



**HAL**  
open science

## Imagerie TEP pour l'étude des répercussions fonctionnelles de la P-glycoprotéine en neuropharmacocinétique

Solène Marie, Nicolas Tournier

### ► To cite this version:

Solène Marie, Nicolas Tournier. Imagerie TEP pour l'étude des répercussions fonctionnelles de la P-glycoprotéine en neuropharmacocinétique. *Thérapie*, 2020, 75, pp.623 - 632. 10.1016/j.therap.2020.02.018 . hal-03493762

**HAL Id: hal-03493762**

**<https://hal.science/hal-03493762>**

Submitted on 15 Dec 2022

**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.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

## THERAPIES

### HEADING :Pharmacocinétique

## Imagerie TEP pour l'étude des répercussions fonctionnelles de la P-glycoprotéine en neuropharmacocinétique

### PET imaging to study the functional impact of P-glycoprotein in neuropharmacokinetics

Imagerie de la P-gp en neuropharmacocinétique

**Solène Marie, Nicolas Tournier**

*CEA, service hospitalier Frédéric Joliot, 91400 Orsay, France*

Texte reçu le 7 novembre 2019 ; accepté le 5 décembre 2019

**\*Auteur correspondant.** CEA, service hospitalier Frédéric Joliot, 4, place du Général Leclerc, 91400 Orsay, France.

*Adresse e-mail* : [solene.marie@aphp.fr](mailto:solene.marie@aphp.fr)

## **Summary**

P-glycoprotein (P-gp) is a major efflux transporter at the blood-brain barrier (BBB) where it controls the brain distribution of many drugs. Clinical translation of preclinical data obtained using invasive methods in animals is difficult due to species differences in P-gp expression and function. Positron emission tomography (PET) is an imaging technique allowing for the determination of the tissue kinetics of microdose of radiolabeled compounds. Three radiolabeled substrates of the P-gp have been developed for clinical use: [<sup>11</sup>C]verapamil, [<sup>11</sup>C]-*N*-desmethyl-loperamide and [<sup>11</sup>C]metoclopramide. These innovative tools enabled the study of P-gp in humans in various pathophysiological conditions including neurological diseases. This approach is also useful to predict the risk for drug-drug interaction caused by P-gp inhibitors at the BBB and address its impact for neuropharmacokinetics in vivo in humans.

## **KEYWORDS**

Pharmacokinetics; P-glycoprotein; Transporter; Imaging; Blood-brain barrier; Radiotracer

## **Résumé**

La P-glycoprotéine (P-gp) est un transporteur d'efflux exprimé au niveau de la barrière hématoencéphalique (BHE) où il joue un rôle déterminant dans le passage cérébral de nombreux médicaments. La translation clinique des données précliniques obtenues chez l'animal par des méthodes invasives est complexe et il est difficile de prédire les répercussions neuropharmacocinétiques de la P-gp chez l'Homme. La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie permettant de mesurer la cinétique des concentrations tissulaires d'une molécule radiomarquée injectée en microdose. A ce jour, trois radioligands substrats de la P-gp ont fait l'objet d'un développement clinique : le [<sup>11</sup>C]vérapamil, [<sup>11</sup>C]-*N*-desmethyl-lopéramide et le [<sup>11</sup>C]métopropramide. Cette approche innovante a permis de montrer une régulation fonctionnelle de la P-gp au niveau de la BHE chez l'Homme au cours de certaines pathologies neurologiques. Cette approche a également permis d'évaluer le risque d'interaction médicamenteuses impliquant des inhibiteurs de la P-gp au niveau de la BHE, et d'en mesurer les conséquences sur le passage cérébral de médicaments substrats de ce transporteur.

## **MOTS CLÉS**

Pharmacocinétique ; P-glycoprotéine ; Transporteur ; Imagerie ; Barrière hémato-encéphalique ; Radiopharmaceutique

## **Abréviations**

[<sup>11</sup>C]dLop : [<sup>11</sup>C]-*N*-desmethyl-lopéramide

ATP : adénosine triphosphate

BCRP : *breast cancer resistant protein*

BHE : barrière hémato-encéphalique

MDR : *multidrug resistance*

P-gp : P-glycoprotéine

SNC : système nerveux central

T<sub>1/2</sub> : demi-vie

TEP : tomographie par émission de positons

## L'importance de la P-glycoprotéine en pharmacocinétique

Plusieurs systèmes de transporteurs jouent un rôle déterminant dans la pharmacocinétique de la plupart des médicaments. Ces transporteurs sont impliqués dans la régulation du passage de membranes biologiques et conditionnent les phases d'absorption, de distribution et d'élimination des xénobiotiques [1]. Parmi ces transporteurs, la P-glycoprotéine (P-gp) également appelée ABCB1 ou autrefois *multidrug resistance 1* (MDR1), reste à ce jour la plus étudiée.

Cette protéine est constituée de deux régions transmembranaires capables de reconnaître et de prendre en charge de nombreux substrats et d'en permettre l'efflux cellulaire, unidirectionnel et indépendant du gradient de concentration, grâce à l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) [2]. Il est aujourd'hui parfaitement admis que l'association de médicaments inhibiteurs de la P-gp avec un médicament substrat expose à un risque d'interaction lié aux modifications pharmacocinétiques du substrat « victime » de cette interaction. À ce titre, l'Agence Européenne du Médicament et la *Food and Drug Administration* recommandent, conformément aux recommandations de l'*International Transporter Consortium*, d'étudier le potentiel inhibiteur ou substrat de la P-gp pour tout nouveau candidat médicament lors de son développement afin d'anticiper le risque d'interaction médicamenteuse d'origine pharmacocinétique liée à ce transporteur [1,3–6].

En pharmacocinétique clinique, l'importance de la P-gp au niveau de l'épithélium intestinal est bien décrite et il est possible de quantifier les répercussions fonctionnelles de ce transporteur sur la biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale [7]. La P-gp est également impliquée dans l'élimination rénale et hépatobiliaire de nombreux composés où là encore, il est souvent possible de mettre en évidence les répercussions fonctionnelles de ce transporteur sur les concentrations plasmatiques et la clairance des médicaments substrats [8].

La P-gp est aussi exprimée au niveau d'interfaces biologiques où elle contribue à la sanctuarisation de certains organes, en limitant la distribution tissulaire de ses substrats. On retrouve notamment la P-gp au niveau du pôle vasculaire des cellules endothéliales des microcapillaires cérébraux qui forment la barrière hémato-encéphalique (BHE). Dans ce cas, l'impact de la P-gp sur la distribution de ses substrats dans le compartiment cérébral ne saurait être prédit à partir des seules concentrations plasmatiques. Chez l'animal, le rôle de la P-gp a été clairement mis en évidence de manière invasive en déterminant la concentration cérébrale du substrat en regard des concentrations plasmatiques. La P-gp joue donc un rôle essentiel dans la protection du cerveau et du système

nerveux central, en empêchant la pénétration de xénobiotiques ou de composés endogènes potentiellement neurotoxiques. Chez l'Homme, on retrouve une forte expression de la P-gp au niveau des capillaires cérébraux post-mortem ou issus de la chirurgie [9,10]. On pouvait donc faire l'hypothèse que la P-gp conditionne, au moins en partie, les effets centraux des nombreux médicaments substrats de ces transporteurs chez l'Homme, en contrôlant leur exposition cérébrale.

