été de lire les notifications au cas par cas afin de déceler les situations pour lesquelles une interaction était vraisemblable.

Le logiciel ARIS permet d'accéder à toutes les informations saisies par les CRPV lors de la constitution des notifications de pharmacovigilance. Sont présentes dans ces résumés toutes les données pertinentes à l'étude du cas : Antécédents du patient, pathologies actuelles, motifs d'hospitalisation, traitements chroniques, traitements ponctuels, données biologiques disponibles, évolution de la situation, etc.

A la lumière de ces informations, il sera possible de déterminer si une interaction impliquant par la P-gp au niveau de la BHE est vraisemblablement à l'origine de l'effet indésirable.

A l'inverse, certaines informations nous permettent d'exclure certains cas dont le motif de l'effet indésirable est douteux, inconnu, voire incompatible avec l'étude.

4.2.1 Les situations entraînant l'exclusion systématique

4.2.1.1 Surdosages volontaires ou involontaires

Les surdosages mettent en jeu des doses administrées entraînant des effets indésirables liés au surdosage. Ces cas devaient être exclus de ce travail car le notificateur est le plus souvent dans l'ignorance de la dose réellement absorbée par le patient, et il était impossible de juger si l'inhibition de la P-gp avait eu un rôle dans l'apparition des symptômes.

4.2.1.2 Cas où l'inhibiteur n'apparaissait pas

Lors des recherches associant un inhibiteur au substrat, certains cas sélectionnés par le logiciel n'ont pas été retenus : en effet l'inhibiteur était parfois utilisé comme traitement de l'effet indésirable, donc introduit après la survenue de ce dernier. Dans cette situation, la chronologie exclu le rôle de la P-gp dans la survenue de l'effet indésirable.

4.2.1.3 Cas où une pathologie pouvait justifier l'apparition de l'effet indésirable

Dans certains cas, la pathologie du patient pouvait expliquer à elle seule les manifestations cliniques décrites : le rôle de la P-gp était difficilement identifiable dans ces conditions, et ces cas devaient être exclus.

Par exemple, les cas de dyskinésies chez patients atteints de la maladie de Parkinson ou du syndrome des jambes sans repos n'ont pas été retenus.

5. Discussion

5.1 Cadre et objectif des discussions

Les discussions autour des cas sélectionnés ont été menées lors de réunions durant lesquelles la pertinence des cas sélectionnés était évaluée. Leur but était de ne retenir que les cas pour lesquels le rôle de la P-gp était évident. Certains cas dont l'effet indésirable aurait pu être expliqués par une inhibition de la P-gp au niveau de la BHE n'ont pas pu être retenus pour plusieurs raisons, qui devaient être examinées au cas par cas.

5.2 Exemples de situations impliquant une exclusion

Le contexte d'un patient polymédiqué est particulier. Du fait de l'accumulation des substances actives et des effets indésirables qu'elles impliquent, il est plus complexe d'établir une relation entre l'effet notifié et un éventuel effet central du substrat choisi.

Dans l'intention de travailler sur les cas les moins critiquables possible, il a été décidé d'exclure des situations pour lesquelles les traitements administrés pouvaient être à l'origine de l'effet indésirable.

En d'autres termes, des cas de polymédication ont été écartés de la base de travail en raison du nombre d'interactions qu'impliquent de telles co-administration (déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques, compétition aux sites de liaison, etc.) Par exemple, il n'était pas possible de retenir les cas de syndrome malin des neuroleptiques éventuellement liés à une administration de métoprolol, lorsque d'autres neuroleptiques étaient administrés au patient dans un même temps.

6. Résultats

6.1 Digoxine

6.1.1 Structure

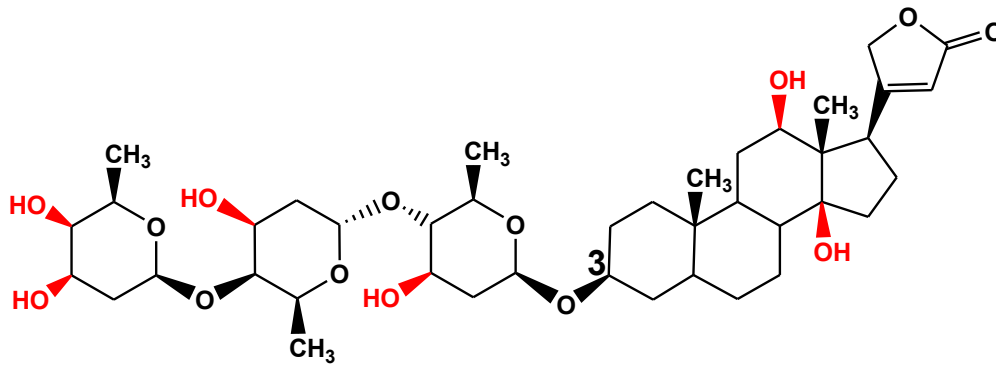


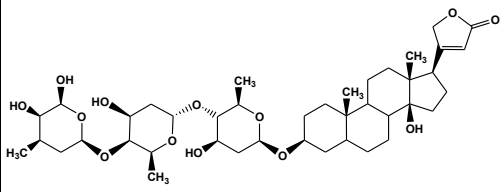
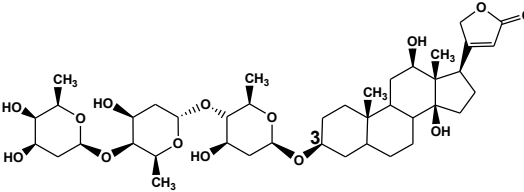
Figure 16 : Structure chimique de la digoxine

La digoxine est un membre de la classe des glycosides cardiotoniques, qui comprend également la digitaline et l'ouabaïne. Ces substances ont en commun une structure hétérosidique : un motif polysidique est lié en C3 à un aglycone stéroïdien. Ce dernier est responsable de l'activité des composés, notamment via le noyau lactone insaturé en C17 (50).

L'usage de la digoxine a aujourd'hui complètement supplanté celui de la digitoxine : l'usage de cette dernière substance étant plus complexe de part sa durée d'élimination plus longue, et son plateau de concentration atteint en 20 à 30 jours. (51) La digoxine a vite semblé plus pratique en clinique que la digitoxine, qui présente cependant des avantages non négligeables, comme le fait de bénéficier d'un important métabolisme hépatique.

L'élimination rénale de la digoxine rend ce médicament délicat à utiliser chez l'insuffisant rénal, à cause du risque d'accumulation qui est moindre avec la digitoxine, exposant les patients à un risque de surdosage (52).

6.1.1.3 Propriétés chimiques

| | Digitaline (ou digitoxine) | Digoxine |
|------------------------------------|---|--|
| Structure |  |  |
| Nombre de OH sur l'aglycone* | 1 | 2 |
| logP expérimental | 10,85 | 10,26 |
| Solubilité dans l'eau | 3,9 mg/L | 64,8 mg/L |
| Liaison aux protéines plasmatiques | 90% | 25% |
| Demi-vie d'élimination | 5 à 8 jours | 36 heures |

* **structure stéroïdienne à 4 cycles accolés, à droite.**

Tableau 8 : Comparaison des propriétés de la digoxine et de la digitaline

L'ajout d'un **hydroxyle** sur l'aglycone stéroïdien modifie la solubilité de la substance : la digoxine est environ **20 fois plus soluble** dans l'eau que la digitaline, son logP est donc inférieur.

Comme l'hydrosolubilité défavorise le passage des membranes physiologiques, la conséquence de cette hydrosolubilité supérieure à celle de la digitaline est que la digoxine est absorbée moins rapidement, sa demi-vie d'élimination est plus courte et son taux de liaison aux PP est plus court (51).

6.1.2 Indications thérapeutiques

La digoxine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque et des troubles du rythme supraventriculaires .

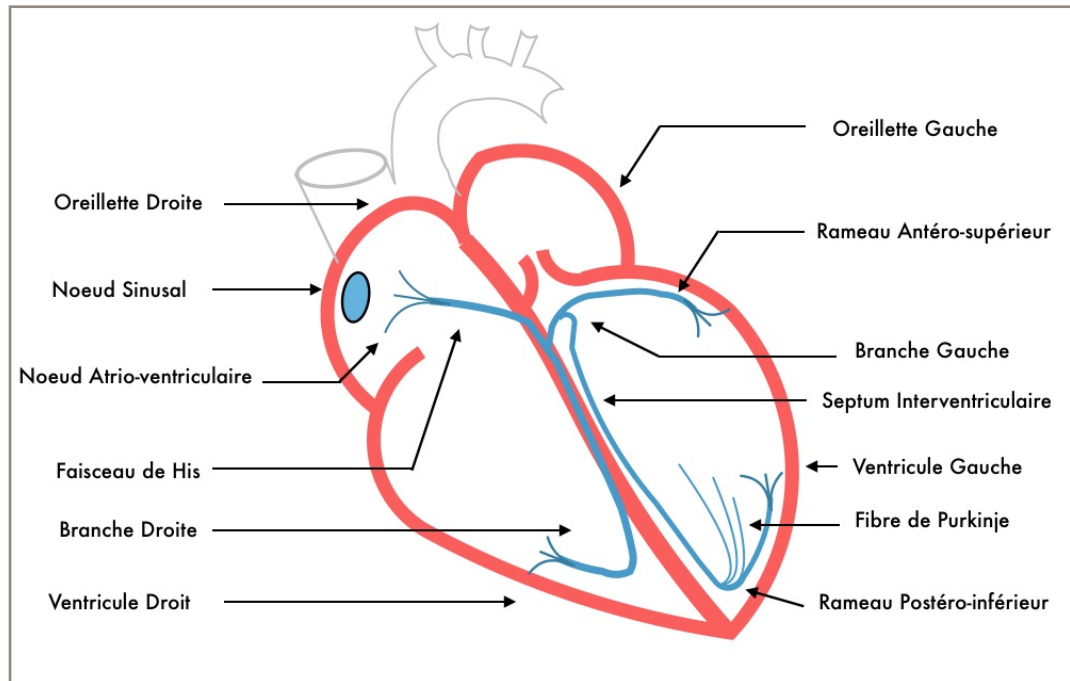


Figure 17 : Schéma illustrant les voies de conduction cardiaques

Elle a la capacité de modifier la contractilité cardiaque par un double mécanisme impliquant l'électrophysiologie de la membrane des cardiomyocytes et un effet sur le nerf vague. Il en résulte les effets thérapeutiques suivants (48,51) :

- Effet inotrope positif : elle augmente la contractilité cardiaque.
- Effet chronotrope négatif : Elle agit sur le noeud sinusal en diminuant sa fréquence de dépolarisation via une augmentation du tonus vagal, et une diminution du tonus sympathique.
- Effet dromotrope négatif : la digoxine diminue la conduction dans le noeud atrio-ventriculaire et le long du faisceau de His.
- Effet bathmotrope négatif à doses thérapeutiques : elle diminue l'excitabilité au niveau de l'oreillette droite.

De manière générale, pour des taux plasmatiques avoisinant 1 ng/ml, la digoxine diminue la fréquence cardiaque, régularise les battements du cœur, et

augmente la force de contraction du muscle cardiaque. C'est ce qu'il est commun d'appeler la règle des 3 R : Ralentit, Régule et Renforce.

6.1.3 Pharmacodynamie

La digoxine présente la propriété d'inhiber le contre-transport sodium-potassium ATP-dépendant (Na^+/K^+ ATPase) au niveau de toutes les cellules excitables de l'organisme : cardiomyocytes, système nerveux, cellules digestives... Cette pompe est présente au niveau de toutes les cellules excitables et permet d'établir et de maintenir des gradients de concentration en sodium et potassium de part et d'autre de la membrane plasmique (50).

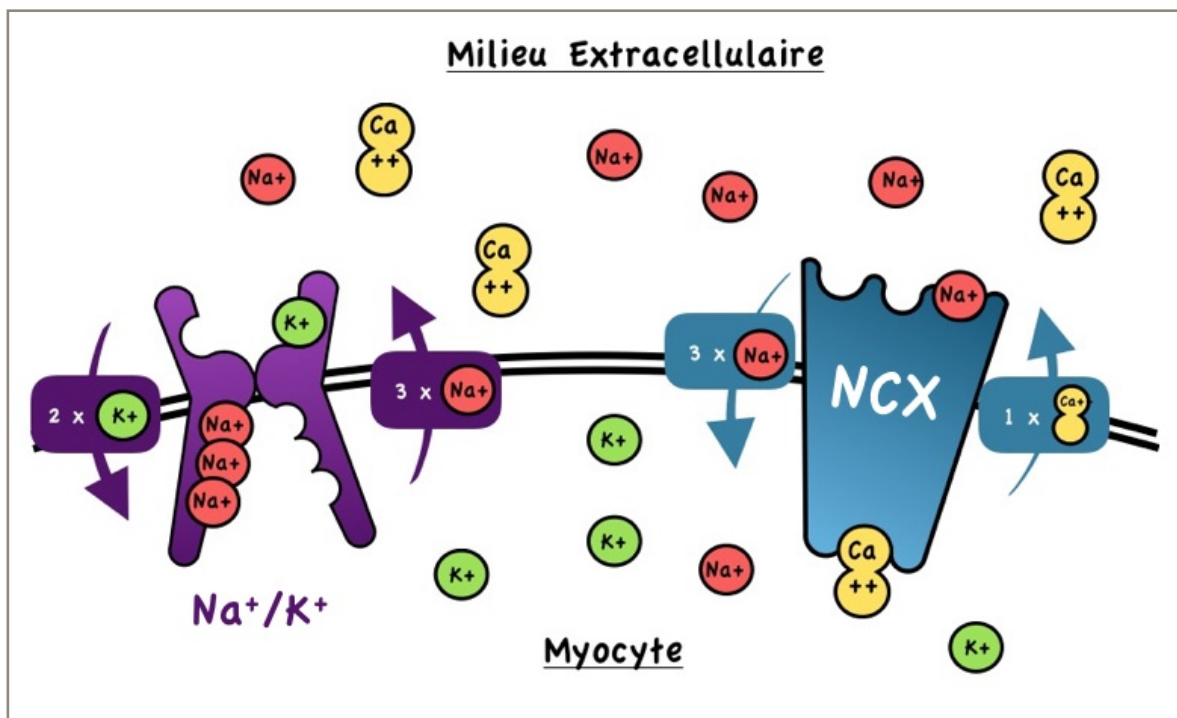


Figure 18 : Schéma représentant les échanges ioniques transmembranaires en situation physiologique

La pompe Na^+/K^+ ATPase, cible thérapeutique des digitaliques, est une protéine transmembranaire composée de deux sous-unités α et deux sous-unités β . Elle permet d'effluer trois cations sodium hors de la cellule en échange de deux ions potassium contre leurs gradients de concentration respectifs. Cet antiport est actif : il consomme de l'ATP lors de son fonctionnement. La pompe Na^+/K^+ ATPase induit des concentrations importantes de potassium dans le milieu intracellulaire, alors

que les concentrations en sodium seront bien moins importantes. Elle joue donc un rôle considérable dans l'établissement de la polarisation cellulaire.

Un autre transport, l'échangeur sodium-calcium (NCX), permet d'établir des gradients de concentration transmembranaires. Ce contre-transport passif est également localisé dans la membrane plasmique, et utilise le gradient de sodium pour effluer les ions calcium hors du cytoplasme : lorsque trois ions sodium pénètrent dans le milieu intracellulaire via ce transporteur, un ion calcium est efflué. Ceci contribue au maintien de faibles concentrations cytoplasmiques en ions calcium (1).

| | Concentrations ioniques moyennes (mM) : | |
|------------------|---|---------------|
| | Extracellulaire | Cytoplasmique |
| Sodium | 145 | 15 |
| Potassium | 4 | 150 |
| Calcium | 2 | 10^{-4} |

Tableau 9 : Tableau détaillant les concentrations ioniques moyennes de part et d'autre de la membrane plasmique

La digoxine se fixe sur la partie extracellulaire des sous-unités α et β de la pompe Na^+/K^+ ATPase et empêche son fonctionnement. Le blocage de ce contre-transport entraîne une augmentation des concentrations cytoplasmiques en ions sodium.

