



HAL
open science

La glycoprotéine P, une source d'interactions médicamenteuses

Fanny Roussin, Nicolas Picard

► **To cite this version:**

Fanny Roussin, Nicolas Picard. La glycoprotéine P, une source d'interactions médicamenteuses. *Actualités Pharmaceutiques*, 2020, 59, pp.48 - 52. <10.1016/j.actpha.2020.10.025>. <hal-03493939>

HAL Id: hal-03493939

<https://hal.science/hal-03493939v1>

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 CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Dochead pratique

Sous-dochead thérapeutique

La glycoprotéine P, une source d'interactions médicamenteuses

Fanny Roussin^a

Interne en pharmacie hospitalière, 3^e cycle des études pharmaceutiques

Nicolas Picard^{a,*,b}

Professeur des universités, praticien hospitalier

^a Centre hospitalier universitaire de Limoges, 2 avenue Martin-Luther-King, 87042 Limoges cedex, France

^b Département de pharmacologie, faculté de pharmacie, Université de Limoges, 2 rue du Docteur-Marcland, 87025 Limoges cedex, France

** Auteur correspondant.*

Adresse e-mail : nicolas.picard@unilim.fr (N. Picard).

Résumé

Le devenir des médicaments dans l'organisme fait intervenir divers processus dont la diffusion passive et le transport membranaire. Des protéines de transport participent à l'influx ou à l'efflux cellulaire des molécules. La glycoprotéine P fait partie des pompes d'efflux ayant été les plus étudiées.

© 2020

Mots clés – cytochrome 3A4 ; glycoprotéine P ; interaction médicamenteuse ; médicament ; transport membranaire

Summary

Drug transport through biological barriers involves various processes including passive diffusion and membrane transport. Transport proteins can be divided into influx or efflux transporters. The P-glycoprotein is one of the most studied efflux pump.

© 2020

Keywords à venir en ordre alpha

Après son administration, le devenir d'un médicament dans l'organisme est habituellement décrit comme une succession d'étapes pharmacocinétiques : absorption, distribution, métabolisme et élimination. Chacune de ces étapes implique que le principe actif traverse des interfaces cellulaires, aussi bien pour rejoindre le compartiment sanguin à partir de son site d'administration (tractus gastro-intestinal, peau, poumons, etc.) que pour passer du sang vers les tissus cibles ou les organes participant à son élimination (foie et reins en particulier).

Qu'elles soient constituées de cellules épithéliales (entérocytes, cellules tubulaires rénales, etc.) ou endothéliales, comme au niveau cérébral, ces barrières sont caractérisées par des jonctions cellulaires serrées, particulièrement étanches, qui s'opposent au passage des principes actifs entre les cellules (passage "paracellulaire"). Les molécules doivent par conséquent franchir des membranes plasmiques par des processus qualifiés de transcellulaires.

T1 Les mécanismes de passage transmembranaire des médicaments

Le franchissement transmembranaire peut se réaliser par diffusion passive ou faire intervenir des protéines enchâssées dans les membranes cellulaires, qualifiées de transporteurs membranaires. Ces transporteurs peuvent soit véhiculer un médicament à l'intérieur de la cellule (transport d'influx ou de capture), soit le refouler à l'extérieur de celle-ci (transport d'efflux). Leur activité est saturable, sélective, donc associée à un risque d'interactions médicamenteuses.

TEG1 La diffusion passive est un processus aspécifique, qui ne consomme pas d'énergie cellulaire. Il est conditionné par des éléments physico-chimiques, comme le gradient créé par la différence de concentration de la molécule de part et d'autre de la membrane, son coefficient de partage (qui reflète son degré d'hydrophilie ou de lipophilie) et son état d'ionisation (pour les principes actifs ionisables).

TEG1 Le transport membranaire englobe quant à lui trois processus distincts : la diffusion facilitée, le transport actif secondaire et le transport actif primaire.