Le lopéramide illustre parfaitement le rôle de la P-gp au niveau de la BHE. Le lopéramide est un opioïde substrat de la P-gp, qui l'empêche de franchir la barrière intestinale et la BHE. Ainsi, le lopéramide n'exerce pas d'effet sur le système nerveux central et agit seulement sur les récepteurs opioïdes intestinaux où il ralentit la motilité intestinale. Dans ce cas où l'effet recherché est périphérique, le caractère substrat de la P-gp est plutôt bénéfique, le cerveau se retrouvant naturellement protégé d'éventuels effets indésirables centraux. En médecine vétérinaire, le lopéramide est contre-indiqué chez les chiens Colley car ceux-ci sont naturellement déficients en P-gp et subissent un syndrome d'intoxication aux opioïdes à des doses bien tolérées par les autres espèces de chien [11]. En revanche, la P-gp pose un problème pharmacologique majeur dans le cadre du développement de médicaments à visée neurologique car elle représente un obstacle supplémentaire à la distribution cérébrale de médicaments substrats [12]. Ceci concerne diverses pathologies du système nerveux central (SNC) et en particulier les tumeurs ou métastases cérébrales puisque de nombreux cytotoxiques et inhibiteurs de tyrosine kinase sont substrats de la P-gp (paclitaxel, docétaxel, doxorubicine, vincristine, vinblastine, étoposide, imatinib) [13].

Les pathologies neurologiques et neurodégénératives sont évidemment également concernées puisque certains opiacés, antidépresseurs (venlafaxine, paroxétine, escitalopram) ou antiépileptiques (carbamazépine, lamotrigine, phénytoïne, phénobarbital, felbamate) sont également substrats de la P-gp in vitro [14,15]. En pratique, ces molécules sont de faibles substrats de la P-gp, car ils exercent des effets centraux malgré la présence d'une P-gp fonctionnelle chez l'Homme. On peut donc faire l'hypothèse que la P-gp au niveau de la BHE constitue un facteur de variabilité pharmacocinétique qu'il est particulièrement difficile d'apprécier chez les patients, par manque d'outils adaptés.

### **La mise en évidence du rôle de la P-gp au niveau de la BHE : un défi translationnel**

D'importantes recherches ont été menées afin de mettre en évidence les répercussions fonctionnelles de la P-gp au niveau de la BHE chez l'Homme. Il a été montré que la quinidine, un inhibiteur de la P-gp, permet au lopéramide d'exercer une action centrale attribuée à l'inhibition de son efflux au niveau de la BHE [16] : une étude chez des volontaires sains a montré que le lopéramide administré *per os*, lorsqu'il est associé à de la quinidine, entraîne une dépression respiratoire qui n'était pas retrouvée dans le groupe où le lopéramide était associé à un placebo, sans pourtant retrouver de différence de concentrations plasmatiques de lopéramide entre les deux groupes.

Néanmoins, il semble nécessaire de mesurer de manière non-invasive les concentrations cérébrales afin de mettre en évidence les répercussions neuropharmacocinétiques de la P-gp chez l'Homme. Chez l'animal, différentes méthodes invasives peuvent être mises en place comme la perfusion cérébrale *in situ*, la microdialyse, le dosage *post-mortem* dans les tissus. La translation à l'Homme des informations obtenues par ces méthodes est complexe car les différences inter-espèces sont grandes, à la fois au niveau de l'expression des protéines que de la reconnaissance des substrats et des inhibiteurs par les transporteurs [17,18]. Une autre approche envisagée était le dosage de substances dans le liquide céphalo-rachidien mais ces concentrations ne sont pas nécessairement corrélées à celles dans le tissu cérébral, surtout lorsque des transporteurs sont mis en jeu [19]. La mise au point de modèles *in vitro* prédictifs du passage cérébral et des répercussions fonctionnelles de la P-gp chez l'Homme représente donc un défi translationnel majeur. Cependant, la mise au point de ces modèles nécessite de valider les résultats par rapport à des données cliniques. Il n'est évidemment pas concevable de mesurer les concentrations des médicaments dans le tissu cérébral humain par les méthodes invasives. L'imagerie, et en particulier la tomographie par émission de positons (TEP) qui permet de mesurer les concentrations tissulaires d'une molécule radiomarquée, offre donc une opportunité d'étude de la P-gp au niveau de la BHE *in vivo*.

### **La tomographie par émission de positons : une modalité d'imagerie pour la neuropharmacocinétique**

L'imagerie TEP est une technique de médecine nucléaire permettant de quantifier la distribution dans les différents volumes de l'organisme de molécules radiomarquées avec des émetteurs de



positons, le fluor-18 et le carbone-11 principalement. Le radionucléide est produit la plupart du temps par un cyclotron puis est incorporé au sein du radiotracer au cours d'une étape de radiosynthèse. Le radiotracer est ensuite injecté par voie intra-veineuse et le rayonnement émis est détecté par une caméra TEP qui permet de reconstruire une image tridimensionnelle et de déterminer la cinétique de la radioactivité dans les tissus de manière non-invasive, chez l'animal comme chez l'Homme. L'imagerie TEP représente aujourd'hui un outil indispensable en neuropharmacologie, notamment pour l'étude et le développement de médicaments à visée neurologique [20]. Il est possible, grâce à l'imagerie TEP de mesurer les répercussions fonctionnelles des médicaments sur le métabolisme et la perfusion cérébrale. Le [<sup>18</sup>F]fluoro-2-désoxy-D-glucose ([<sup>18</sup>F]FDG), un dérivé radiomarqué du glucose, a permis d'explorer le métabolisme glucidique cérébral dans différentes situations pathologiques comme l'épilepsie ou la maladie d'Alzheimer au stade prodromal [21–23]. Les progrès de l'imagerie moléculaire ont favorisé le développement de radiopharmaceutiques permettant de mettre en évidence et de quantifier l'interaction de principes actifs avec leurs cibles cérébrales et d'estimer le taux d'occupation des cibles. Ainsi la neuro-imagerie TEP permet souvent de mieux comprendre le mécanisme d'action neuropharmacologique de certains médicaments [24].

L'imagerie TEP bénéficie d'une excellente sensibilité de détection. Il est donc possible d'injecter des microdoses de molécules radiomarquées pour en étudier la biodistribution, à des doses très inférieures à celles susceptibles d'exercer des effets pharmacologiques. Les progrès de la radiochimie des émetteurs de positons permettent parfois de réaliser le radiomarquage d'analogues chimiques stricts de médicaments. Ces analogues radiomarqués présentent en théorie les mêmes propriétés chimiques et pharmacocinétiques que leurs homologues non radioactifs. Il devient donc possible d'en étudier la cinétique cérébrale par imagerie TEP, de manière non-invasive.