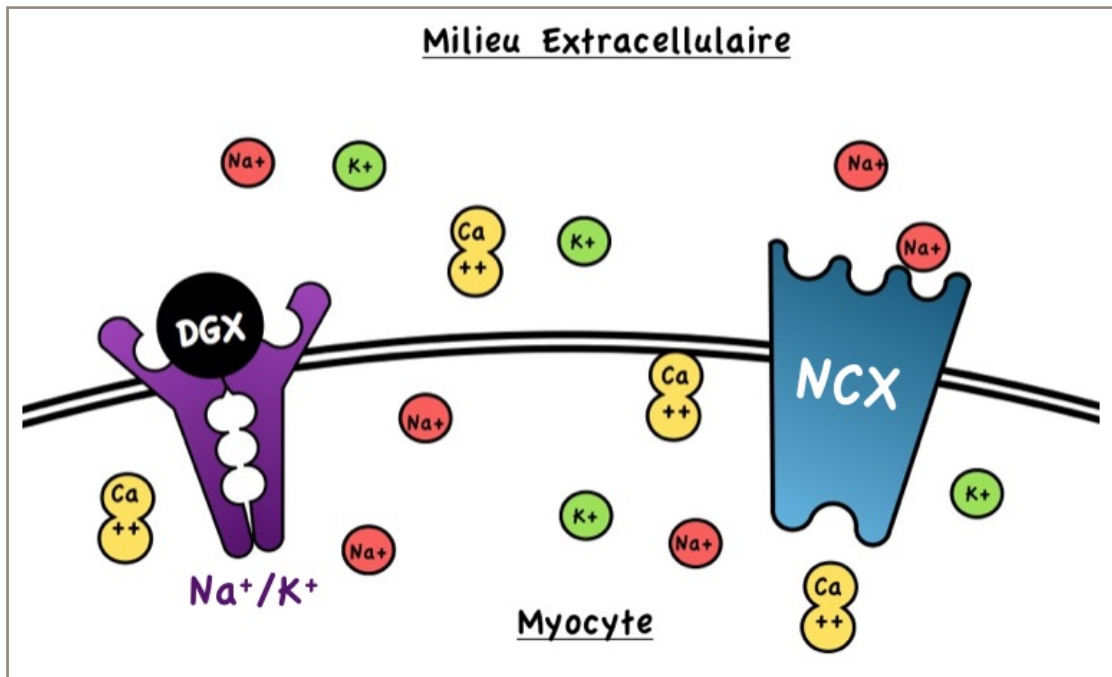


Figure 19 : Schéma représentant le blocage de la pompe Na^+/K^+ ATPase par la digoxine

Par ailleurs, la diminution de l'activité du transporteur NCX liée à la baisse du gradient transmembranaire en ions sodium entraîne une augmentation des concentrations cytoplasmiques en ions calcium, notamment via l'action du transporteur à calcium ATP-dépendant situé à la surface du réticulum sarcoplasmique des cardiomyocytes. Ceci permettra à la cellule de libérer de plus grandes quantités d'ions calcium lors des dépolarisations cellulaires ultérieures. Les protéines permettant la contraction cellulaire nécessitent de grandes quantités de calcium ionisé : plus les stocks cellulaires de calcium sont importants, plus la force de contraction augmente (1).

Outre son effet sur les cardiomyocytes, la digoxine agit également sur le tonus du nerf sympathique en diminuant la sensibilité des barorécepteurs par inhibition de la pompe Na^+/K^+ ATPase.

6.1.4 Pharmacocinétique

6.1.4.1 Absorption

L'absorption de la digoxine, comme celle de tous les digitaliques, se fait de façon passive dans le tractus gastro-intestinal. Contrairement à la digitaline, l'absorption de la digoxine au niveau gastrique est quasi-nulle, elle ne commence qu'à partir du duodénum. 70 à 80% de la dose administrée par voie orale est absorbée.

6.1.4.2 Distribution

La digoxine étant relativement hydrophile par rapport aux autres substances de la classe, elle est peu liée aux protéines plasmatiques, et se retrouve à 80% sous forme libre dans le plasma. Ceci explique sa large distribution tissulaire et sa rapidité d'action : quelques dizaines de minutes, contre une à deux heures après administration par voie orale.

Elle est détectable dans le liquide céphalo-rachidien ainsi que dans le lait maternel, et peut également traverser le placenta (53).

6.1.4.3 Métabolisation et excrétion

La digoxine, du fait de sa relative hydrophilie est peu métabolisée et principalement excrétée sous forme inchangée dans les urines, par filtration glomérulaire et excrétion tubulaire. La vitesse de son élimination dépend du débit de filtration glomérulaire, et sa demi-vie est comprise entre 36 heures et deux jours.

6.1.5 Profil d'effets indésirables centraux

6.1.5.1 Principaux effets indésirables

La digoxine est un **médicament à marge thérapeutique étroite**, ses effets indésirables peuvent donc survenir à des taux plasmatiques relativement faibles. On considère généralement que la dose thérapeutique est atteinte pour des taux

plasmatiques allant de 1 à 2 ng/ml. Les effets indésirables peuvent se manifester à partir de 2,1 ng/ml. La dose toxique est atteinte à partir de taux supérieurs à 3 ng/ml (54).

L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques (steady-state) de la digoxine est atteint après six demi-vies d'éliminations, soit environ six jours (55).

Le principal risque est une toxicité cardiaque avec des modifications de l'électrocardiogramme et une hyperexcitabilité ventriculaire, accompagnée de signes digestifs : nausées, vomissements, douleurs abdominales, diarrhées. Il peut aussi survenir des perturbations neurosensorielles telles que céphalées, insomnies, dépression, vertiges, troubles de la vision des couleurs caractérisés en particulier par une coloration jaune de la vision (56).

Ces effets indésirables neuropsychiques de la digitaline ont été rendus célèbres par le peintre néerlandais Vincent Van Gogh. L'épilepsie de ce dernier aurait été traité par son médecin, le Dr. Gachet, grâce à de la digitale pourpre (*Digitalis purpurea*). Il le représentera même tenant un brin de cette plante sur une de ces toiles. Il est communément admis que ce traitement aurait altéré la vision du peintre, conférant des caractéristiques intéressantes à certains de ces tableaux, car elles sont typiques des effets indésirables visuels de la digoxine, comme la vision en halo, ou les dyschromies tirant vers le jaune (57).



Figure 20 : Tableaux du peintre Vincent Van Gogh

De gauche à droite :

- Le Dr. Gachet tenant un plant de digitale pourpre
- Les tournesols (1888) , tableau en nuances de jaunes

- Le café de nuit (1888), présente non seulement de nombreuses nuances de jaune, mais on peut y observer les halos typiques d'un surdosage en digoxine.

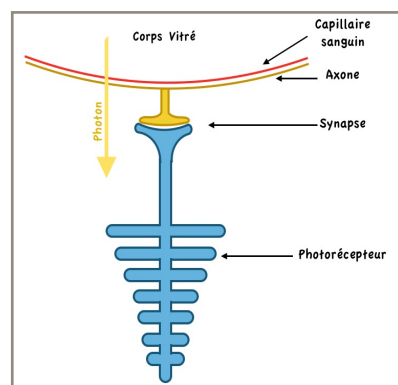
La plupart des effets indésirables de la digoxine sont dose-dépendants. Il est donc indispensable, lorsqu'un effet indésirable est suspecté, de contrôler la concentration plasmatique.

6.1.5.2 Effets indésirables liés à l'inhibition de la P-gp

La digoxine agit sur différents sites protégés par des barrières physiologiques impliquant la P-gp. Bien qu'elle ait la capacité de pénétrer le système nerveux central, elle est **substrat** de ce transporteur qui l'efflue hors des zones sanctuaires et y limite son accumulation. Une inhibition de la P-gp peut avoir pour effet d'augmenter la pénétration de la digoxine au niveau central, ce qui augmente sa toxicité sans pour autant être associé à une augmentation des taux plasmatiques (24).

Au niveau de la rétine, la digoxine agit sur les photorécepteurs, en inhibant la pompe Na^+/K^+ ATPase. Cette inhibition diminue la sensibilité des photorécepteurs à la lumière : les cônes, responsables de la détection des couleurs, sont plus sensibles à cette inhibition que les bâtonnets, ce qui explique les effets indésirables de la digoxine sur la perception des couleurs. La rétine est protégée des xénobiotiques par la **barrière hémato-oculaire (26)**, qui isole les structures photosensibles de la circulation sanguine générale (58) (59).

Figure 21 : schéma d'un photorécepteur



D'autre part, au niveau central, la digoxine peut induire délires, dépression et hallucinations visuelles ou auditives en agissant sur la transduction des influx nerveux. En situation physiologique, le système nerveux central est isolé de la digoxine par la BHE (56).

Au niveau périphérique, la digoxine peut induire des nausées, vraisemblablement par une inhibition de la pompe Na⁺/K⁺ ATPase des récepteurs de l'*area postrema*, structure qui n'est pas isolé de la circulation générale par la BHE, mais vascularisée par des capillaires dont 8% des cellules endothéliales expriment la P-gp (45).

6.1.6 Interactions médicamenteuses

Il est important de remarquer que ni le récapitulatif des caractéristiques du produit (RCP) ni le dictionnaire VIDAL ne mettent en garde contre les effets potentiels de la co-administration de digoxine et d'un inhibiteur de la P-gp.

Des études récentes indiquent pourtant que sur des modèles murins, l'inhibition de la P-gp entraîne une hausse conséquente des taux plasmatiques de digoxine au niveau central (60). Cette inhibition, transposée chez l'Homme pourrait exposer les patients à des effets indésirables tels que délires, hallucinations ou dépression.

La digoxine est contre-indiquée avec de nombreuses substances interférant avec son absorption, son élimination, ou ayant également des effets sur les cellules myocardiques. Les principales substances à utiliser avec précaution en association avec la digoxine sont :

- Les diurétiques de l'anse et les diurétiques thiazidiques qui peuvent entraîner une hypokaliémie et une hypomagnésémie conduisant à des troubles du rythme cardiaque.
- Les corticostéroïdes, les bêta-2 mimétiques, l'amphotéricine B ou des séances de dialyse qui peuvent induire une hypokaliémie.
- L'hypercalcémie expose à des risques de toxicité cardiaque : l'administration de sels de calcium est à éviter chez les patients traités par digoxine.
- Les inhibiteurs calciques peuvent entraîner une augmentation des taux de digoxine.

- La quinidine, l'amiodarone et la propafénone entraînent une augmentation de la digoxinémie.
- Les antiarythmiques ont des effets cumulatifs sur celui de la digoxine.
- Les bêtabloquants peuvent induire une bradycardie en association avec la digoxine.

6.1.7 Rapports de cas

6.1.7.1 Cas collectés au CRPV

Lors des recherches au CRPV, et pour rester dans le contexte de notre travail de thèse, seuls les cas d'hallucinations sous digoxine ont été retenus.

Les problématiques de dépressions ont volontairement été écartées car il est plus difficile d'imputer ce symptôme à un effet pharmacologique de la digoxine, d'autant plus que la majorité des cas notifiés l'ont été en milieu hospitalier, chez des personnes âgées.

Concernant les hallucinations visuelles, il faudra distinguer deux types de phénomènes:

- les troubles de la perception des couleurs, vraisemblablement provoqués par une action de la digoxine au niveau de la rétine.
- les hallucinations visuelles impliquant la perception par le patient de formes ou d'objets qui ne sont pas réellement dans son champ de vision. Cet effet est dû à un effet central de la digoxine.

Seules les hallucinations visuelles ont été étudiées dans le cadre de ce travail, car les troubles de la perception des couleurs mettent en jeu une défaillance de la barrière hémato-rétinienne, qui n'est pas un prolongement de la barrière hémato-encéphalique.

6.1.7.2 Justification des cas exclus

Tous les cas pour lesquels le patient présentait des taux plasmatiques de plus de 2 ng/ml, c'est à dire en dehors de la zone thérapeutique, ont été exclus.

6.1.7.3 Cas retenus

Cas n°1 : Digoxine et amiodarone

Patient de 62 ans avec antécédent d'hypertension artérielle et de leucémie aigüe avec aplasie médullaire présentant des symptômes évoquant les effets indésirables centraux de la digoxine : Agitation, confusion, délires, hallucinations.

*Le taux de digoxine plasmatique est de 1,62 ng/ml (N : 0,6-1,2).
La natrémie est de 130 mmol/L (N : 135-145).*

Autres traitements : Aciclovir (antiviral), morphine (antalgique de palier III), escitalopram (antidépresseur), indarubicine (anticancéreux), ceftazidime (antibiotique), cytarabine (antimétabolite), amiodarone (antiarythmique), cotrimoxazole (antibiotique), vancomycine (antibiotique), caspofungine (antifongique).

Les examens effectués (scanner, IRM, électrocardiogramme et ponction lombaire) sont normaux.

Les signes persistent après correction de la natrémie. La régression est complète après l'arrêt de la digoxine.

| | 9.12 | 10.12 | 11.12 | 12.12 | 13.12 | 14.12 | 15.12 | 16.12 | 17.12 | 18.12 | 19.12 | 20.12 |
|-------------------|------|-------|-------|-------|-------|------------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Effet Indésirable | | | | | | | | | | | | |
| Morphine IV | | | | | | | | | | | | |
| Aciclovir | | | | | | | | | | | | |
| Digoxine IV | | | | | | 1,62 ng/ml | | | | | | |
| Escitalopram | | | | | | | | | | | | |
| Indarubicine | | | | | | | | | | | | |
| Ceftazidime | | | | | | | | | | | | |
| Cytarabine | | | | | | | | | | | | |
| Amiodarone | | | | | | | | | | | | |
| Cotrimoxazole | | | | | | | | | | | | |
| Vancomycine | | | | | | | | | | | | |
| Caspofungine | | | | | | | | | | | | |

Tableau 10 : Chronologie des médicaments administrés au patient

Dans ce cas, la digoxine, substrat de P-gp, peut expliquer l'apparition de ces effets indésirables, hypothèse confortée par une disparition des symptômes après l'arrêt de la digoxine. Le taux plasmatique de digoxine était de 1,63 ng/ml, il n'y a donc pas de surdosage de digoxine et les effets indésirables apparaissent généralement à partir de taux plasmatiques de 2 ng/ml.

L'amiodarone est considéré comme un inhibiteur puissant de P-gp.

Le rôle de la digoxine dans l'apparition de cet effet indésirable est conforté par le fait que la morphine et l'escitalopram, potentiellement pourvoyeurs d'hallucinations étaient administrés de plus longue date. Or, l'apparition des symptômes est concomitante de l'administration de la digoxine et l'arrêt du traitement permet la disparition de ces signes. Mais, ici, comme tous les traitements sont interrompus au même moment, il est difficile de se positionner sur la substance incriminée.

Cas n°2 : Digoxine, amiodarone et irbésartan

Patient de 77 ans avec antécédent de cardiopathie arythmogène, diabète et insuffisance rénale chronique hospitalisée pour hallucinations d'apparition récente et désorientation temporo-spatiale.

La digoxinémie est de 1,29 ng/ml au moment des hallucinations.

La créatininémie est de 243umol/L (N: 50-100)

Amélioration de la symptomatologie sans séquelles après arrêt de la digoxine.

Autres traitements : fluindione (anticoagulant), furosémide (diurétique), lévothyroxine (hormone de substitution), amiodarone (antiarythmique) et irbésartan (antihypertenseur).

La digoxine est ici prescrite en association avec l'amiodarone et l'irbésartan, qui sont deux inhibiteurs puissants de la P-gp. Une inhibition de ce transporteur au niveau de la BHE permet une meilleure pénétration de la digoxine au niveau central, ce qui justifie l'apparition de ce syndrome sans surdosage.

Le taux plasmatique mesuré de 1,29 ng/mL indique qu'il ne s'agit pas d'une situation de surdosage.

L'insuffisance rénale chronique est un facteur favorisant les surdosages par diminution du débit de filtration glomérulaire. Ce mécanisme n'est pas mis en cause ici : la créatininémie est augmentée, mais la digoxinémie est normale.

Cas n°3 : Digoxine et irbésartan

Patient de 82 ans hospitalisé pour un syndrome confusionnel s'aggravant depuis 15 jours. Episodes nocturnes d'hallucinations avec propos et attitudes inhabituels (tapait contre les murs, disait voir des chauves-souris, ne reconnaissait pas son épouse). De plus, il est désorienté dans l'espace (s'est perdu dans son garage).

L'examen clinique est normal, pas de déficit moteur, hypoesthésie de la jambe et du pied droit. Pas de réflexes aux membres inférieurs, roue dentée bilatérale (rigidité des membres supérieurs cédant par à-coups successifs comme si l'articulation était en roue dentée). Marche possible avec aide technique.

Digoxinémie à dose thérapeutique : 1 ng/mL.

Le patient n'a pas d'antécédents notoires. Il est traité par lercanidipine (antagoniste calcique), fluindione (anticoagulant), zolpidem (hypnotique), irbésartan (antihypertenseur), chlorure de trospium (anticholinergique pour traiter l'instabilité vésicale) et digoxine.

Amélioration lente de l'état cognitif à l'arrêt de la digoxine, du chlorure de trospium et du zolpidem.

Les hallucinations de ce patient peuvent s'expliquer par la prise de zolpidem, hypnotique dont l'action, en tant qu'analogue de benzodiazépine, est connu pour provoquer ce type d'effets indésirables. Cependant, ce médicament à une durée d'action très brève, de par sa demi-vie comprise entre 0,7 et 3,5 heures. Or, les symptômes persistent en journée.