Les deux premiers font intervenir des transporteurs de la superfamille des *Solute Carriers* (SLC). Les transporteurs SLC forment un canal au travers de la membrane plasmique permettant de lever la plupart des contraintes physico-chimiques s'opposant au franchissement membranaire (*figure 1*). Le transport se fait sans apport extérieur d'énergie. Celle-ci provient de la molécule transportée (énergie dégagée en diffusant vers le milieu d'arrivée) ou d'un gradient chimique ou électrochimique préexistant, et entretenu par un transporteur actif dans le cas du transport actif secondaire.

Le transport actif primaire repose sur l'hydrolyse d'adénosine triphosphate (ATP) comme source d'énergie : il peut donc intervenir contre un gradient de concentration cellulaire (*figure 1*). Les transporteurs actifs sont rattachés à la superfamille des *ATP-binding Cassette* (ABC), qui comporte plusieurs sous-familles dont les ABCC, ou *Multidrug resistance-associated protein*, et les ABCB, ou *Multidrug Resistance* (MDR), dont la glycoprotéine P (P-gp) fait partie.

T1 La P-gp, un transporteur d'efflux de la superfamille ABC

TEG1 La P-gp est une pompe d'efflux présente dans les membranes plasmiques de nombreuses cellules (*encadré 1, figure 2*). Elle s'oppose au franchissement de la membrane ou expulse hors de la cellule toutes sortes de molécules, dont de nombreux principes actifs médicamenteux.

TEG1 Identifiée en 1976 [1], la P-gp a été l'un des premiers transporteurs à être impliqué dans des phénomènes de résistance médicamenteuse de cellules cancéreuses dans des modèles *in vitro*. Sa surexpression confère aux cellules de phénotype MDR un mécanisme général de résistance aux agents anticancéreux (taxanes, vinca-alcaloïdes, anthracyclines) en s'opposant à leur pénétration dans les cellules tumorales [2].

TEG1 Codée par le gène ABCB1 (initialement appelé *MDR1*), la P-gp est actuellement considérée comme un acteur important dans la pharmacorésistance des médicaments.

T1 Les nombreuses localisations de la P-gp

La P-gp est exprimée de façon ubiquitaire dans tout l'organisme, mais plus particulièrement dans les hépatocytes, les entérocytes, les cellules tubulaires rénales et au sein des barrières hémato-encéphalique (BHE), hémato-testiculaire et hémato-placentaire (*encadré 2*).

TEG1 Au niveau hépatique : présente au pôle canaliculaire des hépatocytes, elle participe à l'excrétion des xénobiotiques dans la bile.

TEG1 Au niveau intestinal : exprimée à la surface des entérocytes (en particulier à l'apex des villosités intestinales), elle s'oppose à l'absorption des médicaments administrés *per os*.

TEG1 Au niveau rénal : elle fait partie des transporteurs tubulaires qui régissent les échanges sang-urine selon des phénomènes d'excrétion ou de réabsorption. À la surface des cellules endothéliales proximales des tubules rénaux, elle contribue à l'excrétion urinaire de certains médicaments.

TEG1 Au niveau des barrières comme la BHE : présente au niveau des cellules endothéliales des capillaires cérébraux formant la BHE, elle possède un rôle majeur dans le maintien de son intégrité en limitant la distribution cérébrale de certains principes actifs.