## **La radiochimie et les radiotraceurs pour l'étude de la P-gp**

Dans le domaine de la neuroimagerie TEP, la P-gp constitue une cible particulière puisqu'il s'agit d'un transporteur dont l'expression est à l'interface entre le sang et le tissu cérébral. La sélectivité du radiotracer pour le transporteur est extrêmement importante étant donné l'existence d'autres transporteurs exprimés au niveau de la BHE, comme la *breast cancer resistance protein* (BCRP,

ABCG2) [25]. Dans le cas d'un radiotracer substrat, la différence de pénétration de ce radiotracer dans le tissu cible entre l'état basal et une situation d'inhibition du transporteur, génératrice de contraste, constitue également un critère de choix. Enfin, l'absence de pénétration dans le tissu cible de radiométabolites issus du métabolisme de la molécule mère est importante. Au niveau des tissus, la caméra TEP détecte la radioactivité totale et ne peut pas distinguer le radiotracer de ses radiométabolites. La présence de radiométabolites dans le cerveau risque donc d'introduire un biais dans la quantification des échanges du radiotracer parent entre le sang et le tissu cérébral. En revanche, la séparation de la molécule mère et de ses métabolites est possible dans le plasma. Ainsi, en l'absence de radiométabolites dans le tissu cible, il est possible d'estimer des constantes d'échanges décrivant le passage de la molécule du sang vers les tissus. Des approches de modélisation pharmacocinétique sont ainsi mises en œuvre pour estimer les constantes d'influx, du sang artériel vers les tissus ( $K_1$ ) et d'efflux, du tissu vers le sang ( $k_2$ ). Le paramètre le plus souvent utilisé est le volume de distribution total ( $V_T$ ) qui correspond au ratio tissu/plasma à l'équilibre [26]. Plusieurs radiotraceurs ont été envisagés au niveau préclinique pour tenter d'étudier la P-gp au niveau de la BHE. À ce jour, seules trois molécules substrat de la P-gp ont fait l'objet d'un développement clinique dédié : le [ $^{11}\text{C}$ ]vérapamil, [ $^{11}\text{C}$ ]-*N*-desmethyl-lopéramide et le [ $^{11}\text{C}$ ]métoclopramide (Fig. 1).

### **[ $^{11}\text{C}$ ]vérapamil**

Le vérapamil est un inhibiteur des canaux calciques bien connu des cardiologues. Le vérapamil est à la fois un inhibiteur et un substrat de la P-gp [27]. Aux microdoses utilisées pour l'imagerie TEP, le [ $^{11}\text{C}$ ]vérapamil se comporte uniquement comme un substrat de la P-gp [28]. Il s'agit du plus ancien traceur développé pour l'imagerie TEP de la P-gp chez l'Homme et par conséquent, celui qui a fait l'objet du plus grand nombre d'études cliniques [29] (Fig. 1). Le défaut principal de cette molécule est qu'elle subit un métabolisme intense chez l'Homme par plusieurs isoformes du cytochrome P450 [30]. Certains de ses métabolites sont radiomarqués et également substrats de la P-gp, alors que d'autres passent librement la BHE [31]. Ainsi, la quantification et la modélisation des échanges entre le sang et le cerveau sont particulièrement complexes pour ce radiotracer. Bien que largement utilisé, ce radiotracer n'est donc pas totalement satisfaisant et des molécules alternatives ont depuis été développées pour l'imagerie TEP de la P-gp au niveau de la BHE chez l'Homme.

### **[<sup>11</sup>C]-*N*-desmethyl-lopéramide**

L'importante capacité de transport du loperamide par la P-gp a suscité de l'intérêt pour cette molécule et a conduit à la synthèse du [<sup>11</sup>C]loperamide. Toutefois, comme le [<sup>11</sup>C]vérapamil, le [<sup>11</sup>C]loperamide est fortement métabolisé. Six de ses métabolites radiomarqués ont été retrouvés dans le plasma du singe et quatre chez la souris [32]. Un de ces métabolites, le [<sup>11</sup>C]-*N*-desmethyl-loperamide ([<sup>11</sup>C]dLop) a été retrouvé en grande quantité dans le cerveau, lorsque la P-gp était inhibée. Il en a donc été déduit que le [<sup>11</sup>C]dLop était lui aussi substrat de la P-gp et qu'il serait un meilleur radiotraceur que le [<sup>11</sup>C]loperamide en raison d'une meilleure stabilité métabolique [32]. Son faible métabolisme (< 10 %) lui confère en plus un signal cérébral d'une grande pureté radiochimique [2]. L'accumulation cérébrale de ce radiotraceur est très significativement augmentée après inhibition pharmacologique sélective de la P-gp chez le singe [2]. Son transport par la P-gp est tel que son passage cérébral basal vers le compartiment cérébral est extrêmement faible [32,33] (Fig. 1). Cette propriété limite les applications cliniques du radiotraceur qui ne permet pas d'explorer les répercussions fonctionnelles dans les situations où une augmentation de l'efflux par la P-gp est suspectée.

### **[<sup>11</sup>C]métoclopramide**

Le métoclopramide est un médicament neuroleptique de la famille des benzamides, exerçant une action antagoniste sur les récepteurs D2. Il est indiqué comme stimulant de la motricité intestinale et accélérateur de la vidange gastrique, dans le traitement symptomatique des nausées et des vomissements. Il s'agit d'un médicament substrat de la P-gp, avec un passage de la BHE significatif puisqu'il présente des effets centraux chez l'Homme, malgré la présence d'une P-gp fonctionnelle. Cette particularité le différencie des autres traceurs présentés précédemment puisqu'il s'agit là d'un substrat « modéré » avec un passage cérébral basal significatif. La radiosynthèse du [<sup>11</sup>C]métoclopramide a été récemment mise au point [34]. Elle a permis de tester et valider ce

nouveau traceur comme radiotracer de la P-gp au niveau de la BHE au travers deux études précliniques où le [<sup>11</sup>C]métoclopramide était injecté seul puis en association avec du tariquidar, un puissant inhibiteur de la P-gp [35,36]. L'étude chez les rongeurs a permis de démontrer que ce radiotracer était lui aussi métabolisé, mais que les métabolites du [<sup>11</sup>C]métoclopramide ne franchissaient pas la BHE, contrairement à ceux du [<sup>11</sup>C]vérapamil. Ce radiotracer a été injecté pour la première fois à l'Homme récemment [37] en situation basale puis après administration de ciclosporine, afin d'inhiber la P-gp (Fig. 1). Cette étude clinique a confirmé les résultats précliniques et a mis en évidence un métabolisme plasmatique du radiotracer plus lent que celui observé lors des études précliniques.