L'arrêt du zolpidem améliore l'état du patient, mais la digoxine et le trospium sont également arrêtés alors que la digoxinémie est normale. Il est envisageable que la digoxine et le trospium aient pu pénétrer au niveau central de par la coprescription d'irbésartan, inhibiteur de la P-gp. Ceci expliquerait la confusion diurne, éventuellement aggravés par la prise de zolpidem le soir, provoquant des épisodes nocturnes plus spectaculaires.

Le chlorure de trospium, administré matin et soir, pourrait être une cause de l'apparition de ces troubles neuropsychiques. Cette substance, bien qu'étant considérée comme incapable de traverser la BHE, pourrait provoquer à une fréquence indéterminée des cas sporadiques d'agitation, de confusion, et d'hallucinations. Comme la digoxine, c'est un substrat de P-gp, et l'inhibition du transporteur multiplie par 7 ses taux cérébraux chez des modèles murins (61). Ce médicament est arrêté en même temps que la digoxine et le zolpidem, de sorte qu'il est difficile de statuer sur la responsabilité d'une de ces substances.

Seule la réintroduction de l'un des médicaments pourrait permettre de déterminer la cause de ces troubles neurologiques mais elle est trop risquée pour le patient. En revanche, le remplacement de l'irbésartan par un autre antihypertenseur substance de la même classe, dépourvu d'activité inhibitrice de la P-gp aurait pu être une alternative pertinente pour supprimer ces troubles.

Cas n°4 : Digoxine et clarithromycine

*Patient de 91 ans traité au long cours par digoxine, amlodipine et spironolactone, bien supporté jusqu'à instauration d'un traitement présomptif d'*Helicobacter pylori* par oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons), clarithromycine et amoxicilline (antibiotiques). Le patient présente alors des épisodes d'hallucinations dans la semaine qui suit l'administration de ces traitements.*

Amélioration à l'arrêt du traitement par digoxine, oméprazole, amoxicilline et clarithromycine. Réintroduction ultérieure de la digoxine sans effets indésirables.

Dans ce dernier cas, aucun des médicaments introduits n'est susceptible de provoquer à lui seul des hallucinations. La cause la plus probable de ce symptôme, devant une digoxinémie infratoxique et bien tolérée par le passé, et après réintroduction, est une pénétration centrale de la digoxine provoquée par une inhibition de la P-gp par la clarithromycine.

6.1.7.4 Conclusions

Les cas retenus sont évocateurs d'une pénétration augmentée de la digoxine au niveau cérébral : dans tous les cas présentés, les patients montraient des effets indésirables centraux, alors que les taux plasmatiques étaient parfaitement normaux.

Il faut souligner que ces patientes ne manifestaient pas d'effets indésirables plus communs de la digoxine, tels qu'une modification de l'ECG, des troubles digestifs ou une modification de la perception des couleurs.

La digoxine était donc vraisemblablement administrée à doses thérapeutiques, comme le confirment les taux plasmatiques, et l'inhibition de la P-gp explique l'apparition de ces effets indésirables.

Dans tous les cas, le traitement par digoxine a été interrompu, permettant d'améliorer l'état des patients. Cependant, une meilleure connaissance de l'interaction en cause aurait pu, le plus souvent, aboutir au remplacement de l'inhibiteur de la P-gp au profit d'un analogue dépourvu de cet effet si une interaction au niveau de la BHE via P-gp avait été davantage prise en compte. Les arguments en faveur du remplacement de l'inhibiteur sont que :

- Dans la plupart des cas, l'inhibiteur a un rôle mineur par rapport à celui de la digoxine dont l'interruption peut mettre en jeu le pronostic vital des patients.
- Dans tous ces cas, les taux de digoxine étaient infratoxiques. Le traitement aurait donc pu être continué.
- Les inhibiteurs de P-gp utilisés ont souvent des analogues dépourvus de cet inconvénient au sein même de leur famille (exemple des sartans ou des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine).
La digoxine, elle, n'a pas de réel équivalent.

La digoxine est un exemple particulièrement intéressant pour l'évaluation de l'interaction médicamenteuse via P-gp car, contrairement à beaucoup d'autres substrats de ce transporteur, elle n'est pas substrat de l'isoenzyme CYP 3A4 du cytochrome P450. Par conséquent, l'augmentation des effets indésirables de la digoxine prescrite de manière concomitante à un inhibiteur de P-gp est imputable à

une inhibition du transporteur sans influence être influencé par une diminution de la métabolisation par CYP 450.

6.2 Dompéridone

6.2.1 Structure

6.2.1.1 Structure bidimensionnelle

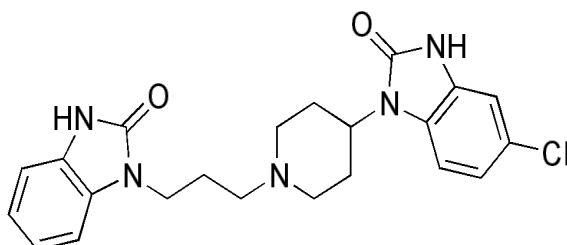


Figure 22 : Formule topologique de la dompéridone

La dompéridone fait partie de la classe des benzimidazoles : la substance résulte de la fusion d'un cycle benzène et d'un cycle imidazole (hétérocyclique à cinq atomes, comprenant deux atomes d'azote, trois atomes de carbone).

Elle comporte deux structures benzimidazoles et entre ces deux hétérocycles, la dompéridone présente un motif pipéridine : un cycle saturé à six atomes, comprenant un atome d'azote et cinq atomes de carbone.

La structure de la dompéridone évoque celle du dropéridol (structure dans tableau 10) : bien que ces deux substances soient des antagonistes des récepteurs dopaminergiques D₂, la dompéridone est incapable de traverser la barrière hémato-encéphalique, alors que le dropéridol passe au travers de cette barrière expliquant leurs indications très différentes. Cette dernière substance a donc accès aux récepteurs D₂ centraux et peut y exercer une activité d'inhibition de la transmission dopaminergique (53).

6.2.1.3 Propriétés chimiques

La dompéridone est une base faible, son pK_a est de 7,89. Son poids moléculaire est de 426, c'est donc une petite molécule (défini comme une molécule dont le poids moléculaire est inférieur à 500). Elle est quasiment insoluble dans l'eau et son logP est de 3,90.

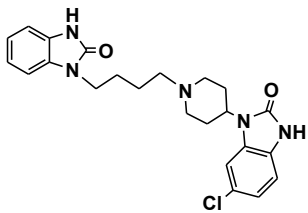
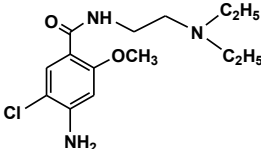
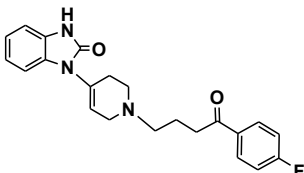
| | Dompéridone | Métoclopramide | Dropéridol |
|--------------------------------|---|--|---|
| Structures 2D |  |  |  |
| Masse moléculaire | 426 | 375 | 379 |
| logP expérimental (DrugBank) | 3,9 | 2,62 | 3,9 |
| Substrat de la P-gp (Tab CHUG) | + | + | - |
| Syndrome parkinsonien | 0 | + | +++ |

Tableau 10 : comparaison des propriétés de la dompéridone, du métoclopramide et du dropéridol.

La dompéridone et le dropéridol présentent le même profil de propriétés chimiques, mais n'ont pas la même activité biologique : cela est dû à l'activité d'efflux de la P-gp au niveau de la barrière hémato-encéphalique. La P-gp effluie fortement la dompéridone, alors qu'elle affecte à peine la pénétration du dropéridol au niveau central (62).

6.2.2 Indications thérapeutiques

La dompéridone est un antagoniste sélectif des récepteurs à la dopamine D2 utilisé comme antiémétique (48) à raison de 10mg trois fois par jour pendant une durée maximale conseillée de sept jours (48). Elle est parfois utilisée pour accélérer

la vidange gastrique chez les personnes atteintes de reflux gastro-oesophagien (63), ou pour prolonger la lactation (64), bien qu'elle n'ait pas d'autorisation de mise sur le marché pour ces deux indications en France.

La dompéridone est le seul antiémétique utilisable au cours de la maladie de Parkinson traitée par lévodopa ou agonistes dopaminergiques qui produisent des nausées et vomissements surtout en début de traitement, de par leur effet dopaminergique (65). L'activité antidopaminergique de la dompéridone permet de limiter ces effets indésirables périphériques, car elle ne traverse pas la BHE, contrairement aux autres antagonistes dopaminergiques antiémétiques (66).

6.2.3 Pharmacodynamie

6.2.3.1 Sites d'actions au niveau central

La dompéridone agit sur les récepteurs D2 de l'**area postrema**, une structure médullaire importante dans le fonctionnement du système nerveux autonome. Elle a l'apparence d'une petite proéminence située à la limite inférieure et postérieure du quatrième ventricule. La particularité de cette structure est qu'elle fait partie des six **organes circumventriculaires**, c'est-à-dire qu'elle fait partie du système nerveux central mais **ne possède pas de barrière hémato-encéphalique**. Les récepteurs D2 de l'*area postrema* sont donc en contact avec des substances qui ne traversent normalement pas la BHE, comme la dompéridone. Cette structure médullaire est notamment responsable du réflexe de vomissement (53).

La dompéridone se fixe également sur une autre structure du système nerveux central exclue de la BHE, mais qui présente une large expression de P-gp à la surface de l'endothélium de ses capillaires (45) : l'**antéhypophyse**. Cette dernière sécrète de nombreuses hormones dont l'hormone de croissance, la prolactine, l'hormone folliculo-stimulante (FSH), l'hormone lutéinisante (LH), et la thyroïdostimuline (TSH).

La dopamine, elle, agit sur l'antéhypophyse en bloquant la sécrétion de prolactine. D'où le terme anglo-saxon PIF (*prolactin inhibition factor*). L'inhibition des récepteurs à la dopamine D2 par la dompéridone entraîne donc l'augmentation

de la sécrétion de prolactine (67). Le rôle de cette hormone est de développer les glandes mammaires pour la lactation, puis de stimuler et maintenir la lactation. Ceci explique que la dompéridone puisse provoquer des gynécomasties et des galactorrhées, tant chez les hommes que chez les femmes.

6.2.3.2 Sites d'actions périphériques

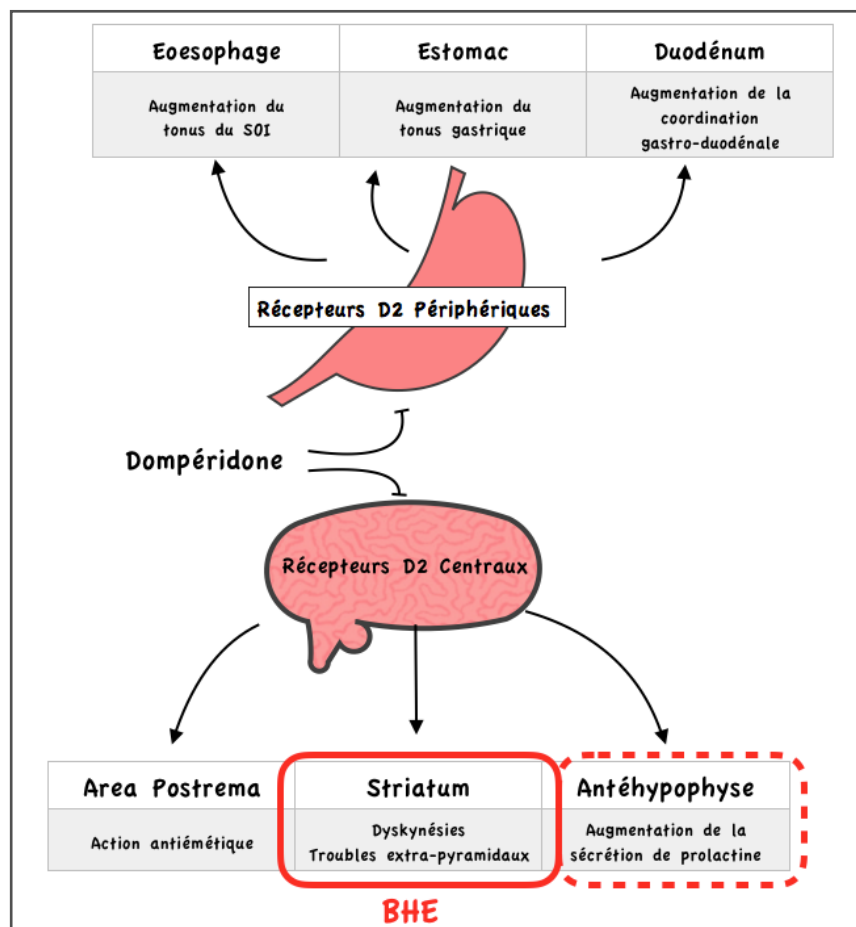


Figure 23 : Effets de la dompéridone sur les différents sites d'action (50).

Le striatum est protégé de la circulation générale par la barrière hémato-encéphalique, alors que l'antéhypophyse qui est exclue de la BHE est seulement protégée par l'expression de P-gp. Les capillaires qu'elle comporte sont dits fenêtrés, les jonctions de l'endothélium qui le compose n'étant pas étanches.

La dompéridone se fixe sur les récepteurs D2 périphériques, particulièrement au niveau de l'antrum gastrique et du duodénum (68). La stimulation des récepteurs dopaminergiques D2, par un agoniste tel que la dopamine, a plusieurs actions sur le tractus gastro-intestinal (56) :

- Réduction du tonus du sphincter œsophagien inférieur.
- Réduction du tonus gastrique.
- Diminution de la pression intra-gastrique.
- Diminution de la coordination antroduodénale.

L'antagonisme de ces récepteurs par la dompéridone a donc un effet inverse, appelé prokinétique, sur le tractus gastro-intestinal.

La dompéridone exerce donc son action antiémétique de deux façons :

- au niveau central, en agissant sur les récepteurs dopaminergiques de l'*area postrema*,
- au niveau périphérique, en stimulant la vidange gastrique.

6.2.4 Pharmacocinétique

6.2.4.1 Absorption

L'absorption de la dompéridone est rapide : en une heure, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes. L'augmentation des concentrations plasmatiques est corrélée à la dose administrée. La dose journalière administrée est de 10 à 20mg.

La biodisponibilité orale de la dompéridone n'est que de 13 à 17%, malgré une absorption quasi-complète, car elle subit un fort effet de premier passage par la paroi intestinale et le foie (69).

L'absorption de la dompéridone est facilitée par un pH gastrique bas, il est donc conseillé de la prendre avant les repas (48).

6.2.4.2 Distribution

La distribution de la dompéridone est rapide et dépend des modèles animaux. Pour des concentrations plasmatiques comprises entre 10 et 100 ng/mL, la liaison aux protéines plasmatiques est de 91 à 93% (48,69).

La dompéridone n'est que faiblement retrouvée au niveau du tissu cérébral, puisque étant substrat de P-gp elle est effluée en dehors du SNC. Elle a par contre une bonne affinité pour les tissus du tractus gastro-intestinal. Du fait de la présence des récepteurs D2 dans ces tissus, la dompéridone peut y exercer son action dès la phase d'absorption, et malgré sa faible biodisponibilité (70).

6.2.4.3 Métabolisation

Le métabolisme de la dompéridone est principalement hépatique et digestif, ce qui explique sa faible biodisponibilité orale : une grande partie de la dose absorbée est métabolisée par les entérocytes puis subit un important effet de premier passage hépatique (71).

Le métabolisme hépatique s'effectue rapidement, par des étapes d'hydroxylation et N-désalkylation oxydative. Les principaux métabolites de la dompéridone sont l'hydroxydomperidone et l'acide 2,3-dihydro-2-oxo-1H-benzimidazole-1-propionique. La dompéridone est substrat des isoformes 3A4, 1A2 et 2E1 du cytochrome P450 (48).

6.2.4.4 Excrétion

La demi-vie de la dompéridone est de 7 à 9 heures chez les sujets à fonction hépatique normale, alors qu'elle est de 15 à 23h chez les sujets insuffisants hépatiques. Elle est principalement excrétée dans les selles (66%) et les urines (30%). La forme inchangée est faible : 10% des doses excrétées par les selles, 1% de la dose excrétée par les urines.