T1 Les divers substrats de la P-gp

La P-gp prend en charge des médicaments de diverses classes thérapeutiques :

- agonistes des récepteurs sérotoninergiques 5-Hydroxytryptamine receptor 4 (5-HT₄) utilisés dans la constipation : prucalopride ;
- alphabloquants : silodosine ;

- analogues de la somatostatine : pasiréotide ;
- antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II : losartan ;
- antagonistes des récepteurs histaminergiques H2 : ranitidine ;
- antiagrégants plaquettaires : prasugrel, ticagrélor, clopidogrel ;
- antiarythmiques : digoxine, dronédarone ;
- antibiotiques : fidaxomicine, érythromycine ;
- anticholinestérasiques : donépézil ;
- anticoagulants : rivaroxaban, apixaban, édoxaban, dabigatran ;
- antidépresseurs : amitriptyline, nortriptyline, imipramine, trimipramine, citalopram, venlafaxine ;
- antiémétiques : métoclopramide ;
- antiépileptiques : felbamate, phénobarbital, phénytoïne ;
- antifongiques : itraconazole, posaconazole ;
- antigoutteux : colchicine ;
- antihistaminiques H1 : fexofénadine, bilastine, loratadine ;
- antipaludéens : quinine, quinidine ;
- antirétroviraux : ritonavir, ténofovir, atazanavir, darunavir, dolutégravir, tipranavir (avec ritonavir), fosamprénavir, indinavir, maraviroc ;
- antitumoraux inhibiteurs de tyrosine kinase : pazopanib, erlotinib, afatinib, lapatinib, nilotinib, crizotinib, céritinib, bosutinib, idélalisib, lenvatinib, géfitinib, imatinib, dasatinib ;
- antiviraux : sofosbuvir, daclatasvir, lédipasvir, siméprévir, télaprévir, paritaprévir ;
- autres antitumoraux : trabectédine, vémurafénib, éribuline, lénalidomide, pomalidomide, vismodégib, olaparib, panobinostat, tramétinib, cobimétinib, tamoxifène ;
- bêta-2 stimulants : indacatérol, vilantérol ;
- bêtabloquants : bisoprolol, carvedilol, céliprolol ;
- cytotoxiques anthracyclines : daunorubicine, doxorubicine ;
- cytotoxiques vinca-alcaloïdes : vinblastine, vincristine ;
- glucocorticoïdes : cortisol, dexaméthasone, méthylprednisolone, prednisolone ;

- hypoglycémiants : sitagliptine, saxagliptine, linagliptine, empagliflozine, répaglinide, glibenclamide ;
- hypolipémiants : atorvastatine, fluvastatine ;
- immunosuppresseurs : ciclosporine, tacrolimus, sirolimus, évérolimus ;
- inhibiteur de la pompe à protons : lansoprazole ;
- inhibiteurs calciques : félodipine, diltiazem, vérapamil ;
- inhibiteurs de la topoisomérase II dérivés de la podophyllotoxine : étoposide ;
- neuroleptiques : aripiprazole, clozapine, olanzapine, palipéridone, rispéridone ;
- opioïdes : alfentanil, fentanyl, méthadone, lopéramide ;
- taxanes : paclitaxel, docétaxel ;
- triptans : zolmitriptan ;
- vasodilatateurs utilisés dans l'hypertension artérielle pulmonaire : bosentan, riociguat.

T1 La coopération avec le cytochrome P450 3A4

TEG1 La P-gp et le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) ont de très nombreux substrats en communs. Ils sont souvent coexprimés, ce qui favorise leur travail synergique, notamment au niveau intestinal et hépatique.

TEG1 L'intestin constitue la première barrière limitant la biodisponibilité des médicaments administrés par voie orale. Le CYP3A4 est l'enzyme la plus exprimée à ce niveau [3]. Sa colocalisation avec la P-gp, associée à un large recouvrement de leurs substrats, a amené certains auteurs à émettre l'hypothèse que ces deux protéines fonctionnaient en tandem, en jouant un rôle de barrière contre l'absorption de nombreux xénobiotiques.