## Les apports de l'imagerie TEP pour l'étude de la P-gp au niveau de la BHE

### Modulation pharmacologique

Les radiopharmaceutiques substrats de la P-gp ont dans un premier temps été validés chez des volontaires sains avant et après inhibition pharmacologique de la P-gp [29,37–39]. L'objectif de ces études était de s'assurer que la sonde était bien transportée par la P-gp humaine, en mesurant l'augmentation de sa distribution cérébrale après inhibition du transporteur. Ces études ont permis de montrer pour la première fois chez l'Homme le rôle protecteur de la P-gp au niveau de la BHE. L'inhibiteur de la P-gp le plus utilisé avec le [<sup>11</sup>C]vérapamil et le [<sup>11</sup>C]dLop était le tariquidar, qui était administré en perfusion continue (2 à 5 mg/kg/h) avant l'injection du radiotracer puis jusqu'à la fin de l'acquisition TEP. Il s'agit d'un médicament expérimental initialement développé pour inhiber la P-gp et limiter le phénomène de *multidrug resistance* aux anticancéreux, mais qui n'a pas trouvé d'indication thérapeutique à ce jour [38,39]. L'inhibition de la P-gp au niveau de la BHE humaine a également été obtenue avec de la ciclosporine administrée en perfusion continue à une dose inférieure à celles utilisées dans les indications cliniques (2,5 mg/kg/h contre 4 à 12 mg/kg/j lorsqu'elle est utilisée comme traitement d'entretien de l'immunosuppression après une greffe d'organe par exemple). La ciclosporine a été utilisée dans des études avec le [<sup>11</sup>C]vérapamil ou le [<sup>11</sup>C]métoclopramide [29,37,40]. L'inhibition de la P-gp par la ciclosporine illustre le fait qu'une interaction médicamenteuse intervenant au niveau des transporteurs de la BHE peut avoir un retentissement clinique. Cependant, l'extrapolation des données cliniques obtenues grâce à

l'imagerie suggère que les médicaments de la pharmacopée dont la fraction libre est suffisante pour inhiber la P-gp au niveau de la BHE sont rares et que le risque d'interaction médicamenteuse impliquant ce mécanisme est relativement faible [41].

### **Influence du sexe et de l'âge**

Une fois validés comme traceur de la P-gp au niveau de la BHE, ces radiopharmaceutiques ont permis d'explorer des situations physiologiques ou pathologiques où une modification d'activité de la P-gp était suspectée. Une étude a par exemple montré une influence du sexe et de l'âge dans la distribution du [<sup>11</sup>C]vérapamil au cerveau [42]. Parmi les sujets jeunes, la distribution était plus importante chez les femmes que chez les hommes, suggérant une moins bonne protection par la P-gp chez les femmes jeunes. Néanmoins, une augmentation de distribution cérébrale apparaissait avec l'âge chez les hommes alors qu'elle restait inchangée chez les femmes. Le déclin du fonctionnement de la P-gp avec l'âge a été confirmé par plusieurs études [43–45] et soulève la question du retentissement clinique de cette altération étant donné que les sujets âgés prennent souvent plusieurs médicaments dont la distribution cérébrale peut être contrôlée par la P-gp.

### **Maladies neurodégénératives**

Ce phénomène peut s'accompagner d'un déclin pathologique du fonctionnement de la P-gp dans certaines maladies neurologiques ou neurodégénératives. Nous pouvons citer l'exemple de la maladie d'Alzheimer pour laquelle une altération du fonctionnement de la P-gp a été soulignée.

Des études ont en effet montré une diminution du niveau d'expression de la P-gp au niveau de la BHE de patients souffrant de cette maladie, qui pourrait être en lien avec le déficit d'élimination des plaques  $\beta$ -amyloïdes cérébrales [46]. Plusieurs études menées avec le [<sup>11</sup>C]vérapamil comparant le transport par la P-gp entre un groupe de patients atteints de la maladie d'Alzheimer et un groupe témoin ont montré une différence significative entre les deux groupes. Cela a permis de confirmer l'hypothèse d'un déficit fonctionnel de la BHE chez les personnes atteintes de cette maladie [47–49].

## **Epilepsie pharmacorésistante**

Une induction de l'expression de la P-gp au niveau de la BHE est suspectée dans l'épilepsie, en particulier dans les situations de pharmacorésistance qui concernent 30 % des patients. En effet, plusieurs études ont montré une surexpression de la P-gp au niveau du foyer épileptogène dans les prélèvements obtenus après résection chirurgicale [9,50,51]. Une étude menée post-mortem sur des cerveaux de patients épileptiques a mis en évidence que cette surexpression est spécifique à la P-gp et ne concerne pas les autres transporteurs comme la BCRP [10]. Une première étude TEP pilote menée chez sept patients atteints d'épilepsie temporale unilatérale avait conduit à des résultats décevants puisqu'elle n'avait pas permis de mettre en évidence de différence significative de la distribution cérébrale du [<sup>11</sup>C]vérapamil entre des patients épileptiques et des volontaires sains [52]. Plus récemment, le [<sup>11</sup>C]vérapamil a été utilisé dans une nouvelle étude chez des patients atteints d'épilepsie temporale unilatérale pharmacorésistante associé à un protocole d'inhibition partielle de la P-gp par de faible dose de tariquidar [53]. L'augmentation de la captation cérébrale du [<sup>11</sup>C]vérapamil par l'hippocampe ipsilatéral, consécutive à l'administration de tariquidar, était moins importante chez les patients épileptiques que chez les volontaires sains. Cette réponse atténuée à l'inhibiteur de P-gp était corrélée avec une augmentation de l'expression locale de la P-gp au niveau de l'hippocampe des patients épileptiques pharmacorésistants. Une autre étude utilisant une inhibition partielle de la P-gp par ciclosporine a mis en évidence une asymétrie significative des concentrations cérébrales de [<sup>11</sup>C]vérapamil entre les deux lobes du cerveau (ipsilatéral et controlatéral) de patients atteints d'épilepsie temporale pharmacorésistante comparée à des patients épileptiques pharmacosensibles et des volontaires sains [54]. En pratique, les protocoles d'inhibition partielle de la P-gp menés avec le [<sup>11</sup>C]vérapamil afin de détecter une éventuelle induction de la P-gp sont particulièrement compliqués à mettre en œuvre. Ils exposent de surcroît au risque d'interaction médicamenteuse impliquant de puissants inhibiteurs de la P-gp et d'autres médicaments, comme c'est le cas chez des patients épileptiques. Le [<sup>11</sup>C]vérapamil a également été utilisé pour explorer d'autres pathologies du système nerveux central comme la maladie de Parkinson, la schizophrénie et la dépression où des différences régionales dans la distribution cérébrale du [<sup>11</sup>C]vérapamil ont été retrouvées [55–57]. Cependant, la méthodologie

utilisée au cours de ces études ne permet pas de conclure à une modification localisée du fonctionnement de la P-gp.

### **Polymorphisme génétique**

Un autre phénomène pouvant expliquer la variation du fonctionnement de la P-gp au niveau de la BHE est le polymorphisme du gène *ABCB1* codant l'expression du transporteur. Deux études ont évalué l'impact de trois différents polymorphismes nucléotidiques (c.C3435T de l'exon 26, c.G2677T de l'exon 21 et c.C1236T de l'exon 12) sur la distribution cérébrale du [<sup>11</sup>C]vérapamil [58,59]. Aucune des deux études n'a permis de détecter une différence de distribution du [<sup>11</sup>C]vérapamil entre les sujets homozygotes (TTT) et ceux porteurs de polymorphismes génétiques (CGC). Ces résultats ont été confirmés par une des études présentée précédemment chez les patients atteints de maladie d'Alzheimer [48] qui suggérait tout de même un impact sur la fonctionnement de la P-gp du polymorphisme génétique de *ABCB1*, mais seulement lorsque cette fonction était déjà altérée pour une raison pathologique, comme la maladie d'Alzheimer par exemple.