6.2.5 Profil d'effets indésirables centraux

6.2.5.1 Les troubles extrapyramidaux

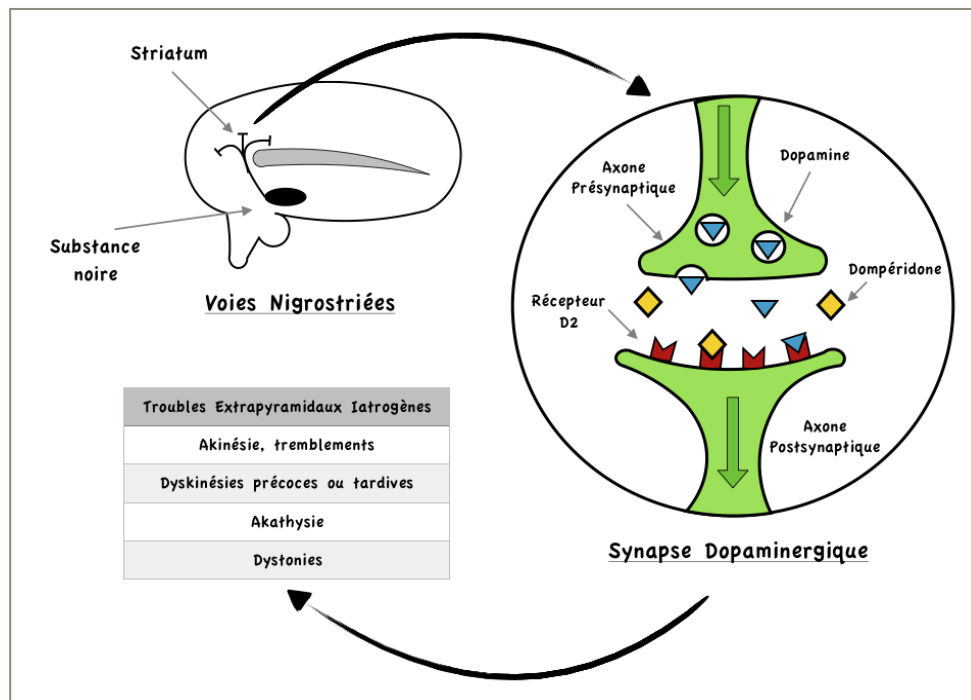


Figure 24 : Schéma illustrant l'action de la dompéridone au niveau du striatum

La substance noire, ou *substantia nigra*, est un noyau central composé de neurones dopaminergiques, qui tire son nom de la couleur foncée de la neuromélanine qu'elle sécrète. Elle projette des axones vers le striatum, l'ensemble formant la voie nigrostriée. Ces structures regroupent 80% des neurones dopaminergiques du système nerveux central et sont impliquées dans la régulation des mouvements volontaires (72).

Ce sont ces voies nigrostriées qui sont déficientes chez les patients atteints de la maladie de Parkinson qui correspond à une neurodégénérescence de la substance noire aboutissant à de sévères troubles du mouvement appelés « syndrome extrapyramidal ».

Le syndrome extrapyramidal peut également être un effet indésirable des antagonistes des récepteurs D2, comme les neuroleptiques typiques, la

dompéridone ou le métoclopramide. En antagonisant les récepteurs dopaminergiques D2, la dompéridone interfère avec les voies neuronales de régulation des mouvements, entraînant différents troubles moteurs tels que :

Dyskinésie : ce sont des mouvements involontaires anormaux qui affectent principalement les membres ou la mâchoire.

Dystonie : posture anormale du fait de la contraction simultanée de muscles agonistes et antagonistes d'une même région du corps.

Akathysie : état caractérisé par une sensation interne d'agitation motrice souvent décrite comme un besoin irrésistible de bouger.

Syndrome parkinsonien iatrogène : tremblements et rigidité des membres ou de la nuque et mouvements anormaux évoquant la triade parkinsonienne (rigidité, tremblements de repos, bradykinésie). Le syndrome parkinsonien iatrogène se distingue par des tremblements de type posturaux ou d'action plutôt qu'un tremblement de repos (73).

6.2.5.2 Augmentation de la sécrétion de prolactine

Au niveau hypothalamique, les neurones dopaminergiques de la voie tubéro-infundibulaire inhibent la sécrétion de prolactine par l'antéhypophyse (74). La dompéridone, en se fixant sur les récepteurs dopaminergiques D2 présents au niveau de l'antéhypophyse stoppent ce signal inhibiteur, entraînant ainsi une augmentation de la sécrétion de prolactine.

L'augmentation de la prolactinémie conduit à un développement des canaux galactophores et à une augmentation de la lactogénèse. L'augmentation des taux sériques de cette hormone peut également modifier la libido, la fertilité et le poids corporel (75).

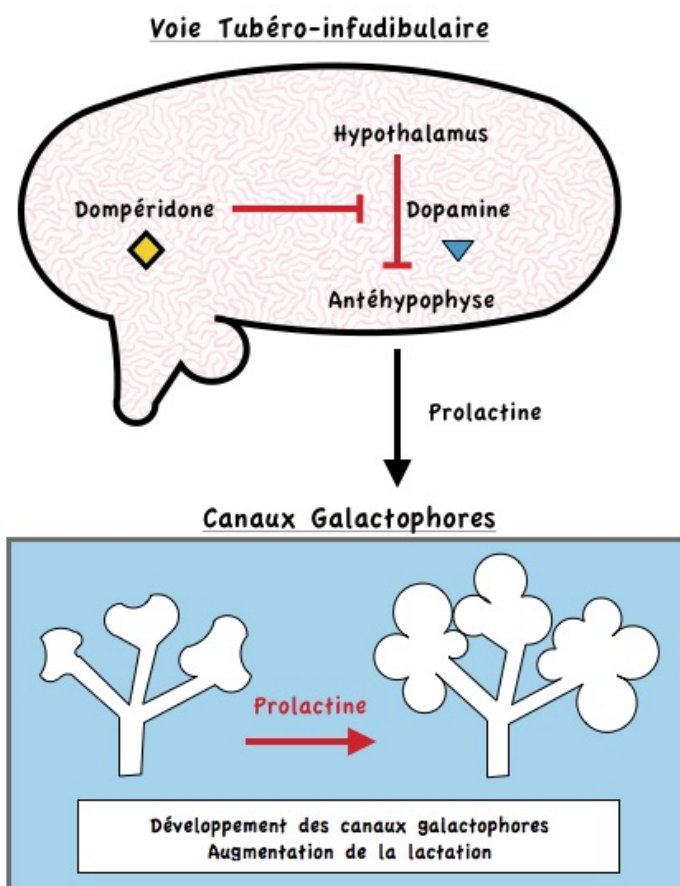


Figure 25 : Schéma de l'inhibition de la voie tubéro-infundibulaire par la dompéridone

6.2.6 Interactions médicamenteuses

Le RCP décrit une métabolisation de la dompéridone par l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 : une administration d'inhibiteur du CYP 3A4 augmenterait donc sa concentration plasmatique. Certaines substances telles que les anti-protéases, les antifongiques azolés systémiques, les antibiotiques macrolides sont des inhibiteurs de CYP 3A4.

La biodisponibilité du médicament serait également modifiée par les antiacides et les antisécrétoires qui retardent son absorption (53).

Enfin, tous les médicaments qui allongent l'intervalle QTc sont contre-indiqués avec la dompéridone tels que les antiarythmiques de classe IA et III, le citalopram, l'érythromycine, l'halopéridol... (53).

A noter que le RCP ne met pas en garde contre le risque d'interactions médicamenteuses liées aux inhibiteurs de la P-gp. Les monographies du dictionnaire VIDAL et le RCP de l'ANSM ne font pas état d'une prise en charge de la dompéridone par la P-gp ni d'une vigilance particulière en cas d'association à des inhibiteurs.

6.2.6 Rapports de cas

6.2.6.1 Cas collectés au CRPV

Sur le 177 cas d'effets indésirables impliquant la dompérone associée à des troubles du mouvement, relevés au CRPV, seuls quelques-uns ont pu être retenus car comportant un inhibiteur de la P-gp et une chronologie cohérente entre l'association médicamenteuse et l'apparition de symptômes centraux.

6.2.6.2 Justification des cas exclus

Cas n°1 : Surdosage

Patiente de 15 ans, traitée au long cours par fluoxétine (antidépresseur) 20mg/jour, ayant présenté une dystonie cervicale, des crises oculogyres et une dystonie des membres supérieurs consécutives à une prise de 40 comprimés de 10mg de dompéridone en 24 heures suite à une gastroentérite. Guérison sans séquelles.

Tous les cas de surdosages de ce type ont été exclus car il a été considéré que la consommation massive de dompéridone était à l'origine des effets indésirables centraux dans la mesure où une concentration excessive de dompéridone plasmatique peut favoriser le passage de la BHE.

De même, tous les cas de troubles du mouvement sous dompéridone comportant une coadministration de métoprolol ont été rejetés, car les deux substances ont un mode d'action similaire. Bien que tous deux substrats de la P-gp, les effets dopaminergiques s'apparentent plus à une additivité des effets dans les cas où les deux substances étaient administrées en même temps.

Cas n°2 : Maladie de Parkinson

Patient de 79 ans présentant des douleurs dans les membres la nuit évoquant un syndrome des jambes sans repos et une dystonie au niveau des mains. Patient atteint de maladie de Parkinson idiopathique à forme trémulante et prédominante à droite.

Traitements : Dompéridone, rasagiline (antiparkinsonien, IMAO-B), acétylsalicylate de lysine (antiagrégant plaquettaire), irbésartan (anti-hypertenseur), bisoprolol (bêta-bloquant), rosuvastatine (hypocholestérolémiant), piribédil (antiparkinsonien, agoniste dopaminergique)

L'irbésartan est ici l'inhibiteur de Pgp.

A l'arrêt de la dompéridone et de la rasagiline, les symptômes régressent sans séquelles.

Les cas de patients atteints de maladie de Parkinson ont systématiquement été rejetés. Il est difficile d'imputer les troubles extrapyramidaux à un effet central de la dompéridone car la maladie de parkinson peut à elle seule expliquer ces symptômes.

Notons que dans cet exemple, l'association d'un substrat de P-gp, la dompéridone, et d'un inhibiteur a probablement été un facteur aggravant puisque l'arrêt du traitement a entraîné une disparition des symptômes.

6.2.6.3 Cas retenus

Cas n°1 : Interaction dompéridone et fluoxétine

Patiente de 60 ans atteinte de polyarthrite rhumatoïde traitée depuis plusieurs années par dompéridone (30 mg/jour) ayant présenté un torticolis et une dystonie cervicale.

Cette patiente est traitée de façon concomitante par fluoxétine, substance connue pour ses propriétés puissantes d'inhibition de la P-gp. Pas d'autres traitements connus.

A l'augmentation de la dose de dompéridone, de 30 mg/jour à 60 mg/jour, les dystonies se sont aggravées, nécessitant une prise en charge par tétrabénazine puis toxine botulique.

Dans ce premier cas clinique retenu, la patiente semble présenter les symptômes d'une dystonie tardive dus à l'administration de dompéridone, dont les effets centraux ont été favorisés par l'administration de fluoxétine. L'augmentation de la posologie ayant entraîné l'aggravation des symptômes, ceci confirme le rôle de la dompéridone dans l'apparition des troubles neuromusculaires.

Cas n°2 : Interaction dompéridone et irbésartan

Patiente de 90 ans, traitée depuis 4 jours par dompéridone ayant présenté des difficultés à marcher et une dystonie faciale.

Traitement habituel : Acétylsalicylate de lysine (antiagrégant plaquettaire), carbonate de calcium, cholécalciférol (vitamine D), irbésartan (anti-hypertenseur), paracétamol, venlafaxine (antidépresseur).

Examen clinique et neurologique normal, guérison sans séquelles à l'arrêt de la dompéridone.

Cette patiente n'ayant pas présenté de troubles du mouvement auparavant, et ayant manifesté des troubles du mouvement au moment de l'introduction de la dompéridone, les troubles sont imputables à la prise de dompéridone. La posologie d'administration est conforme aux recommandations et l'apparition de troubles du mouvement à ce dosage est très rare. Il est vraisemblable que l'irbésartan, inhibiteur de P-gp, ait ici favorisé la pénétration au niveau central de la dompéridone, provoquant des effets dopaminergiques indésirables.

Cas n°3 : Interaction dompéridone et duloxétine

Patiente de 79 ans, atteinte d'adénocarcinome mammaire métastasé, traitée par gemcitabine comme anticancéreux, consulte devant la persistance de nausées post-chimiothérapie.

Traitement habituel : nicardipine (antihypertenseur), oxycodone (antalgique), duloxétine (antidépresseur), bisoprolol (bêta-bloquant), furosémide (diurétique), esoméprazole (inhibiteur de la pompe à protons), hydrocortisone (corticoïde anti inflammatoire), zolpidem (hypnotique).

Le 23 octobre, instauration d'un traitement par dompéridone, 30mg par jour en trois prises.

Le 24 octobre, au réveil, la patiente présente un état de malaise généralisé associé à des mouvements incontrôlés et brefs des membres inférieurs à type de dyskinésie. Elle décrit également des douleurs des membres inférieurs spasmodiques intenses, sans autre signe digestif associé.

Arrêt de la dompéridone.

Le 25 octobre, disparition des dyskinésies.

Chez cette patiente, la duloxétine a pu jouer un rôle d'inhibition de la P-gp, entraînant des dyskinésies dues à l'effet central de la dompéridone.

6.2.6.3 Remarques concernant d'autres cas répertoriés mais non retenus

Un des cas rapportés de troubles dystoniques sous dompéridone a eu lieu chez un enfant de 3 mois, à une dose de 0,8mg/kg/jour depuis 10 jours. L'enfant a présenté un ensemble d'effets indésirables centraux : dyskinésies, dystonie, crise oculogyre. Il faut noter ici l'absence d'inhibiteurs de P-gp ayant pu expliquer un passage de la dompéridone dans le SNC. Ceci dit, chez les nouveau-nés la BHE n'est pas encore complètement formée et ces populations présentent un risque accru d'effets indésirables centraux dus à la dompéridone, ce qui peut justifier la survenue de cette symptomatologie. Ce cas illustre le rôle protecteur de la BHE lors de l'administration de certaines substances capables d'exercer une action au niveau central.

D'autre part, deux des autres cas notifiés de dystonie sous dompéridone concernent des femmes jeunes traitées par dompéridone et métoclopramide de façon concomitante. Le métoclopramide est un antiémétique qui agit selon le même mode d'action que la dompéridone, en antagonisant les récepteurs dopaminergiques D2. Ce dernier est, au même titre que la dompéridone, substrat de P-gp, mais traverse plus facilement la BHE que la dompéridone, et a donc plus facilement accès aux récepteurs D2 centraux. En outre, cette substance provoque plus souvent des troubles extrapyramidaux que la dompéridone. En effet, il a été rapporté que 1 à 10% des patients traités par métoclopramide présentent des troubles extrapyramidaux, contre 0,1 à 1% pour la dompéridone.

6.2.6.4 Conclusions à propos des troubles extrapyramidaux sous dompéridone

Dans des conditions physiologiques normales, l'administration de dompéridone ne devrait pas provoquer d'effets indésirables centraux comme les troubles extrapyramidaux. En effet, cette substance traverse peu la BHE et est fortement éfluée du SNC par la P-gp. L'accès de la dompéridone aux récepteurs

dopaminergiques D2 nécessite des doses anormalement élevées de dompéridone ou bien l'administration d'un inhibiteur de P-gp.

6.3 Métoclopramide

6.3.1 Structure et propriétés physicochimiques

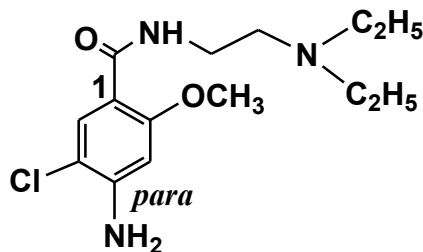


Figure 26 : Structure du métoclopramide

Le métoclopramide est une substance dérivée de l'acide aminobenzoïque et présente un groupement amine sur un cycle benzène, en *para* de la fonction amide.

Son logP expérimental est de 2,18 et sa masse moléculaire est de 299. Il s'agit donc d'une petite molécule qui plus est, lipophile, 2 propriétés favorables pour traverser la BHE.

6.3.2 Indications thérapeutiques

En France, le métoclopramide est utilisé pour la prévention et le traitement des nausées et vomissements y compris les nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques, la radiothérapie ou bien les crises de migraines. Dans les crises migraineuses, le métoclopramide peut être utilisé en association avec des analgésiques oraux pour améliorer leur absorption (48).

La forme pédiatrique est adaptée aux enfants de plus de 1 an dans le traitement, en deuxième intention, des nausées et vomissements retardés induits par les antimitotiques.

6.3.3 Pharmacodynamie

De la même façon que la dompéridone, le métoclopramide exerce une action antagoniste dopaminergique à deux niveaux (53) :

Au niveau du tractus digestif, il diminue la pression du sphincter oesophagien inférieur et augmente la vidange gastrique.

Au niveau de l'*area postrema*, il exerce une action antiémétique en bloquant les récepteurs dopaminergiques.