TEG1 Pour être métabolisée, la molécule se présentant au niveau de la paroi intestinale doit d'abord franchir la membrane apicale de l'entérocyte. La P-gp s'oppose à ce franchissement, ce qui a pour conséquence de réguler l'accès des substrats au CYP3A4 et d'éviter sa saturation (la P-gp maintient des concentrations intracellulaires en adéquation avec les capacités métaboliques de l'enzyme). Par ailleurs, ce phénomène de refoulement maximise la probabilité que le médicament soit métabolisé (les molécules non métabolisées une première fois sont à nouveau présentées à l'enzyme ultérieurement). Enfin, une partie du principe actif et éventuellement les métabolites formés seront éliminés dans la lumière intestinale.

TEG1 Dans les hépatocytes¹, le CYP3A4 est exprimé en quantités plus importantes qu'au niveau intestinal. La P-gp draine une partie des métabolites formés ou les principes actifs non métabolisés dans la bile. À ce niveau, ces deux acteurs ont également un rôle complémentaire dans l'élimination des médicaments.

T1 Les interactions médicamenteuses impliquant la P-gp

La localisation ubiquitaire de la P-gp lui confère un rôle majeur dans les étapes pharmacocinétiques des médicaments, car elle peut limiter leur absorption intestinale, diminuer leur distribution vers des organes cibles ou faciliter leur élimination. Le fait qu'elle partage des substrats avec les enzymes du métabolisme, souvent sensibles aux mêmes inhibiteurs et inducteurs, rend difficile à prédire l'effet d'une interaction la concernant spécifiquement. Ainsi, les conséquences associées à l'impact de l'induction ou de l'inhibition de la P-gp dans les interactions sont peu documentées et souvent théoriques.

T2 Inhibition du transport membranaire

TEG1 Les interactions attribuées à l'inhibition de transporteurs membranaires sont les plus nombreuses. Elles sont fréquemment dues à une compétition vis-à-vis du site de fixation du substrat.

TEG1 Par exemple, une interaction entre la digoxine (substrat de la P-gp, non métabolisé par les CYP450) et la quinidine (inhibiteur de la P-gp) a pour conséquence un doublement des concentrations sanguines de digoxine dans les cinq jours qui suivent l'introduction de la quinidine. Cette interaction s'explique à la fois par l'inhibition de la P-gp localisée au niveau intestinal et par l'inhibition de la P-gp des cellules tubulaires rénales proximales, entraînant une diminution de la clairance rénale de la digoxine de l'ordre de 40 à 50 % [4].

TEG1 Autre exemple, lors de l'administration *per os* d'amiodarone (inhibiteur de la P-gp) à la posologie de 600 à 1 600 mg/jour, une augmentation des concentrations sériques moyennes de digoxine de 0,97 à 1,98 µg/L a pu être observée. Cela serait dû à une inhibition de l'efflux intestinal de la digoxine, mais également de sa clairance rénale [5].

T2 Induction du transport membranaire

TEG1 L'expression de la P-gp peut augmenter en présence d'inducteurs enzymatiques. Le rôle de la P-gp intestinale dans l'interaction de la digoxine et de la rifampicine a été étudié chez 8 sujets recevant 600 mg/jour de rifampicine, puis une dose de digoxine à 1 mg, par voie orale ou intraveineuse [6]. Après administration de rifampicine, l'aire sous la courbe des concentrations sériques de digoxine et sa concentration maximale étaient diminuées respectivement de 43 et 58 % pour une administration *per os*. La biodisponibilité orale de la digoxine était abaissée de 30,1 % pendant le traitement par la rifampicine. Cette dernière augmentait l'expression protéique de la P-gp intestinale de 3,5 fois, confirmant le mécanisme de l'interaction. Dans le cas d'une administration par voie intraveineuse (excluant l'effet de la P-gp intestinale), l'impact de l'induction sur les concentrations de digoxine était plus modeste, bien que significatif, laissant supposer que l'interaction siège surtout au niveau intestinal.

TEG1 La conduite à tenir devrait être la suivante : surveillance clinique, réalisation d'un électrocardiogramme, contrôle de la digoxinémie et, en fonction des résultats, adaptation posologique.