### **Variabilité inter-espèces**

Au-delà de ces aspects physiopathologiques et cliniques de la P-gp, les traceurs TEP constituent de nouveaux outils permettant d'approfondir les connaissances plus fondamentales sur le fonctionnement de ce transporteur. Plusieurs études réalisées avec le [<sup>11</sup>C]vérapamil associé au tariquidar dans différentes espèces ont mis en évidence que les répercussions fonctionnelles de l'inhibition de la P-gp sur la distribution du radiotraceur sont très différentes d'une espèce à l'autre. Ainsi, la concentration inhibitrice 50 % (IC50) du tariquidar est nettement plus faible chez le rat que chez l'Homme [38,60,61] (Fig. 2). Ceci confirme la variabilité de fonctionnement de la P-gp qui peut exister entre les différentes espèces et illustre la complexité dans la translation inter-espèce des modèles. Le [<sup>18</sup>F]MPPF, un antagoniste des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> à la sérotonine, avait d'ailleurs été développé comme traceur de la P-gp suite à des résultats encourageants chez le rongeur [62,63]. Lors de la translation aux primates non humains, le [<sup>18</sup>F]MPPF s'est avéré ne pas

être substrat de la P-gp humaine [64]. Ce résultat souligne que les rongeurs ne sont pas toujours de bons modèles pour l'étude de la P-gp cérébrale et confirme l'intérêt d'outils permettant l'étude non-invasive de ce transporteur chez l'Homme.

### **Physiologie du transporteur**

Plus récemment, une première étude clinique réalisée avec le [<sup>11</sup>C]métoclopramide a permis d'affiner les connaissances du rôle du transporteur au niveau de la BHE [37,65]. En effet, il a été montré pour la première fois que la P-gp ne participe pas uniquement à la propriété de « barrière » de la BHE en empêchant l'entrée des composés dans le cerveau, puisqu'elle agit également comme un système de détoxification, en augmentant l'efflux des médicaments substrats ayant franchi le BHE et limitant ainsi l'exposition cérébrale à ces composés (Fig. 3).

Le [<sup>11</sup>C]métoclopramide est un substrat modéré de la P-gp, et il présente un passage cérébral significatif lorsque la P-gp est fonctionnelle. Cette propriété pourrait donc offrir une alternative au protocole d'inhibition partielle utilisé dans les études cliniques avec le [<sup>11</sup>C]vérapamil [44,53], qui est délicat à mettre en œuvre. Aussi, les propriétés neuropharmacocinétiques du [<sup>11</sup>C]métoclopramide semblent plus proches de celles de médicaments à visée cérébrale qui sont de faibles substrats de la P-gp. Le [<sup>11</sup>C]métoclopramide pourrait donc constituer un outil d'étude de l'implication de la P-gp au niveau de la BHE dans la variabilité de réponse pharmacologique, qui est particulièrement intéressant en neuropsychopharmacologie [65].

Les radiopharmaceutiques substrats de la P-gp sont des outils innovants qui permettent l'étude *in vivo* de la P-gp au niveau de la BHE chez l'Homme. Pouvoir visualiser et quantifier la fonction de la P-gp au niveau cérébral ouvre de nouvelles perspectives pour l'étude fonctionnelle de ce transporteur mais aussi pour la compréhension des mécanismes qui régulent la distribution cérébrale des médicaments. Chacun des radiotraceurs présentés a été validé comme sonde moléculaire de la P-gp dans des situations d'inhibition de ce transporteur. Le [<sup>11</sup>C]métoclopramide présente un passage basal conséquent, ce qui offre la perspective de détecter des variations physiologiques ou pathologiques dans lesquelles on suspecte une induction fonctionnelle de la P-gp, qui pourrait contribuer au phénomène de pharmacorésistance.



## Conclusion

Les perspectives qu'offrent ces nouvelles méthodes d'imagerie pour l'étude des transporteurs in vivo sont multiples. Les avancées récentes faites dans le développement de ces sondes ouvrent de nouvelles perspectives pour l'étude du rôle des transporteurs au niveau des interfaces tissulaires. Les travaux pionniers réalisés pour l'imagerie fonctionnelle de la P-gp au niveau de la BHE permettent désormais d'envisager l'exploration d'autres interfaces tissulaires moins connues où des phénomènes de transport actif ont été décrits, comme la barrière rétinienne ou la barrière cérébro-spinale [66,67]. De nouvelles sondes ont également été mises au point pour l'étude d'autres transporteurs d'efflux et d'influx dont certains sont largement exprimés au niveau de diverses interfaces biologiques comme les OATP au pôle sinusoidal des hépatocytes [68]. L'essor de ces nouveaux outils et les progrès réalisés pour l'utilisation de l'imagerie en pharmacocinétique laissent présager un intérêt grandissant de ces méthodes dans le cadre de la recherche fondamentale et du développement des médicaments.

## Remerciements

Nicolas Tournier remercie l'Agence Nationale de la Recherche pour son financement (IsotoPK, ANR-16-CE17-0011-001, EPIFLUX ANR 19-CE17).

## Déclaration de liens d'intérêts.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêt.

## Références

- [1] Giacomini KM, Huang S-M, Tweedie DJ, Benet LZ, Brouwer KLR, Chu X, et al. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9:215–36.
- [2] Kannan P, John C, Zoghbi SS, Halldin C, Gottesman MM, Innis RB, et al. Imaging the function of P-glycoprotein with radiotracers: pharmacokinetics and in vivo applications. *Clin Pharmacol Ther* 2009;86:368–77.

- [3] Giacomini K, Galetin A, Huang S. The international transporter consortium: summarizing advances in the role of transporters in drug development. *Clin Pharmacol Ther* 2018;104:766–71.
- [4] Zamek-Gliszczyński M, Taub M, Chothe P, Chu X, Giacomini KM, Kim R, et al. Transporters in drug development: 2018 ITC recommendations for transporters of emerging clinical importance. *Clin Pharmacol Ther* 2018;104:890–9.
- [5] Food and Drug Administration. In vitro metabolism- and transporter- mediated drug-drug interaction studies guidance for industry. *Interact Stud* 2017;47. <http://www.fda.gov/media/108130/>. [Consulté le 20 janvier 2020 (47 pp.)].
- [6] European Medicines Agency. Guideline on the investigation of drug interactions 2012. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-drug-interactions_en.pdf). [Consulté le 20 janvier 2020 (59 pp.)].
- [7] Finch A, Pillans P. P-glycoprotein and its role in drug-drug interactions *Aust Prescr* 2014;37:137-9. DOI: 10.18773/austprescr.2014.050.
- [8] Zhou SF. Structure, function and regulation of P-glycoprotein and its clinical relevance in drug disposition. *Xenobiotica* 2008;38:802–32.
- [9] Kwan P, Schachter SC, Brodie MJ. Drug-resistant epilepsy. *N Engl J Med* 2011;365:919–26.
- [10] Liu JYW, Thom M, Catarino CB, Martinian L, Figarella-Branger D, Bartolomei F, et al. Neuropathology of the blood–brain barrier and pharmaco-resistance in human epilepsy. *Brain* 2012;135:3115–33.
- [11] Roulet A, Puel O, Gesta S, Lepage J, Drag M, Soll M, et al. MDR1-deficient genotype in Collie dogs hypersensitive to the P-glycoprotein substrate ivermectin. *Eur J Pharmacol* 2003;460:85–91.
- [12] Balayssac D, Authier N, Coudoré F. Interactions médicamenteuses liées à une inhibition de la P-glycoprotéine. *La Lettre du Pharmacologue* 2004;18:76-80. <https://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/9965.pdf>. [Consulté le 20 janvier 2020 (5 pp.)].
- [13] van Leeuwen R, van Gelder T, Mathijssen RHJ, Jansman F. Drug–drug interactions with tyrosine-kinase inhibitors: a clinical perspective. *Lancet Oncol* 2014;15:e315–26.
- [14] Löscher W, Potschka H. Role of drug efflux transporters in the brain for drug disposition and treatment of brain diseases. *Prog Neurobiol* 2005;76:22–76.
- [15] Linnet K, Ejlsing T. A review on the impact of P-glycoprotein on the penetration of drugs into the brain. Focus on psychotropic drugs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2008;18:157–69.