De plus, le métoclopramide est également un agoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃ de l'*area postrema*. Cette action, synergique de l'antagonisme des récepteurs D₂, renforce l'effet antiémétique du métoclopramide.

D'autre part, l'effet sérotoninergique du métoclopramide s'exerce au niveau digestif : les récepteurs 5-HT de la paroi intestinale ont un effet positif sur la motricité intestinale.

Le métoclopramide a donc un effet antiémétique et prokinétique intestinal par la conjugaison de modes d'action différents, impliquant deux types de récepteurs.

6.3.4 Pharmacocinétique

6.3.4.1 Absorption

L'absorption du métoclopramide est rapide, le pic plasmatique étant atteint au bout de 30 minutes à 2 heures après l'administration par voie orale.

6.3.4.2 Distribution

Le métoclopramide diffuse largement dans tous les tissus car il se fixe peu aux protéines plasmatiques. Il est capable de traverser le placenta. Il est également retrouvé dans le lait maternel.

6.3.4.3 Métabolisation

Le métoclopramide subit un effet de premier passage hépatique important et rapide : après son absorption par le tractus gastro-intestinal, il est drainé par la veine porte vers le foie avant de rejoindre la circulation générale. Ce premier passage hépatique connaît une forte variabilité interindividuelle conduisant à une biodisponibilité de 30 à 100% suivant les individus.

Le métoclopramide est substrat de P-gp et de l'isoforme 2D6 du cytochrome P450.

6.3.4.4 Elimination

Principalement éliminé dans les urines sous forme inchangée (à hauteur de 20%) ou sous forme de sulfoconjugué sur l'amine en para du cycle aromatique (30 à 40% de la dose administrée (76)).

Le métoclopramide a une demi-vie de 5 à 6 heures. Cette dernière augmente en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. En cas d'insuffisance rénale, la clairance du métoclopramide est diminuée jusqu'à 70%. La demi-vie d'élimination plasmatique est augmentée : environ 10 heures pour une clairance de la créatinine de 10-50 mL/minute et de 15 heures pour une clairance de la créatinine <10 mL/minute.

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, une accumulation du métoclopramide a été observée, associée à une diminution de 50% de la clairance plasmatique.

6.3.5 Posologie et mode d'administration

Quelle que soit l'indication la dose recommandée est de 10 mg par prise, 1 à 3 fois par jour chez l'adulte. La dose journalière maximale recommandée est de 30 mg ou 0,5 mg/kg. La durée de traitement maximale recommandée est de 5 jours.

Chez les enfants de 1 à 18 ans, pour la prévention des nausées et vomissements retardés induits par les antimétoprolopanolol, la dose recommandée est de 0,1 à 0,15

mg/kg 1 à 3 fois par jour, par voie orale. La dose journalière maximale est également de 0,5 mg/kg.

Dans tous les cas, un intervalle minimal de 6 heures entre 2 administrations doit être respecté, même en cas de vomissements ou de rejet de la dose.

6.3.6 Profil d'effets indésirables centraux

De par ses propriétés d'antagoniste dopaminergique, le métoclopramide exerce comme la dompéridone une action centrale susceptible de provoquer des troubles du mouvement.

Traversant plus facilement la BHE que la dompéridone (50), il affecte plus fréquemment le contrôle du mouvement, et la fréquence de ces effets indésirables est plus importante.

| Fréquence de l'effet indésirable (48) | Dompéridone | Métoclopramide |
|---------------------------------------|------------------------|------------------------|
| Troubles extrapyramidaux | ≥ 1/1000 à < 1/100 | ≥ 1/100 à < 1/10 |
| Syndrome Parkinsonien | Fréquence indéterminée | ≥ 1/100 à < 1/10 |
| Akathysie | Fréquence indéterminée | ≥ 1/100 à < 1/10 |
| Dystonie | Fréquence indéterminée | ≥ 1/1000 à < 1/100 |
| Dyskinésie | Fréquence indéterminée | ≥ 1/1000 à < 1/100 |
| Convulsions | Fréquence indéterminée | ≥ 1/10 000 à < 1/1000 |
| Dyskinésie tardive | Fréquence indéterminée | Fréquence indéterminée |
| Syndrome malin des neuroleptiques | Fréquence indéterminée | Fréquence indéterminée |

Tableau 11 : Fréquence comparée des troubles du mouvement induits par la dompéridone et le métoclopramide

6.3.7 Interactions médicamenteuses

Les seules classes médicamenteuses contre-indiquées avec le métoprolol dans la monographie VIDAL sont les agonistes dopaminergiques ou la lévodopa.

La monographie VIDAL rapporte que les associations avec les neuroleptiques sont à prendre en compte car il existe un risque d'addition des effets antidopaminergiques, augmentant la fréquence des troubles extrapyramidaux.

Le RCP décrit un risque accru d'exposition au métoprolol en cas d'association avec les inhibiteurs puissants du CYP2D6 tels que la fluoxétine et la paroxétine. Bien que la pertinence clinique soit inconnue, une surveillance des effets indésirables est requise.

En revanche, il faut souligner que ces deux documents de référence n'abordent pas le risque d'interaction liée à la P-gp, alors que les associations avec les inhibiteurs du cytochrome 2D6 sont déconseillées.

6.3.8 Rapports de cas

6.3.8.1 Cas trouvés dans la base nationale de pharmacovigilance

| Substance | Nombre de cas trouvés |
|-----------------|-----------------------|
| Ciclosporine | 1 |
| Clarithromycine | 3 |
| Erythromycine | 2 |
| Fluoxétine | 3 |
| Paroxétine | 5 |
| Quinidine | 1 |
| Ritonavir | 1 |
| TOTAL | 15 |

Tableau 12 : Cas probables de troubles du mouvement liés au métoprolol en co-prescription à un inhibiteur de la P-gp recensés

De nombreux cas de troubles du mouvement liés à l'administration de métopropramide sont saisis dans la base nationale de pharmacovigilance. Cependant, grâce au logiciel ARIS, il a été possible d'isoler les cas en rapport avec un inhibiteur de la P-gp.

6.3.8.2 Cas exclus

Certains cas n'ont pas été retenus dans ce travail, en raison des pathologies concomitantes ou de surdosages en métopropramide.

Exemple de cas exclu n°1 : Surdosage involontaire

Le patient

Patiente de 22 ans, traitée par sertraline depuis 3 mois.

Histoire de l'évènement indésirable médicamenteux

03/03/98 : prise de métopropramide (2 comprimés et 1/2 cuillère à soupe) en automédication.

Environ 2 heures après cette prise unique, survenue d'un syndrome extrapyramidal typique, associant protraction de la langue et mouvements anormaux de la tête.

Issue de l'évènement indésirable médicamenteux

Régression des troubles quelques heures après une injection de diazépam.

Le cas de cette patiente n'a pas pu être retenu en raison du surdosage : une prise de métopropramide est limitée à 10 mg chez un adulte, alors que le sujet s'est administré en une prise unique 20 mg en comprimés et environ 15 mg en solution buvable, pour un total de 35mg. Le surdosage est ici évident et la survenue de troubles du mouvement n'est pas surprenante.

Exemple de cas exclu n°2 : Chronologie mal connue

La patiente

Patiente de 37 ans, 64 kg, aux antécédents de rhinoconjonctivite aux graminées, d'hypercholestérolémie, de spasmophilie et de dépression. Traitement par clomipramine 10 mg, MAXEPA® (acides gras polyinsaturés / oméga 3), simvastatine 20mg et alprazolam au long cours.

Histoire de l'évènement indésirable médicamenteux : revoir les majuscules pour nom commercial

23/03/98: prise de 1 sachet de Migpriv® (acétylsalicylate de lysine + métoclopramide 10mg) pour une crise migraineuse.

24/03/98: prise de 2 sachets de Migpriv®.

25/03/98: prise de 2 sachets de Migpriv®.

Déroulement de l'évènement

Environ 1 heure et demie après la dernière prise, apparition de mouvements anormaux, initialement traités par tiapride (neuroleptique antagoniste dopaminergique) en IM. Devant l'absence d'amélioration et l'impression de difficultés respiratoires (sensation d'œdème de la langue), hospitalisation et injection de 80 mg de méthylprednisolone. Disparition de la symptomatologie en quelques heures.

Ce cas n'a pas pu être retenu pour des raisons d'imprécisions chronologiques : le centre notificateur n'a pas précisé le laps de temps entre les deux prises de MIGPRIV® des 23 et 24/03. Or, la demi-vie d'élimination est de 5 à 6 heures et de ce fait, le RCP recommande de ne pas dépasser 2 sachets par 24 heures et d'espacer les prises d'au moins 6 heures. Il est ici impossible de savoir si la patiente a pris les deux sachets en une seule prise et si elle s'est retrouvée en situation de surdosage. Dans le doute, ce cas n'a pas été retenu.

Exemple de cas exclu n°3 : Addition d'effets dopaminergiques

Le patient

Jeune homme, de 21 ans, 92 kg, hospitalisé pour un lymphome anaplasique stade 4, antécédent de convulsions comitiales.

Histoire de l'évènement indésirable médicamenteux

Le patient a eu des vertiges et un nystagmus sans perte de connaissance ni convulsion, après administration de métopropramide et de chlorpromazine dans la nuit du 17 au 18/12/08.

Récidive des vertiges et hyperextension du rachis cervical dans la nuit du 18 au 19/12/08.

Nouvel épisode de contracture musculaire du cou le 22/12 après administration de métopropramide.

Le cas de ce patient n'a pu être retenu pour plusieurs raisons :

- La chlorpromazine qui a été administrée au patient en même temps que le métopropramide est un neuroleptique aux propriétés antidopaminergiques. Ses effets indésirables sont donc similaires à ceux du métopropramide. Il y a eu synergie d'action antagoniste dopaminergique et de fait, il devient impossible d'imputer l'évènement au seul métopropramide qui est substrat de P-gp alors que la chlorpromazine ne l'est pas.
- Lors de la deuxième crise de dystonie le patient n'a reçu que du métopropramide. Mais alors il est difficile de savoir si la crise est seulement due à cette substance, ou s'il s'agit de dystonies retardées dues au traitement du 17/12 et 18/12 associant métopropramide et chlorpromazine.
- Enfin, le patient présente des antécédents de « convulsions comitiales », terme qui englobe différents types d'épilepsie. Or les patients présentant des antécédents de troubles du mouvement d'origine centrale ne peuvent pas être retenus dans le cadre de ce travail.

6.3.8.3 Cas retenus

Cas n°1 : Métopropramamide et ciclosporine

Le patient

Homme de 76 ans aux antécédents de diabète de type II, transplantation rénale, pontage coronarien, cataracte, maladie de Dupuytren, cardiopathie ischémique.

Traitement au long cours par bisoprolol (bêta-bloquant), mycophénolate mophétil (immunosuppresseur), ézétimibe (hypocholestérolémiant), acétylsalicylate de lysine (antiagrégant plaquettaire), ciclosporine (immunosuppresseur), répaglinide (traitement du diabète de type II), isoniazide (antituberculeux), atorvastatine (hypocholestérolémiant), ramipril (antihypertenseur), alfuzosine (alpha-bloquant), carbonate de calcium (suppléments minéraux), prednisolone (glucocorticoïde).

Histoire de l'évènement médicamenteux

Le patient est hospitalisé pour insuffisance rénale aiguë et syndrome parkinsonien. Depuis un mois, son état général se dégrade, apparition de nausées, vomissements, diarrhées chroniques intermittentes non liées à l'alimentation. Le patient est traité par des suppositoires de métopropramamide.

Apparition depuis deux semaines de troubles de la marche, altération de l'état général, anorexie et amaigrissement.

Examen neurologique : syndrome extrapyramidal prédominant à droite. Trouble de la marche avec élargissement du polygone de sustentation.

Etiologies non médicamenteuses écartées.

A l'arrêt du métopropramamide, amélioration modérée des tremblements mais toujours instabilité à la marche.

Cas n°2 : Métopropramide et érythromycine

Le patient

Patiente de 23 ans aux antécédents de thrombophilie et de thrombose cérébrale.

Pas de traitement au long cours.

Histoire de l'évènement médicamenteux

Prise en charge le 26 janvier 2012 pour une virose avec nausées et vomissements.

Prescription de métopropramide en suppositoires, érythromycine (antibiotique) et paracétamol (antalgique / antipyrétique).

Prise de métopropramide le 26 janvier, matin et soir. Dernière prise le 27 janvier, prise de métopropramide le matin. Trois heures après, apparition d'un syndrome extrapyramidal associant douleurs cervicales, raideur de la nuque, dystonie, déviation du regard, ralentissement psychomoteur. Pertes d'urine associée.

Persistance des signes dans l'après-midi amenant à une consultation hospitalière. Amélioration de l'état général constaté dans la soirée, quelques heures après la dernière prise de métopropramide, le traitement par érythromycine étant poursuivi.

Cas n°3 : Métopropramide et fluoxétine

Le patient

Patiente de 77 ans aux antécédents d'hystérectomie, ovariectomie, résection de l'intestin grêle, résection colique, insuffisance rénale, spondylodiscite (infection d'un disque intervertébral et des corps vertébraux adjacents).

Traitée au long cours par fluoxétine (antidépresseur), diazépam (sédatif et hypnotique), hydroxyzine (antihistaminique hypnotique) et lopéramide (antidiarrhéique).

Histoire de l'évènement médicamenteux

Septembre 2014 : La biopsie de la spondylodiscite retrouve une Staphylocoque epidermitis résistant à la méticilline. Mise en place d'une antibiothérapie par cotrimoxazole et rifampicine, le 7 novembre 2014.

Le 18 novembre 2014 : Remplacement de la rifampicine par vancomycine par voie intraveineuse en raison d'une mauvaise tolérance hépatique (augmentation des transaminases) et poursuite du cotrimoxazole. Instauration d'un traitement par métoclopramide.

Le 23 novembre 2014 : La patiente est désorientée, fabule. Son examen neurologique est normal.

Le 25 novembre 2014 : Logorrhée, confusion et alternance d'épisodes d'agitation et de somnolence.

Le 2 décembre 2014 : Taux plasmatique de vancomycine normal.

Le 5 décembre 2014 : Patiente à nouveau désorientée. Syndrome extrapyramidal retrouvé à l'examen neurologique.

Le 8 décembre 2014 : Taux plasmatique de vancomycine normal.

Le 9 décembre 2014 : Scanner cérébral normal. Ponction lombaire normale. Electro-encéphalogramme normal. Absence de trouble ionique. Arrêt du cotrimoxazole et du métoclopramide. Poursuite de la vancomycine et de la fluoxétine.

Le 11 décembre 2014 : évolution favorable.

Le 17 décembre 2014 : Reprise de cotrimoxazole avec bonne tolérance. Poursuite de la vancomycine et de la fluoxétine.

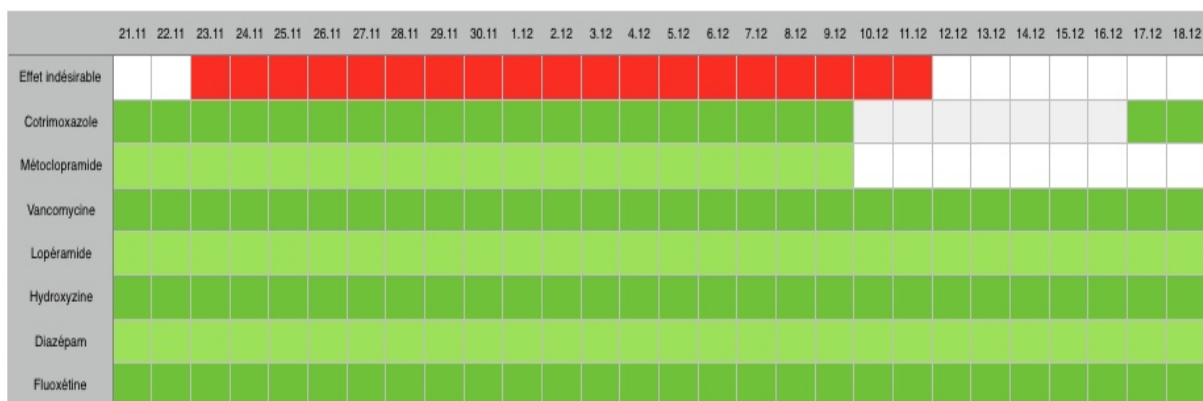


Tableau 13 : chronologie des administrations du cas n°3

Cas n°4 : Métoclopramide et clarithromycine (1)

Le patient

Patiente de 20 ans, sans antécédents ni traitements au long cours.

Histoire de l'évènement médicamenteux

Prise en charge d'une virose le 14 décembre 1996 traitée par clobutinol (antitussif) et clarithromycine (antibiotique) du 14 au 21 décembre.

A partir du 20 décembre, ajout d'une prise de métoclopramide, 20mg trois fois par jour. Apparition en 48 heures de troubles du mouvement de type dyskinésie qui régressent à l'arrêt de tous les traitements le 21 décembre.