- [16] Sadeque A, Wandel C, He H, Shah S, Wood A. Increased drug delivery to the brain by P-glycoprotein inhibition. *Clin Pharmacol Ther* 2000;68:231–7.
- [17] Ohtsuki S, Ikeda C, Uchida Y, Sakamoto Y, Miller F, Glacial F, et al. Quantitative targeted absolute proteomic analysis of transporters, receptors and junction proteins for validation of human cerebral microvascular endothelial cell line hCMEC/D3 as a human blood–brain barrier model. *Mol Pharm* 2013;10:289–96.
- [18] Jacob A, Declèves X, Scherrmann J. Apport de la protéomique quantitative dans la caractérisation de transporteurs et enzymes modulant le passage des médicaments au travers de la barrière hémato-encéphalique. *Biol Aujourd'hui* 2012;206:177–83.
- [19] de Lange E. The mastermind approach to CNS drug therapy: translational prediction of human brain distribution, target site kinetics, and therapeutic effects. *Fluids Barriers CNS* 2013;10:12.
- [20] Zimmer L. Contribution of clinical neuroimaging to the understanding of the pharmacology of methylphenidate. *Trends Pharmacol Sci* 2017;38:608–20.
- [21] Herholz K. Cerebral glucose metabolism in preclinical and prodromal Alzheimer's disease. *Expert Rev Neurother* 2010;10:1667–73.
- [22] Vodovar D, Duchêne A, Wimberley C, Leroy C, Pottier G, Dauvilliers Y, et al. Cortico-amygdala-striatal activation by modafinil/flecainide combination. *Int J Neuropsychopharmacol* 2018;21:687–96.
- [23] Bouilleret V, Valenti M, Hirsch E, Semah F, Namer I. Correlation between PET and SISCOM in temporal lobe epilepsy. *J Nucl Med* 2002;43:991–8.
- [24] Zimmer L, Luxen A. PET radiotracers for molecular imaging in the brain: past, present and future. *NeuroImage* 2012;61:363–70.
- [25] Abbott NJ, Patabendige AAK, Dolman DEM, Yusof SR, Begley DJ. Structure and function of the blood–brain barrier. *Neurobiol Dis* 2010;37:13–25.
- [26] Tournier N, Stieger B, Langer O. Imaging techniques to study drug transporter function in vivo. *Pharmacol Ther* 2018;189:104–22.
- [27] Elsinga PH, Hendrikse NH, Bart J, Vaalburg W, van Waarde A. PET studies on P-glycoprotein function in the blood-brain barrier: how it affects uptake and binding of drugs within the CNS. *Curr Pharm Des* 2004;10:1493–503.
- [28] Müllauer J, Kuntner C, Bauer M, Bankstahl JP, Müller M, Voskuyl RA, et al. Pharmacokinetic modeling of P-glycoprotein function at the rat and human blood-brain barriers studied with (R)-[11C] verapamil positron emission tomography. *EJNMMI Res* 2012;2:58.

- [29] Muzi M, Mankoff DA, Link JM, Shoner S, Collier AC, Sasongko L, et al. Imaging of cyclosporine inhibition of P-Glycoprotein activity using <sup>11</sup>C-verapamil in the brain: studies of healthy humans. *J Nucl Med* 2009;50:1267–75.
- [30] Tracy TS, Korzekwa KR, Gonzalez FJ, Wainer IW. Cytochrome P450 isoforms involved in metabolism of the enantiomers of verapamil and norverapamil. *Br J Clin Pharmacol* 1999;47:545–52.
- [31] Luurtsema G, Molthoff CFM, Schuit RC, Windhorst AD, Lammertsma AA, Franssen EJJ. Evaluation of (R)-[<sup>11</sup>C]verapamil as PET tracer of P-glycoprotein function in the blood–brain barrier: kinetics and metabolism in the rat. *Nucl Med Biol* 2005;32:87–93.
- [32] Zoghbi SS, Liow JS, Yasuno F, Hong J, Tuan E, Lazarova N, et al. <sup>11</sup>C-Loperamide and its N-desmethyl radiometabolite are avid substrates for brain permeability-glycoprotein efflux. *J Nucl Med* 2008;49:649–56.
- [33] Seneca N, Zoghbi S, Liow J, Kreisl W, Herscovitch P, Jenko K, et al. Human brain imaging and radiation dosimetry of <sup>11</sup>C-N-desmethyl-loperamide, a PET radiotracer to measure the function of P-glycoprotein. *J Nucl Med Off Publ Soc Nucl Med* 2009;50:807–13.
- [34] Caillé F, Goutal S, Marie S, Auvity S, Cisternino S, Kuhnast B, et al. Positron emission tomography imaging reveals an importance of saturable liver uptake transport for the pharmacokinetics of metoclopramide. *Contrast Media Mol Imaging* 2018;2018. <https://doi.org/10.1155/2018/7310146>.
- [35] Pottier G, Marie S, Goutal S, Auvity S, Peyronneau M, Stute S, et al. Imaging the impact of the P-Glycoprotein (ABCB1) function on the brain kinetics of metoclopramide. *J Nucl Med* 2016;57:309–14.
- [36] Auvity S, Caillé F, Marie S, Wimberley C, Bauer M, Langer O, et al. P-glycoprotein (ABCB1) inhibits the influx and increases the efflux of <sup>11</sup>C-metoclopramide across the blood-brain barrier: a PET study on non-human primates. *J Nucl Med* 2018 Oct;59(10):1609-15.
- [37] Tournier N, Bauer M, Pichler V, Nics L, Klebermass E, Bammingner K, et al. Impact of P-glycoprotein function on the brain kinetics of the weak substrate <sup>11</sup>C-metoclopramide assessed with PET imaging in humans. *J Nucl Med* 2019 Jul;60(7):985-91.
- [38] Bauer M, Karch R, Zeitlinger M, Philippe C, Römermann K, Stanek J, et al. Approaching complete inhibition of P-glycoprotein at the human blood–brain barrier: an (R)-[<sup>11</sup>C]verapamil PET study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:743–6.
- [39] Kreisl W, Boellaard R, Morse C, Woock A, Zoghbi S, Shetty H, et al. Increased permeability-glycoprotein inhibition at the human blood-brain barrier can be safely achieved by performing PET during peak plasma concentrations of tariquidar. *J Nucl Med* 2015;56:82–7.

- [40] Sasongko L, Link JM, Muzi M, Mankoff DA, Yang X, Collier AC, et al. Imaging P-glycoprotein transport activity at the human blood-brain barrier with positron emission tomography. *Clin Pharmacol Ther* 2005;77:503–14.
- [41] Kalvass JC, Polli JW, Bourdet DL, Feng B, Huang SM, 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;94:80–94.
- [42] van Assema D, Lubberink M, Boellaard R, Schuit R, Windhorst A, Scheltens P, et al. P-glycoprotein function at the blood–brain barrier: effects of age and gender. *Mol Imaging Biol* 2012;14:771–6.
- [43] Bauer M, Karch R, Neumann F, Abraham A, Wagner CC, Kletter K, et al. Age dependency of cerebral P-gp function measured with (R)-[11C]verapamil and PET. *Eur J Clin Pharmacol* 2009;65:941–6.
- [44] Bauer M, Wulkersdorfer B, Karch R, Philippe C, Jäger W, Stanek J, et al. Effect of P-glycoprotein inhibition at the blood–brain barrier on brain distribution of (R)-[11C]verapamil in elderly vs. young subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2017;83:1991–9.
- [45] Toornvliet R, van Berckel B, Luurtsema G, Lubberink M, Geldof AA, Bosch T, et al. Effect of age on functional P-glycoprotein in the blood-brain barrier measured by use of (R)-[11C]verapamil and positron emission tomography. *Clin Pharmacol Ther* 2006;79:540–8.
- [46] Wolf A, Bauer B, Hartz A. ABC transporters and the Alzheimer’s disease enigma. *Front Psychiatry* 2012 Jun 4;3:54.
- [47] van Assema D, Lubberink M, Bauer M, van der Flier W, Schuit R, Windhorst A, et al. Blood–brain barrier P-glycoprotein function in Alzheimer’s disease. *Brain* 2012;135:181–9.
- [48] van Assema D, Lubberink M, Rizzu P, van Swieten J, Schuit R, Eriksson J, et al. Blood – brain barrier P-glycoprotein function in healthy subjects and Alzheimer’s disease patients: effect of polymorphisms in the ABCB1 gene. *EJNMMI Res* 2012;2:57.
- [49] Deo A, Borson S, Link J, Domino K, Eary J, Ke B, et al. Activity of P-glycoprotein, a  $\beta$ -amyloid transporter at the blood-brain barrier, is compromised in patients with mild Alzheimer’s disease. *J Nucl Med* 2014;55:1106–11.
- [50] Löscher W, Luna-Tortós C, Römermann K, Fedrowitz M. Do ATP-binding cassette transporters cause pharmacoresistance in epilepsy? Problems and approaches in determining which antiepileptic drugs are affected. *Curr Pharm Des* 2011;17:2808–28.
- [51] Tang F, Hartz A, Bauer B. Drug-resistant epilepsy: multiple hypotheses, few answers. *Front Neurol* 2017 Jul 6;8:301.

- [52] Langer O, Bauer M, Hammers A, Karch R, Patarraia E, Koeppe MJ, et al. Pharmacoresistance in epilepsy: a pilot PET study with the P-glycoprotein substrate R-[11C]verapamil. *Epilepsia* 2007 Sep;48(9):1774-84. doi: 10.1111/j.1528-1167.2007.01116.x.
- [53] Feldmann M, Asselin MC, Liu J, Wang S, McMahon A, Anton-Rodriguez J, et al. P-glycoprotein expression and function in patients with temporal lobe epilepsy: a case-control study. *Lancet Neurol* 2013;12:777–85.
- [54] Shin J, Chu K, Shin S, Jung K, Lee S, Lee Y, et al. Clinical applications of simultaneous PET/MR imaging using (R)-[11C]-verapamil with cyclosporin a: preliminary results on a surrogate marker of drug-resistant epilepsy. *Am J Neuroradiol* 2016;37:600–6.
- [55] Kortekaas R, Leenders K, van J, Vaalburg W, Bart J, Willemsen A, et al. Blood–brain barrier dysfunction in parkinsonian midbrain in vivo. *Ann Neurol* 2005;57:176–9.
- [56] de Klerk O, Willemsen A, Bosker F, Bartels A, Hendrikse N, den Boer J, et al. Regional increase in P-glycoprotein function in the blood-brain barrier of patients with chronic schizophrenia: a PET study with [11C]verapamil as a probe for P-glycoprotein function. *Psychiatry Res* 2010;183:151–6.
- [57] de Klerk O, Willemsen A, Roosink M, Bartels A, Hendrikse N, Bosker F, et al. Locally increased P-glycoprotein function in major depression: a PET study with [11C]verapamil as a probe for P-glycoprotein function in the blood–brain barrier. *Int J Neuropsychopharmacol* 2009;12:895–904.
- [58] Brunner M, Aoki O, Sunder-Plassmann R, Dobrozemsky G, Müller U, Wadsak W, et al. Influence of functional haplotypes in the drug transporter gene ABCB1 on central nervous system drug distribution in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2005;78:182–90. <https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.04.011>.
- [59] Takano A, Kusuhara H, Suhara T, Ieiri I, Morimoto T, Lee Y, et al. Evaluation of in vivo P-glycoprotein function at the blood–brain barrier among MDR1 gene polymorphisms by using 11C-verapamil. *J Nucl Med* 2006;47:1427–33.
- [60] Bauer M, Zeitlinger M, Karch R, Matzneller P, Stanek J, Jäger W, et al. P-glycoprotein mediated interaction between (R)-[11C]verapamil and tariquidar at the human blood-brain barrier studied with positron emission tomography, a comparison with rat data. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91:227–33.
- [61] Kuntner C, Bankstahl JP, Bankstahl M, Stanek J, Wanek T, Stundner G, et al. Dose-response assessment of tariquidar and elacridar and regional quantification of P-glycoprotein inhibition at the rat blood-brain barrier using (R)-[11C]verapamil PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2010;37:942–53.