Cas n°5 : Métoclopramide et clarithromycine (2)

Le patient

Patiente de 36 ans, antécédent de douleurs gastro-œsophagiennes traitées par ranitidine (antisécrétoire gastrique).

Histoire de l'évènement médicamenteux

Suite à une consultation en gastro-entérologie, un traitement pour une gastrite à Helicobacter pylori est débuté : la ranitidine est remplacée par de l'oméprazole (inhibiteur de la pompe à protons), la clarithromycine (antibiotique) et l'amoxicilline (antibiotique) sont introduites. Le lendemain, la patiente présente des diarrhées et nausées traitées par métoclopramide (15 mg/jour).

Le surlendemain, la patiente présente des troubles de la déglutition suivis d'une crise de dyskinésie aiguë.

Elle est admise en consultation hospitalière où elle reçoit 5 mg de bipéridène (antiparkinsonien anticholinergique) par voie intraveineuse, ce qui est un traitement classique de la dyskinésie. Ce traitement provoquera une réaction d'agitation et de confusion.

La régression des symptômes est obtenue après arrêt de tout traitement et prise de bromazépam (anxiolytique) et ranitidine.

Cas n°6 : Métopropramol et simvastatine

Le patient

Patient d'âge inconnu, aux antécédents de diabète de type II, hypertension artérielle, sténose des troncs supra aortiques, insuffisance cardiaque gauche.

Histoire de l'évènement médicamenteux

Le patient est hospitalisé pour un infarctus du myocarde le 15 août 1997. Instauration de traitement par molsidomine (antihypertenseur), salicylate de lysine (antiagrégant plaquettaire), énoxaparine (héparine de bas poids moléculaire), bisoprolol (bêtabloquant). Par la suite instauration de simvastatine, le 28 août, puis de métopropramol le 30 août.

Le 31 août, chute sans perte de connaissance avec sueurs, tremblements anormaux, dysarthrie. Il n'est pas observé de déficit moteur ou sensitif.

Biologie : Symptômes d'insuffisance rénale avec créatininémie à 425 µmol/L (valeurs de référence comprises entre 80 et 110 µmol/L).

Régression des symptômes sans séquelles à l'arrêt du métopropramol.

6.3.6.4 Discussion

Le métoclopramide est une substance fréquemment pourvoyeuse d'effets indésirables centraux de type troubles du mouvement. Il est habituellement efflué du système nerveux central par la P-gp. Cependant, dans certains cas l'activité du transporteur est diminuée par des inhibiteurs, permettant ainsi au métoclopramide de pénétrer les structures centrales, et d'exercer une action dopaminergique non désirée.

6.4 Quinine et quinidine

6.4.1 Structure et propriétés chimiques

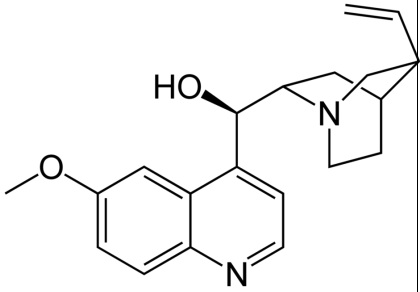
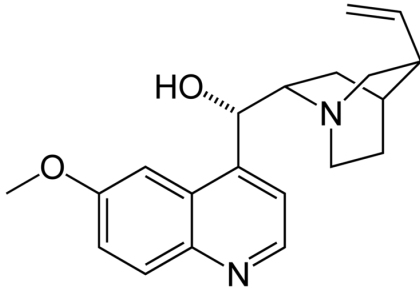
| | Quinine | Quinidine |
|------------------|---|---|
| Structure |  |  |
| logP | 3,44 | 3,44 |
| Substrat de P-gp | Oui | Oui |
| Substrat CYP3A4 | Oui | Oui |
| Inhibiteur P-gp | Non | Oui |

Tableau 14 : Comparaison des propriétés de la quinine et de la quinidine

La quinine et la quinidine sont des alcaloïdes extraits du Quinquina rouge (*Cinchona pubescens*) et du Quinquina jaune (*Cinchona calisaya*). Ces deux substances sont traditionnellement utilisées pour traiter les infections à *Plasmodium falciparum*. (53)

La quinidine est un diastéréoisomère de la quinine, ce qui induit une différence non négligeable de pharmacocinétique de ces deux substances, ainsi que de leurs propriétés biologiques.

Il est intéressant de remarquer que la quinidine est à la fois substrat et inhibiteur de P-gp alors que la quinine n'est que substrat.

6.4.2 Indications thérapeutiques

En France, la quinine est indiquée dans le traitement des accès palustres simples, en particulier en cas de résistance à d'autres antipaludéens comme la chloroquine (48).

Elle peut être utilisée dans cette indication en association avec la quinidine, la cinchonine et la cinchonidine, tous des alcaloïdes extraits du quinquina.

Elle est également utilisée dans le traitement d'appoint des crampes idiopathiques nocturnes.

Elle est présente en faibles quantités dans plusieurs sodas aromatisés au quinquina (77).

6.4.3 Pharmacodynamie

La quinine et la quinidine exercent leur activité antimalarique en agissant principalement comme un schizonticide intra-érythrocytaire : elles inhibent la polymérisation d'hèmes toxiques pour le parasite en hémazoïne dans la vacuole alimentaire (Figure 25). Les molécules d'hème s'accumulent et provoquent ainsi la mort du parasite.

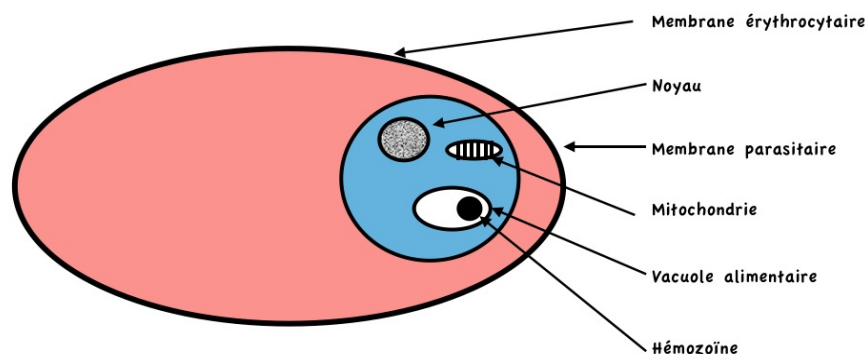


Figure 27 : Représentation d'un schizonte intra-érythrocytaire, site d'action de la quinine

La quinine présente un effet stabilisateur de membrane dû à l'inhibition des canaux sodiques voltage dépendants situés à la surface des cellules excitables. Ces canaux jouent un rôle important dans l'initiation et la transmission de l'influx nerveux. Lorsqu'ils sont inhibés, le seuil de dépolarisation de la cellule augmente : il est alors plus difficile de dépolariser la cellule, ce qui entraîne une diminution de l'influx nerveux ou de la transmission cardiaque (1).

6.4.4 Pharmacocinétique

| | Quinine | Quinidine |
|------------------------|--|--|
| Absorption | 76 à 88 % de la dose est absorbée. L'absorption est rapide, pic plasmatique atteint en 1 à 3 heures après l'administration. | Pic plasmatique atteint en 2 heures. |
| Distribution | Le volume de distribution est de 1,43 L/kg. La quinine est liée à 70% aux protéines plasmatiques. | Le volume de distribution est de 2 à 3 L/kg. La quinine est liée à 88% aux protéines plasmatiques. |
| Métabolisation | Métabolisation hépatique, métabolisée à 80% par le foie, notamment grâce à l'isoforme 3A4 du cytochrome P450, en 3-hydroxyquinine. | Métabolisme hépatiques, substrat de l'isoforme 3A4 du cytochrome P450. |
| Demi-vie d'élimination | 18 heures | 6 à 8 heures |

Tableau 15 : Comparaison des propriétés pharmacocinétique de la quinine et de la quinidine

6.4.5 Profil d'effets indésirables centraux

Le principal effet indésirable de la quinine est le cinchonisme, défini par l'académie de médecine comme un « ensemble de symptômes incluant acouphènes, baisse aigüe de l'acuité auditive, vertiges, céphalées, nausées, troubles de la vision, risque d'anémie hémolytique compliquée parfois d'insuffisance rénale aigüe.»

Le cinchonisme peut apparaître avec de faibles doses de quinine chez les sujets hypersensibles à la substance, mais dans ces cas la symptomatique se cantonne généralement à une rougeur cutané, et à une urticaire accompagnée d'un prurit intense. Si le mécanisme du cinchonisme n'est pas connu, une origine centrale en explique l'ensemble des symptômes neurologiques (56).

6.4.6 Interactions médicamenteuses

La quinine et la quinidine présentant le même profil d'effets indésirables, et de contre-indications, particulièrement avec les anti-arythmiques et autres substances potentiellement pourvoyeuses d'arythmies ventriculaires. Sont plus particulièrement concernées l'halofantrine, l'amiodarone, certains antihistaminiques (astémizole, terfénaire) et le cisapride. Il y a un risque de convulsions lorsque la quinine est administrée avec la méfloquine (56).

La quinine et la quinidine ne sont pas décrites dans les RCP comme des substrats de la P-gp présentant des risques d'interactions avec des inhibiteurs de ce transporteur.

6.4.6 Rapports de cas de cinchonisme

6.4.6.1 Description du cas

Le patient :

Homme de 68 ans hospitalisé à son retour d'Afrique le 18 août 2011 pour une crise de paludisme sévère.

Antécédents :

Infection VIH connue depuis 2002 découverte à l'occasion d'une maladie de Kaposi du cinquième orteil droit.

Surveillance d'une gammopathie monoclonale bénigne à IgG (pic 6 g/L).

Paludisme, sans crise depuis environ 1991.

Hépatite virale B ancienne , guérie.

Traitement habituel :

KALETRA® (lopinavir/ritonavir) et KIVEXA® (lamivudine/abacavir)

Histoire de la maladie :

Hospitalisé, le patient est traité les 18 et 19 août par 600mg de quinine par voie intraveineuse, trois fois par jour. Le 20 août, relai par QUINIMAX® (association de quinine, quinidine, cinchonine, et cinchonidine) en prise orale : 500mg, trois fois par jour, jusqu'au 22 août à 14 heures.

Le traitement antirétroviral du patient est suspendu du 18 au 20 août.

Effets indésirables :

Baisse de l'acuité auditive, bourdonnements d'oreille quasiment permanents, rapidement après

L'instauration du traitement, associés à une vision trouble.

Biologie :

Dosage plasmatique de la quinine le 19 août à 5,6 mg/L (8 heures après la dernière prise) (normale 5 à 15 mg/L). Puis le 23 août matin, 18 heures après la dernière prise : 2,7 mg/L.

En raison des troubles auditifs importants et visuels déclenchés par la quinine, et sachant que le patient n'a pas pris d'antipaludéen depuis de nombreuses années, la quinine est arrêtée et remplacée par atovaquone/proguanil le 22 août au soir. Hospitalisation jusqu'au 23 août.

| | Traitement habituel | 18/08/11 | 19/08/11 | 20/08/11 | 21/08/11 | 22/08/11 | 23/08/11 |
|-------------------------------|---------------------|----------|----------|----------|----------|----------------------|----------|
| Symptômes de cinchonisme | | | | | | | |
| QUINIMAX® IV | | | | | | | |
| QUINIMAX® PO | | | | | | Dernière prise à 14h | |
| Atovaquone/ proguanil | | | | | | | |
| Lopinavir/ ritonavir | | | | | | | |
| Lamivudine/ abacavir | | | | | | | |
| Quininémie (N : 5-15 mg/L) | | | 5,6 mg/L | | | | 2,7 mg/L |

Tableau 16 : Chronologie des symptômes et traitements du patient

6.4.6.2 Interprétation

Chez ce patient, on observe que les dosages de la quinine plasmatique sont cohérents avec les valeurs thérapeutiques recherchées, c'est à dire entre 5 et 15 mg/L. Pour rappel, deux dosages sont effectués :

- Un premier le 19 août, huit heures après la dernière administration par IV, donc moins d'une demi-vie d'élimination après le pic plasmatique. Ce dosage retrouve 5,6 mg/L de quinine plasmatique.
- Un deuxième le 23 août, 18 heures après la dernière administration par voie orale, soit environ une demi-vie d'élimination après le pic plasmatique. On retrouve 2,7 mg/L.

Il est rare que des symptômes de cinchonisme apparaissent pour des valeurs normales, voire infranormales de quininémie, comme chez ce patient. Quand cela arrive, les symptômes sont le plus souvent cutanés : rougeur cutanée, prurit intense... Or le patient présente plutôt des symptômes centraux comme une hallucination auditive et une baisse de la vision.

Il faut souligner que les premiers symptômes de cinchonisme sont apparus dès l'instauration du traitement par quinine, au moment où les traitements antirétroviraux, dont le ritonavir et le lopinavir viennent d'être arrêtés et n'ont pas encore été éliminés de l'organisme du patient.

En effet, ces deux substances ont des demies-vies respectives de 5 à 6 heures pour le lopinavir et de 5 heures pour le ritonavir. Il est généralement admis qu'il faut 5 demies-vies pour qu'une substance soit éliminée de l'organisme. Ces deux antirétroviraux étaient donc encore présents dans l'organisme en quantités significatives lors de l'administration de la quinine quelques heures après l'arrêt de ces traitements.

Le ritonavir et le lopinavir étant des inhibiteurs puissants de la P-gp, on peut envisager que malgré une quininémie normale, l'inhibition du transporteur au niveau de la BHE ait augmenté les taux intracérébraux de quinine. Cette dernière aurait ainsi pu provoquer les effets neurologiques décrits, typiques d'une atteinte de cinchonisme.

6.4.6.3 Discussion

Ce cas de cinchonisme permet de s'interroger sur une autre interaction, étroitement liée, et due au CYP 3A4. Le ritonavir est non seulement inhibiteur de la P-gp, mais également du CYP 3A4. La quinine, elle, est substrat de la P-gp et du CYP 3A4.

Une inhibition du CYP 3A4 au niveau digestif par le ritonavir aurait pu provoquer une augmentation nette des taux plasmatiques de quinine. Anticipant cela, des dosages réguliers de la quininémie ont été effectués chez le patient quelques heures après les administrations par voie orale, au moment où les concentrations plasmatiques de quinine devaient être à leur maximum. Malgré cela, les taux plasmatiques de quinine sont restés inférieurs à 15 mg/L, qui est la dose toxique.

On peut supposer que cette interaction a été limitée par la voie d'administration de la quinine : au moment où le ritonavir exerçait encore son action d'inhibition du CYP 3A4 au niveau intestinal, la quinine était administrée par voie intraveineuse. Puis, 48 heures après, lorsque le ritonavir était totalement éliminé de l'organisme, la quinine a été administrée par voie orale.

7. Discussion

7.1 Retour sur expérience

Le recensement des cas d'interactions médicamenteuses mettant en jeu la P-gp au niveau de la barrière hémato-encéphalique permet d'illustrer leur réalité pharmaco-clinique.

Ces interactions ont longtemps été considérées comme théoriques, du fait de l'additivité des effets inhibiteurs du CYP3A4 et de ceux de la P-gp, plus discrets.

Comme l'amiodarone, la ciclosporine, la clarithromycine (49), de nombreux substrats et inhibiteurs de la P-gp sont communs aux deux protéines et l'effet du CYP3A4 peut avoir des conséquences bien plus spectaculaires sur la biodisponibilité des médicaments administrés. Le seuil d'inhibition du CYP3A4 est plus bas que celui de la P-gp et cette inhibition plus significative (78). Pour la plupart des substances, la différence d'impact sur la pharmacocinétique entre P-gp et CYP3A4 tend à attribuer à ce dernier l'origine des interactions. Les interactions dues à l'inhibition de la P-gp sont peu citées dans le dictionnaire VIDAL, rarement évoquées dans les RCP et dans les monographies de l'ANSM ce qui explique qu'elles soient très peu prises en compte.

Cette différence d'impact entre P-gp et CYP3A4 sur la pharmacocinétique des médicaments trouve ses limites au niveau de la BHE. En effet, au niveau intestinal, la P-gp est rapidement saturée par les concentrations locales importantes en substances actives. De fait, les interactions médicamenteuses via P-gp restent limitées à ce niveau. A l'inverse, à l'intérieur des capillaires du système nerveux central, les concentrations sont bien plus faibles qu'au niveau intestinal, et la P-gp n'est donc plus saturée. Dans ce contexte, le rôle du transporteur peut plus facilement se manifester (34).