- [62] la Fougère C, Böning G, Bartmann H, Wängler B, Nowak S, Just T, et al. Uptake and binding of the serotonin 5-HT<sub>1A</sub> antagonist [18F]-MPPF in brain of rats: Effects of the novel P-glycoprotein inhibitor tariquidar. *Neuroimage* 2010;49:1406–15.
- [63] Passchier J, van Waarde A, Doze P, Elsinga P, Vaalburg W. Influence of P-glycoprotein on brain uptake of [18F]MPPF in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;407(3):273–80.
- [64] Tournier N, Cisternino S, Peyronneau M, Goutal S, Dolle F, Scherrmann J, et al. Discrepancies in the P-glycoprotein-mediated transport of (18)F-MPPF: a pharmacokinetic study in mice and non-human primates. *Pharm Res* 2012;29:2468–76.
- [65] Bauer M, Tournier N, Langer O. Imaging P-glycoprotein function at the blood–brain barrier as a determinant of the variability in response to central nervous system drugs. *Clin Pharmacol Ther* 2019;105:1061–4.
- [66] Bauer M, Karch R, Tournier N, Cisternino S, Wadsak W, Hacker M, et al. Assessment of P-glycoprotein transport activity at the human blood-retinal barrier with (R)-11C-verapamil PET. *J Nucl Med*. 2017 Apr;58(4):678-81.
- [67] Wijnholds J, de Lange E, Scheffer G, van den Berg D, Mol CAAM, van der Valk M, et al. Multidrug resistance protein 1 protects the choroid plexus epithelium and contributes to the blood-cerebrospinal fluid barrier. *J Clin Invest* 2000;105:279–85.
- [68] Marie S, Cisternino S, Buvat I, Declèves X, Tournier N. Imaging probes and modalities for the study of solute carrier O (SLCO)-transport function in vivo. *J Pharm Sci* 2017;106:2335–44. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2017.04.031>.

## Figure 1.

**Radiotraceurs utilisés pour l'imagerie de la P-gp et exemples d'images obtenues chez des volontaires sains.** Chacun des radiotraceurs a été administré en condition basale (baseline) puis après injection d'un inhibiteur de la P-gp : ciclosporine (CsA) ou tariquidar (TQD). Le SUV (standardized uptake value) est un paramètre qui évalue la quantité de radiotraceur distribuée normalisée par la dose injectée et le poids du sujet. Pour chacun des radiotraceurs, le SUV est augmenté dans le cerveau des volontaires après inhibition de la P-gp.

Images issues de :

Muzi M, Mankoff DA, Link JM, Shoner S, Collier AC, Sasongko L, et al. Imaging of cyclosporine inhibition of P-Glycoprotein activity using  $^{11}\text{C}$ -verapamil in the brain: studies of healthy humans. *J Nucl Med* 2009;50:1267–75.[29]. © SNMMI. Avec l'aimable autorisation de © SNMMI. Avec l'aimable autorisation de SNMMI (Mark Sumimoto).

Kreisl W, Boellaard R, Morse C, Woock A, Zoghbi S, Shetty H, et al. Increased permeability-glycoprotein inhibition at the human blood-brain barrier can be safely achieved by performing PET during peak plasma concentrations of tariquidar. *J Nucl Med* 2015;56:82–7. [39]. © SNMMI. Avec l'aimable autorisation de SNMMI (Mark Sumimoto).

Tournier N, Bauer M, Pichler V, Nics L, Klebermass E, Bamming K, et al. Impact of P-glycoprotein function on the brain kinetics of the weak substrate  $^{11}\text{C}$ -metoclopramide assessed with PET imaging in humans. *J Nucl Med* 2019 Jul;60(7):985-91. [37]. © SNMMI. Avec l'aimable autorisation de SNMMI (Mark Sumimoto).

## Figure 2.

**Images TEP de cerveaux de rats (a) et d'Hommes (b) ayant reçu du  $^{11}\text{C}$ vérapamil avant et après administration d'une dose croissante de tariquidar et courbes de corrélation entre le volume de distribution de  $^{11}\text{C}$ vérapamil ( $V_T$ ) et la concentration plasmatique de tariquidar, évaluant la réponse en fonction de la concentration d'inhibiteur chez le rat (c) et chez l'Homme (d).** Les images montrent une augmentation de la concentration radioactive dans le cerveau du rat et de l'Homme après administration du tariquidar, inhibiteur de la P-gp. Le  $V_T$  correspond au rapport de distribution cerveau/sang du  $^{11}\text{C}$ vérapamil à l'équilibre. L'augmentation du  $V_T$  est corrélée à l'augmentation des concentrations plasmatiques de tariquidar.



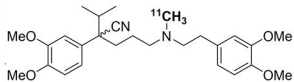
Image issue de : Tournier N, Stieger B, Langer O. Imaging techniques to study drug transporter function in vivo. *Pharmacol Ther* 2018;189:104–22. [26]. Avec l'aimable autorisation de © Elsevier (N04692070988541)

**Figure 3.**

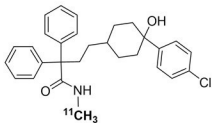
**Images paramétriques recalées sur des images IRM du cerveau d'un volontaire sain ayant reçu du [<sup>11</sup>C]métopropramide et valeurs individuelles des paramètres de tous les volontaires avant et après inhibition par ciclosporine : influx  $K_1$  (A), efflux  $k_2$  (B) et volume de distribution  $V_T$  (C).** Une image paramétrique est une image dans laquelle chacun des pixels représente le paramètre mesuré à l'endroit de ce pixel ( $K_1$ ,  $k_2$  ou  $V_T$ ). L'image A représente la valeur de la constante d'influx  $K_1$  mesurée à chacun des pixels, l'image B représente de la même manière la constante d'efflux  $k_2$  et l'image C le volume de distribution  $V_T$  évaluant le rapport de distribution cerveau/sang.

Image issue de : Tournier N, Bauer M, Pichler V, Nics L, Klebermass E, Bammingner K, et al. Impact of P-glycoprotein function on the brain kinetics of the weak substrate <sup>11</sup>C-metopropamide assessed with PET imaging in humans. *J Nucl Med* 2019 Jul;60(7):985-91. [37]. © SNMMI. Avec l'aimable autorisation de SNMMI (Mark Sumimoto).

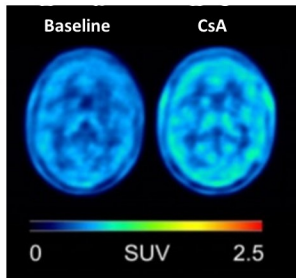
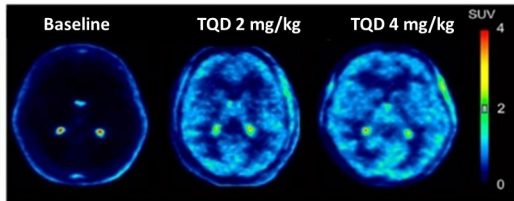
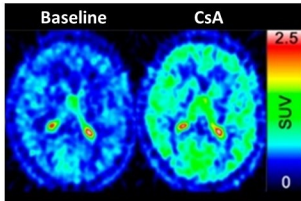
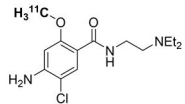
[<sup>11</sup>C]Vérapamil



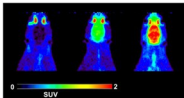
[<sup>11</sup>C]-N-desméthyl-lopéramide



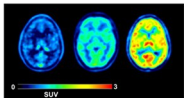
[<sup>11</sup>C]Métoclopramide



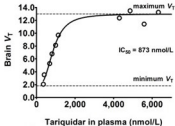
a



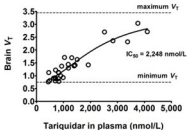
b

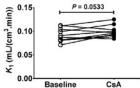
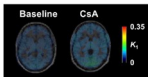
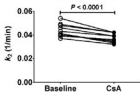
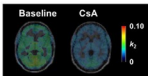


c



d



**A****B****C**