Une expérience menée par Sadeque et al., en 2000, a mis en lumière l'importance du rôle de la P-gp au niveau central. L'équipe a administré à huit volontaires sains une dose de 16 mg de loperamide (posologie maximale autorisée),

substrat de la P-gp, adjointe à 600 mg de quinidine, inhibiteur de la P-gp. L'effet attendu était une pénétration du SNC par le lopéramide favorisée par l'inhibition de la P-gp. Comme cette substance présente la capacité de se lier aux récepteurs opioïdes centraux, elle peut donc provoquer une dépression respiratoire.

La réponse aux taux de dioxyde de carbone inhalés a été utilisée comme témoin d'une éventuelle dépression respiratoire induite par le lopéramide.

Administré seul, le lopéramide ne provoquait pas de dépression respiratoire. Alors que s'il était administré avec la quinidine, l'opiacé provoquait une dépression respiratoire qui ne s'expliquait pas par une variation des taux plasmatiques. Ceci démontre que l'inhibition de la P-gp au niveau de la BHE a un effet sur le système nerveux central, alors même que les taux plasmatiques sont inchangés (79).

Il est donc nécessaire de prendre toutes les précautions possibles en particulier chez des patients traités par des médicaments à marge thérapeutique étroite. Ainsi, il a été démontré que l'inhibition de la P-gp par la quinidine augmente les taux cérébraux de digoxine de plus de 73% chez des modèles animaux (80).

Les médicaments à marge thérapeutique étroite listés selon la revue Prescrire sont les familles suivantes (81) :

- anticonvulsivants : carbamazépine, phénytoïne, valproate de sodium, primidone ;
- digitaliques : digoxine, digitaline ;
- théophyllines ;
- quinidiniques ;
- anticoagulants oraux ;
- diurétiques (surtout chez les patients très âgés).
- le lithium et la ciclosporine.

Lors de la prescription ou de la dispensation de médicaments, les interactions sont généralement sous-estimées : on estime que dans 30% des cas d'effets indésirables, le responsable n'est pas le médicament lui-même, mais une interaction médicamenteuse (82). Dans ce cas, une réflexion s'impose donc : vaut-il mieux interrompre le traitement responsable des effets indésirables, ou celui responsable de l'interaction ?

7.2 Les associations à risque

Le tableau suivant recense les substrats de P - gp et les inhibiteurs du transporteur, en mettant l'accent sur les médicaments à marge thérapeutique étroite, pour lesquels l'association substrat-inhibiteur est particulièrement risquée.

| | Médicaments substrats de P-gp | | | Inhibiteur de P-gp | |
|--|---|--|--|---|---|
| Médicament à faible risque d'interaction | Amitryptiline Aripiprazole Atazanavir Bisoprolol Bosentan Carvedilol Célaprolol Citalopram Clopidogrel Cortisol Darunavir Dasatinib Dexaméthasone Diltiazem Docétaxel Dolutegravir Donépézil Erlotinib Erythromycine Etoposide | Felbamate Félodipine Fexofénadine Fosamprenavir Géfitinib Gliเบนclamide Imatinib Imaprimine Indinavir Lansoprazole Lopéramide Loratadine Losartan Maraviroc Méthylprednisolone Métoclopramide Nelfinavir Nilotinib Nortryptiline Paclitaxel | Prasugrel Prednisolone Prasugrel Prednisolone Ranitidine Rispéridone Ritonavir Saquinavir Saxagliptine Tamoxifène Terfénadine THC Ticagrelor Trimipramine Venlafaxine Vérapamil Vinblastine Vincristine Zolmitriptan | Amiodarone Atazanavir Ciclosporine Clarithromycine Cobisistat Désogestrel Diltiazem Dipyridamole Dronédarone Duloxétine Venlafaxine Efavirenz Duloxétine Erlotinib Erythromycine Fluoxétine Fosamprenavir Halopéridal Indinavir Irbésartan | Itraconazole Kétoconazole Lansoprazole Lopinavir Méthadone Nelfinavir Nilotinib Paroxétine Propafénone Quétiapine Quinidine Réboxétine Rilpivirine Ritonavir Saquinavir Sertraline Simvastatine Vérapamil Vimblastine |
| Médicament à marge thérapeutique étroite | Alfentanyl Apixaban Atorvastatine Ciclosporine Clozapine Colchicine Dabigtrán Digoxine Dronédarone | Fentanyl Fluvastatine Itraconazole Méthadone Olanzapine Itraconazole Méthadone Olanzapine | Phénobarbital Phénitoïne Quinidine Quinine Répaglinide Rivoroxaban Sirolimus Tacrolimus | | |

Tableau 17 : Les substrats et inhibiteurs de p-gp

Le tableau 17 montre que les médicaments à marge thérapeutique étroite sont souvent substrats de la P-gp et impliquent toujours une vigilance particulière. Par ailleurs, dans ce travail, il a été démontré que certains médicaments ne faisant pas partie de cette catégorie pouvaient provoquer des troubles neuropsychiques à doses thérapeutiques.

7.3 Recommandations aux professionnels de santé

Lorsque un traitement comprenant un inhibiteur puissant de la P-gp et un substrat à risque de troubles neuropsychiques est instauré, les professionnels de santé doivent s'interroger pour éviter une interaction au niveau de la BHE.

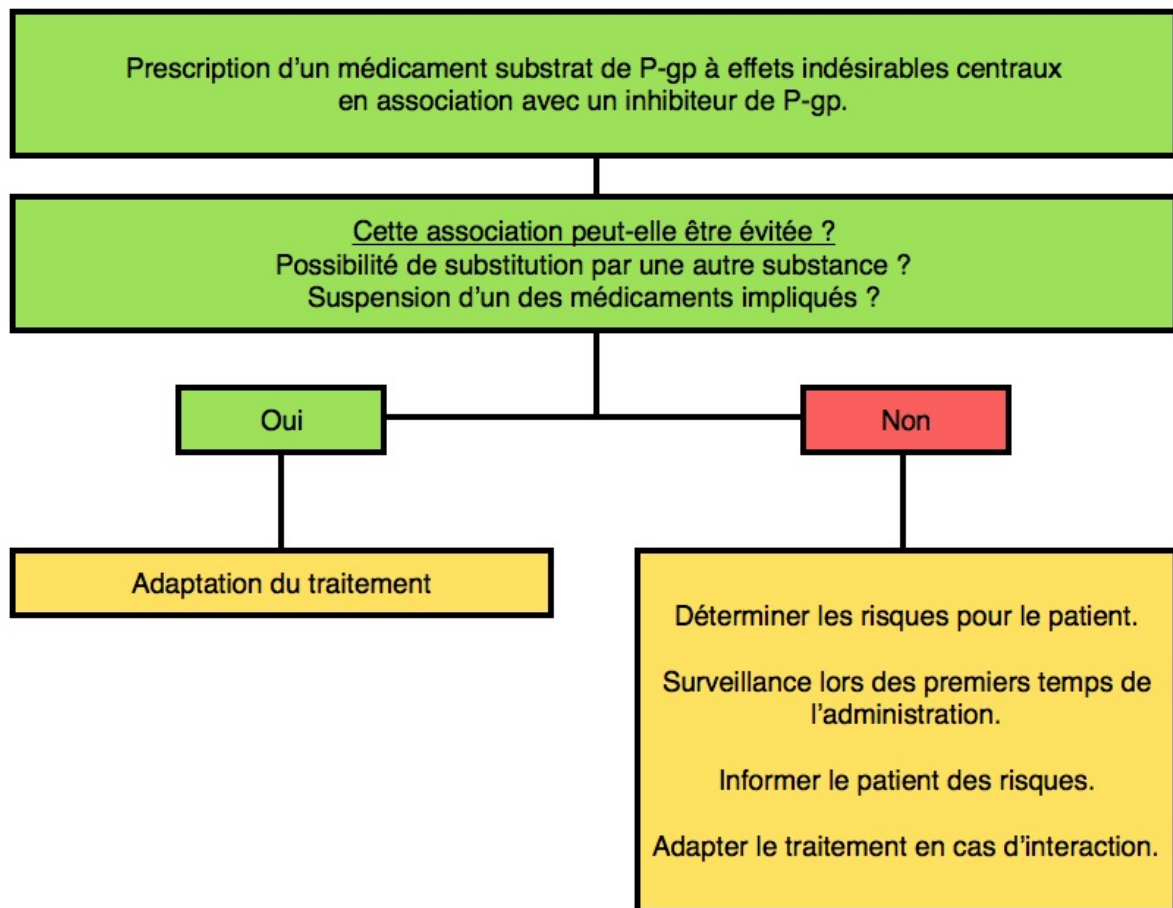


Figure 28 : Logigramme décisionnel de la conduite à tenir lors de la prescription d'un médicament à risque d'interaction par inhibition de la p-gp.

7.3.1 Identifier les substances à risque d'interaction

Dans ce travail, un certain nombre d'associations particulièrement à risque d'interactions via l'inhibition de la P-gp au niveau de la BHE ont été mises en évidence. Le tableau n°18 présente quelques exemples d'interactions mais ne peut être considéré comme exhaustif car il ne tient compte que des effets indésirables

notifiés dans la base nationale de pharmacovigilance. Ces effets sont enregistrés d'avantage lorsque la nature de l'effet indésirable est inattendue. Les effets attendus sont sous-estimés alors que leur contexte d'apparition permettrait une meilleure connaissance du mécanisme en cause.

D'autres couples à risque sont possible, mais uniquement sur des bases théoriques, et doivent être anticipés à l'aide tableau 17.

| Substrats | Inhibiteurs |
|-------------------|---------------------|
| Digoxine | Amiodarone |
| | Irbésartan |
| | Clarithromycine |
| Dompéridone | Fluoxétine |
| | Irbésartan |
| | Duloxétine |
| Métoclopramide | Ciclosporine |
| | Clarithromycine |
| | Erythromycine |
| | Fluoxétine |
| | Paroxétine |
| Quinidine/Quinine | Ritonavir/Lopinavir |

Tableau 18 : Liste des interactions mises en évidence

Deux de ces substances, la digoxine et la quinine, sont des médicaments à marge thérapeutique étroite, particulièrement sensibles aux interactions pharmacocinétiques.

7.3.2 Cas où l'interaction est évitable

Dans certains cas, le traitement du patient ne nécessite pas une substance en particulier, mais un effet lié à une classe thérapeutique. Dans ces cas, il peut être facile de substituer un substrat ou un inhibiteur par une autre substance de la même classe, ou ayant une action pharmacologique similaire, mais sans impact sur la P-gp, afin d'éviter tout risque d'interaction. Le tableau n° 18 donne quelques exemples possibles de substitution.

Lorsque la durée prévue du traitement est courte, comme lors d'un traitement antibiotique par clarythromycine ou érythromycine, il peut être envisagé de suspendre le traitement par le substrat de la P-gp pendant la prise de ces antibiotiques, si l'arrêt de ce dernier n'est pas préjudiciable au patient sur une courte durée.

| Inhibiteurs de la P-gp | Substances de la même classe, non inhibitrices |
|---|---|
| Macrolides Clarythromycine Erythromycine | Josamycine, azithromycine, roxithromycine |
| ISRS* Fluoxétine | Paroxétine, citalopram, sertraline, escitalopram... |
| Sartans** Irbésartan | Valsartan, candésartan... |

* : Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine

** ou antagonistes de l'angiotensine 2

Tableau 19 : Tableau présentant des exemples de substitution d'un inhibiteur de la p-gp par des analogues de la même classe thérapeutique.

7.3.3 Cas où l'association est inévitable

Dans ces cas, le prescripteur doit s'informer des risques auxquels le patient est exposé et surveiller les signes d'effets indésirables centraux du médicament par inhibition de la P-gp. Ceux-ci peuvent éventuellement être atténués par des traitements symptomatiques.

Ce travail met en lumière plusieurs faits. Premièrement, les interactions médicamenteuses impliquant la P-gp au niveau de la barrière hémato-encéphalique ne sont pas que théorique et ont une incidence clinique ayant conduit à une hospitalisation dans la plupart des cas identifiés.

De plus, ces interactions sont survenues sans qu'elles ne puissent être anticipées sur le plan clinique : les taux plasmatiques, lorsqu'ils étaient disponibles, étaient tous compris dans la fourchette thérapeutique, et les doses administrées étaient conformes aux recommandations en vigueur.

Afin d'éviter ces interactions, les substances mises en causes devraient être recensées plus systématiquement par les ouvrages de référence en clinique, comme le VIDAL : ce travail est prévu pour les nouveaux médicaments mis sur le marché ou lors des renouvellements d'autorisations de mise sur le marché. Par exemple, la monographie de la CORDARONE® dont l'AMM française date de 1987 a été réactualisée. Elle mentionne maintenant sa capacité d'inhibition de la P-gp.

THESE SOUTENUE PAR : Laurent FEAZ

TITRE :

ROLE DE LA GLYCOPROTEINE P DANS LES INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES
AU NIVEAU DE LA BARRIERE HEMATO-ENCEPHALIQUE :
DONNEES DE LA PHARMACOVIGILANCE FRANCAISE

CONCLUSION :

La glycoprotéine P est un transporteur d'efflux ATP-dépendant situé à la surface de certaines cellules de l'organisme impliqué dans la pharmacocinétique de nombreuses substances : elle limite leur absorption au niveau intestinal, favorise leur élimination au niveau rénal et hépatique, et participe à l'isolement de certains organes. C'est le cas du système nerveux central, protégé de la circulation sanguine générale par la barrière hémato-encéphalique qui exprime fortement la P-gp. La présence de ce transporteur dans la membrane des cellules endothéliales des capillaires neuro-méningés permet l'excrétion active de substances hors du système nerveux central.

L'inhibition de la P-gp à ce niveau a pour conséquence une accumulation de substances substrats toxiques dans les structures centrales. Les inhibiteurs de P-gp sont multiples et couramment prescrits, mais les interactions au niveau de la BHE avec un substrat se manifestant par des effets neuropsychiques sont peu décrites et mal connues.

Avec le concours du Centre Régional de Pharmacovigilance de Grenoble, il a été possible d'identifier de tels effets. Ainsi, la digoxine, la dompéridone, le métoclopramide, la quinine et la quinidine ont pu être identifiés comme substrats à risques de provoquer des interactions quand ils sont associés à des inhibiteurs de P-gp.

Le mécanisme en cause ne semble pas correspondre à une augmentation des taux plasmatiques dus à une inhibition de P-gp au niveau digestif, car ces taux étaient toujours dans la fourchette thérapeutique lorsqu'ils étaient communiqués. Ceci tend à démontrer que c'est bel et bien l'inhibition du transporteur au niveau de la BHE qui est impliquée dans l'apparition des effets indésirables neuropsychiques des substrats.

Pris dans leur ensemble, les résultats obtenus démontrent la réalité de l'interaction via P-gp, au niveau de la barrière hémato-encéphalique, et vont ainsi à l'encontre de certaines tendances à la sous-estimation. La vigilance devant la prescription de couples substrats-inhibiteurs à risque doit donc être renforcée et les documents de référence (VIDAL, RCP, Thésaurus de l'ANSM ...) doivent ajouter des mises en garde concernant ce phénomène, de manière à mieux informer et sensibiliser les professionnels de santé et le grand public.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 12/09/16

LE DOYEN
Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE
Pr. Michel SEVE

LE PRÉSIDENT DE LA THESE


Dr. Edwige NICOLLE

Bibliographie

1. Guénard H. Physiologie humaine. Pradel; 2001.
2. Les membranes biologiques : structures et fonctions. Cours du Dr. Walid Rachidi, Université Grenoble Alpes; 2009
3. Girard P. Membranes hors d'équilibre: échanges et transport actif. Université Paris-Diderot-Paris VII; 2004
4. Transports transmembranaires, Cours PACES du Dr. Petitjean, Université de Picardie ; 2009
5. Mourez M, Jéhanno M, Hofnung M, Dassa E. Rôle, fonctionnement et structure des transporteurs à ATP binding cassette (ABC). 2000 [Dernière consultation le 12 août 2016]; Disponible sur: <http://ipubli-inserm.demo.inist.fr/handle/10608/1658>
6. Jones PM, George AM. The ABC transporter structure and mechanism: perspectives on recent research. *Cell Mol Life Sci CMLS*. mars 2004;61(6):682-99.
7. Dean M, Annilo T. Evolution of the atp-binding cassette (ABC) transporter superfamily in vertebrates. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. sept 2005;6(1):123-42.
8. Stefková J, Poledne R, Hubáček JA. ATP-binding cassette (ABC) transporters in human metabolism and diseases. *Physiol Res Acad Sci Bohemoslov*. 2004;53(3):235-43.
9. Zaman GJ, Versantvoort CH, Smit JJ, Eijdemans EW, de Haas M, Smith AJ, et al. Analysis of the expression of MRP, the gene for a new putative transmembrane drug transporter, in human multidrug resistant lung cancer cell lines. *Cancer Res*. 1993;53(8):1747-50.
10. Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta*. 11 nov 1976;455(1):152-62.
11. Cordon-Cardo C, O'Brien JP, Boccia J, Casals D, Bertino JR, Melamed MR. Expression of the multidrug resistance gene product (P-glycoprotein) in human normal and tumor tissues. *J Histochem Cytochem*. 9 janv 1990;38(9):1277-87.
12. Chin KV, Tanaka S, Darlington G, Pastan I, Gottesman MM. Heat shock and arsenite increase expression of the multidrug resistance (MDR1) gene in

human renal carcinoma cells. *J Biol Chem.* 1 mai 1990;265(1):221-6.

13. Rowinsky E. The Vinca Alkaloids. *Int J Prev Med.* 2013 Nov; 4(11):1231–1235. 2003

14. PGP Gene - GeneCards | PGP Protein | PGP Antibody

15. Ward AB, Szewczyk P, Grimard V, Lee C-W, Martinez L, Doshi R, et al. Structures of P-glycoprotein reveal its conformational flexibility and an epitope on the nucleotide-binding domain. *Proc Natl Acad Sci.* 13 août 2013;110(33):13386-91.

16. Ambudkar SV, Kimchi-Sarfaty C, Sauna ZE, Gottesman MM. P-glycoprotein: from genomics to mechanism. *Oncogene.* 2003;22(47):7468-85.

17. Aller SG, Yu J, Ward A, Weng Y, Chittaboina S, Zhuo R, et al. Structure of P-glycoprotein reveals a molecular basis for poly-specific drug binding. *Science.* 27 mars 2009;323(5922):1718-22.

18. Yeagle PL. *The Structure of Biological Membranes, Third Edition.* CRC Press; 2011. 392 p.

19. Borgnia MJ, Eytan GD, Assaraf YG. Competition of hydrophobic peptides, cytotoxic drugs, and chemosensitizers on a common P-glycoprotein pharmacophore as revealed by its ATPase activity. *J Biol Chem.* 1996;271(6):3163-71.

20. Sterjev Z, Trencavska GK, Cvetkovska E, Petrov I, Kuzmanovski I, Ribarska JT, et al. The association of C3435T single-nucleotide polymorphism, Pgp-glycoprotein gene expression levels and carbamazepine maintenance dose in patients with epilepsy. *Neuropsychiatr Treat.* 2012;8:191-6.

21. Sakaeda T, Nakamura T, Horinouchi M, Kakumoto M, Ohmoto N, Sakai T, et al. MDR1 genotype-related pharmacokinetics of digoxin after single oral administration in healthy Japanese subjects. *Pharm Res.* 2001;18(10):1400-4.

22. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG. Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet.* 2000;38(1):41-57.

23. Mei Q, Richards K, Strong-Basalyga K, Fauty SE, Taylor A, Yamazaki M, et al. Using real-time quantitative TaqMan RT-PCR to evaluate the role of dexamethasone in gene regulation of rat P-glycoproteins *mdr1a/1b* and cytochrome

P450 3A1/2. *J Pharm Sci.* 2004;93(10):2488-96.

24. Sababi M, Borgå O, Hultkvist-Bengtsson U. The role of P-glycoprotein in limiting intestinal regional absorption of digoxin in rats. *Eur J Pharm Sci.* août 2001;14(1):21-7.

25. Higgins CF. ABC transporters: from microorganisms to man. *Annu Rev Cell Biol.* 1992;8:67-113.

26. Chapy H, Saubaméa B, Tournier N, Bourasset F, Behar-Cohen F, Declèves X, Schermann J-M, Cisternino S. Blood-brain and retinal barriers show dissimilar ABC transporter impacts and concealed effect of P-glycoprotein on a novel verapamil influx carrier: Drug efflux/influx at brain and retina barriers. *Br J Pharmacol.* févr 2016;173(3):497-510.

27. Borst P, Schinkel AH. P-glycoprotein ABCB1: a major player in drug handling by mammals. *J Clin Invest.* 1 oct 2013;123(10):4131-3.

28. Ferte J. Analysis of the tangled relationships between P-glycoprotein-mediated multidrug resistance and the lipid phase of the cell membrane. *Eur J Biochem FEBS.* janv 2000;267(2):277-94.

29. Liu Y-Y, Li C, Cui Z, Fu X, Zhang S, Fan L-L, et al. The effect of ABCB1 C3435T polymorphism on pharmacokinetics of tacrolimus in liver transplantation: a meta-analysis. *Gene.* 1 déc 2013;531(2):476-88.

30. Schaeffeler E, Eichelbaum M, Brinkmann U, Penger A, Asante-Poku S, Zanger UM, et al. Frequency of C3435T polymorphism of MDR1 gene in African people. *Lancet Lond Engl.* 4 août 2001;358(9279):383-4.

31. Llaudó I, Cassis L, Torras J, Bestard O, Franquesa M la, Cruzado JM, et al. Impact of small molecules immunosuppressants on P-glycoprotein activity and T-cell function. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Société Can Sci Pharm.* 2012;15(3):407-19.

32. Ozben T. Mechanisms and strategies to overcome multiple drug resistance in cancer. *FEBS Lett.* 22 mai 2006;580(12):2903-9.

33. Muller C, Bailly J-D, Goubin F, Laredo J, Jaffrézou J-P, Bordier C, et al. Verapamil decreases P-glycoprotein expression in multidrug-resistant human leukemic cell lines. *Int J Cancer.* 1994;56(5):749-54.

34. Lin JH. Drug-drug interaction mediated by inhibition and induction of

P-glycoprotein. *Adv Drug Deliv Rev.* 21 janv 2003;55(1):53-81.

35. Friedenbergr WR, Rue M, Blood EA, Dalton WS, Shustik C, Larson RA, et al. Phase III study of PSC-833 (valsopodar) in combination with vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (valsopodar/VAD) versus VAD alone in patients with recurring or refractory multiple myeloma (E1A95): a trial of the Eastern Cooperative Oncology Group. *Cancer.* 15 févr 2006;106(4):830-8.

36. Wilhelm I, Nyúl-Tóth Á, Suciú M, Hermenean A, Krizbai IA. Heterogeneity of the blood-brain barrier. *Tissue Barriers.* 2 janv 2016;4(1):e1143544.

37. Miller DS, Bauer B, Hartz AMS. Modulation of P-Glycoprotein at the Blood-Brain Barrier: Opportunities to Improve Central Nervous System Pharmacotherapy. *Pharmacol Rev.* 15 mai 2008;60(2):196-209.

38. Correale J, Villa A. Cellular Elements of the Blood-Brain Barrier. *Neurochem Res.* 25 oct 2009;34(12):2067.

39. Armulik A, Genové G, Mäe M, Nisancioglu MH, Wallgard E, Niaudet C, et al. Pericytes regulate the blood-brain barrier. *Nature.* 25 nov 2010;468(7323):557-61.

40. Mato M, Ookawara S, Sugamata M, Aikawa E. Evidence for the possible function of the fluorescent granular perithelial cells in brain as scavengers of high-molecular-weight waste products. *Experientia.* 1984;40(4):399-402.

41. Matter K, Balda MS. Signalling to and from tight junctions. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2003;4(3):225-37.

42. Dauchy S, Dutheil F, Weaver RJ, Chassoux F, Daumas-Duport C, Couraud P-O, et al. ABC transporters, cytochromes P450 and their main transcription factors: expression at the human blood-brain barrier. *J Neurochem.* 2008;107(6):1518-28.

43. Perrin R, Minn A, Ghersi-Egea J-F, Grassiot M-C, Siest G. Distribution of cytochrome p450 activities towards alkoxyresorufin derivatives in rat brain regions, subcellular fractions and isolated cerebral microvessels. *Biochem Pharmacol.* nov 1990;40(9):2145-51.

44. Chishty M, Reichel A, Siva J, Abbott NJ, Begley DJ. Affinity for the P-Glycoprotein Efflux Pump at the Blood-Brain Barrier May Explain the Lack of CNS

Side-Effects of Modern Antihistamines. *J Drug Target.* janv 2001;9(3):223-8.

45. Bernstein H-G, Hölzl G, Dobrowolny H, Hildebrandt J, Trübner K, Krohn M, et al. Vascular and extravascular distribution of the ATP-binding cassette transporters ABCB1 and ABCC1 in aged human brain and pituitary. *Mech Ageing Dev.* nov 2014;141-142:12-21.

46. Fry M, Ferguson AV. The sensory circumventricular organs: brain targets for circulating signals controlling ingestive behavior. *Physiol Behav.* 2007;91(4):413-23.

47. Kalvass JC, Polli JW, Bourdet DL, Feng B, Huang S-M, Liu X, et al. Why Clinical Modulation of Efflux Transport at the Human Blood–Brain Barrier Is Unlikely: The ITC Evidence-Based Position. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(1):80-94.

48. Dictionnaire des médicaments Vidal 2016

49. Interactions médicamenteuses et cyp450. [Dernière consultation le 12 août 2016]. Disponible sur: http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/interactions_medicamenteuses_et_cyp450.pdf

50. Page CP. Pharmacologie intégrée. De Boeck Supérieur; 1999. 622 p.

51. Seronde M-F. Cours: Digoxine - Digitoxine. [Dernière consultation le 12 août 2016]. Disponible sur: <http://www.besancon-cardio.org/cours/62-digoxine-digitoxine.php>

52. Correspondence. *Dtsch Aerzteblatt Online.* 22 janv 2016 ; Disponible sur: <http://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2016.0039b>

53. Sweetman SC. Martindale: The Complete Drug Reference. Pharmaceutical Press; 2007. 1148 p.

54. Samama MM. Précis de biopathologie: analyses médicales spécialisées. Lyon: Biomnis; 2007.

55. Talbert M, Willoquet G, Gervais R, Calop J. Guide pharmaco clinique: GPC 2015. Rueil-Malmaison: le Moniteur des pharmacies; 2015.

56. Aronson JK, Meyler L. Meyler's side effects of drugs: the international encyclopedia of adverse drug reactions and interactions. 2016.

57. Lee TC. Van Gogh's Vision: Digitalis Intoxication? *JAMA.* 20 févr 1981;245(7):727.

58. Madreperla SA, Johnson MA, Nakatani K. Electrophysiologic and electroretinographic evidence for photoreceptor dysfunction as a toxic effect of digoxin. *Arch Ophthalmol*. 1994;112(6):807-12.
59. Fujii S, Setoguchi C, Kawazu K, Hosoya K. Impact of P-Glycoprotein on Blood–Retinal Barrier Permeability: Comparison of Blood–Aqueous Humor and Blood–Brain Barrier Using *Mdr1a* Knockout Rats. *Investig Ophthalmology Vis Sci*. 25 juill 2014;55(7):4650.
60. Sadiq MW, Uchida Y, Hoshi Y, Tachikawa M, Terasaki T, Hammarlund-Udenaes M. Validation of a P-Glycoprotein (P-gp) Humanized Mouse Model by Integrating Selective Absolute Quantification of Human MDR1, Mouse *Mdr1a* and *Mdr1b* Protein Expressions with In Vivo Functional Analysis for Blood-Brain Barrier Transport. *Delhi MA, éditeur. PLOS ONE*. 1 mai 2015;10(5):e0118638.
61. Geyer J, Gavrilova O, Petzinger E. The Role of P-Glycoprotein in Limiting Brain Penetration of the Peripherally Acting Anticholinergic Overactive Bladder Drug Trosipium Chloride. *Drug Metab Dispos*. 1 juill 2009;37(7):1371-4.
62. Schinkel AH, Wagenaar E, Mol CA, 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(11):2517.
63. McCallum RW. Motility Agents and the Gastrointestinal Tract. *Am J Med Sci*. 1996;312(1):19-26.
64. Paul C, Zenut M, Dorut A, Coudore M-A, Vein J, Cardot J-M, et al. Use of Domperidone as a Galactagogue Drug: A Systematic Review of the Benefit-Risk Ratio. *J Hum Lact*. 1 févr 2015;31(1):57-63.
65. Lertxundi U, Domingo-Echaburu S, Soraluze A, García M, Ruiz-Osante B, Aguirre C. Domperidone in Parkinson's disease: a perilous arrhythmogenic or the gold standard? *Curr Drug Saf*. févr 2013;8(1):63-8.
66. Soykan I, Sarosiek I, Shifflett J, Wooten GF, McCallum RW. Effect of chronic oral domperidone therapy on gastrointestinal symptoms and gastric emptying in patients with parkinson's disease. *Mov Disord*. nov 1997;12(6):952-7.
67. Zuppa AA, Sindico P, Orchi C, Carducci C, Cardiello V, Romagnoli C. Safety and efficacy of galactogues: substances that induce, maintain and increase breast milk production. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc Pharm Sci Société Can Sci Pharm*. 2010;13(2):162-74.

68. Barone JA. Domperidone: a peripherally acting dopamine₂-receptor antagonist. *Ann Pharmacother.* avr 1999;33(4):429-40.
69. Heykants J, Knaeps A, Meuldermans W, Michiels M. On the pharmacokinetics of domperidone in animals and man. I. Plasma levels of domperidone in rats and dogs. Age related absorption and passage through the blood brain barrier in rats. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 1981;6(1):27-36.
70. Huang YC, Colaizzi JL, Bierman RH, Woestenborghs R, Heykants JJ. Pharmacokinetics and dose proportionality of domperidone in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* déc 1986;26(8):628-32.
71. Brogden RN, Carmine AA, Heel RC, Speight TM, Avery GS. Domperidone: A Review of its Pharmacological Activity, Pharmacokinetics and Therapeutic Efficacy in the Symptomatic Treatment of Chronic Dyspepsia and as an Antiemetic. *Drugs.* nov 1982;24(5):360-400.
72. Gaillard A, Decressac M, Frappé I, Fernagut PO, Prestoz L, Besnard S, et al. Anatomical and functional reconstruction of the nigrostriatal pathway by intranigral transplants. *Neurobiol Dis.* sept 2009;35(3):477-88.
73. Collège des enseignants en Neurologie - Maladie de Parkinson . [Dernière consultation le 12 août 2016]. Disponible sur: <http://www.cen-neurologie.fr/2eme-cycle/Maladies%20et%20grands%20syndromes/Maladie%20de%20Parkinson/index.phtml#IV>
74. Lyons DJ, Hellysaz A, Broberger C. Prolactin regulates tuberoinfundibular dopamine neuron discharge pattern: novel feedback control mechanisms in the lactotrophic axis. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 6 juin 2012;32(23):8074-83.
75. Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G. Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev.* oct 2000;80(4):1523-631.
76. Association française des enseignants de chimie thérapeutique. Médicaments actifs sur le système nerveux central. Cachan: Éd. Médicales internationales; 2011.
77. Swift RM, Griffiths W, Cammer P. False positive urine drug screens from quinine in tonic water. *Addict Behav.* 1989;14(2):213-5.
78. Yasuda K. Interaction of Cytochrome P450 3A Inhibitors with P-

Glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther.* 1 oct 2002;303(1):323-32.

79. Sadeque A. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther.* sept 2000;68(3):231-7.

80. Fromm MF, Kim RB, Stein CM, Wilkinson GR, Roden DM. Inhibition of P-Glycoprotein Mediated Drug Transport : A Unifying Mechanism to Explain the Interaction Between Digoxin and Quinidine. *Circulation.* 2 févr 1999;99(4):552-7.

81. Revue Prescrire, Cahier Penser et prescrire en DCI octobre 2005.

82. Etude Emir-Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale. [Dernière consultation le 7 sept 2016]. Disponible sur: <http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/EMIR.pdf>

Serment de Galien

*Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes.*



Serment de Galien



« 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(e) 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 mœurs et favoriser des actes criminels.

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

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

**Rôle de la glycoprotéine P dans les interactions médicamenteuses
au niveau de la barrière hémato-encéphalique :
Données de la pharmacovigilance française.**

THÈSE PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

PAR LAURENT FEAZ LE 29 SEPTEMBRE 2016

Résumé

La glycoprotéine P est un transporteur membranaire présent à la surface de certaines cellules, jouant un rôle important dans la pharmacocinétique de nombreuses substances. Présente au niveau de la barrière hémato-encéphalique, où elle exerce une activité de protection du système nerveux central, son inhibition peut être responsable d'une accumulation au niveau des structures cérébrales, source d'effets indésirables neuropsychiques inattendus.

A partir d'interactions théoriques, l'étude de la base nationale de pharmacovigilance française a permis de détecter des situations cliniques concrètes dans lesquelles l'inhibition de ce transporteur était impliquée.

Les effets neuropsychiques dus à l'interaction médicamenteuse substrat-inhibiteur existent bien : l'identification des couples substrats-inhibiteurs qui en découle permettra une meilleure connaissance des situations à risque. Ces résultats permettront d'améliorer la prise en charge des patients par une meilleure information des professionnels de santé et du grand public.

Mots-clés :

Glycoprotéine P, interactions médicamenteuses, barrière hémato-encéphalique, pharmacovigilance, système nerveux central

Auteur :

Laurent FEAZ

[Données à caractère personnel]