T2 Interactions mixtes entre le CYP3A4 et la P-gp

TEG1 Étant donné leur complémentarité pour de nombreux substrats, il est difficile de dissocier le rôle réciproque du CYP3A4 et de la P-gp dans certaines interactions.

TEG1 Exemple 1 : apixaban (substrat du CYP3A4 et de la P-gp) et millepertuis (inducteur du CYP3A4 et de la P-gp). En présence d'inducteurs puissants du CYP3A4 et de la P-gp, l'exposition systémique à l'apixaban peut être diminuée d'environ 50 % [7].

Chez les patients recevant un traitement systémique simultané d'inducteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp, l'apixaban doit être utilisé avec précaution dans la prévention : des événements thromboemboliques veineux dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou ; de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire ; de la récurrence de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP). En revanche, son administration n'est pas recommandée dans le traitement de la TVP et de l'EP [7].

TEG1 Exemple 2 : colchicine (substrat du CYP3A4 et de la P-gp) et vérapamil (inhibiteur du CYP3A4 et de la P-gp). La colchicine est un médicament à marge thérapeutique étroite. Un risque de majoration de ses effets indésirables par augmentation de ses concentrations plasmatiques par le vérapamil existe. En effet, il a été mis en évidence qu'en cas d'administrations concomitantes répétées de colchicine et de vérapamil, les concentrations moyennes de colchicine étaient accrues d'environ 40 % par rapport à la prise de colchicine seule, en une dose unique. L'exposition moyenne totale à cette substance était augmentée d'environ 103 % [7,8]. L'association de ces deux médicaments est donc déconseillée. Cette interaction résulterait de la double inhibition CYP3A4-P-gp. Le fait que le vérapamil soit un inhibiteur de la P-gp plus puissant que le diltiazem expliquerait que l'intensité de l'interaction soit plus faible avec ce dernier.

T2 Action synergique entre les CYP3A et la P-gp

Dans certains cas, l'inhibition des complexes CYP-P-gp peut être bénéfique pour augmenter certains effets thérapeutiques. L'un des exemples les plus connus implique le ritonavir, un inhibiteur puissant du CYP3A4 et de la P-gp intestinale. Administré conjointement à un autre inhibiteur de protéase, il est utilisé comme potentialisateur pharmacocinétique du fait de son action inhibitrice non dissociable sur l'enzyme et sur le transporteur.

T1 Conclusion

La P-gp participe à de nombreuses interactions médicamenteuses pouvant s'exprimer par une élévation ou une diminution des concentrations sanguines des médicaments substrats. Cette glycoprotéine étant ubiquitaire, ces interactions peuvent potentiellement affecter l'ensemble des étapes pharmacocinétiques. Elles impliquent souvent des enzymes partenaires, comme les CYP450.

Un consortium international a œuvré à l'élaboration de recommandations d'identification et d'étude des mécanismes d'interactions médicamenteuses impliquant les transporteurs membranaires [9]. La P-gp fait partie de ceux dont l'étude est recommandée par l'Agence européenne du médicament et la Food and Drug Administration dans le cadre du développement d'un nouveau médicament. Pour autant, peu de données sont disponibles sur une éventuelle adaptation de dose lors de la coadministration d'un médicament substrat de la P-gp avec un inhibiteur ou un inducteur de ce même transporteur. Il convient d'être particulièrement vigilant vis-à-vis des médicaments à marge thérapeutique étroite et de ne pas oublier que les inhibiteurs (ou les inducteurs) enzymatiques, en particulier du CYP3A4, sont également très souvent des inhibiteurs (ou des inducteurs) de la P-gp.

Points à retenir

- Le transport des médicaments dans l'organisme fait intervenir divers processus, dont la diffusion passive et le transport membranaire.
- La glycoprotéine P (P-gp) est une pompe d'efflux présente dans les membranes plasmiques de nombreuses cellules.
- La P-gp s'oppose au franchissement de la membrane ou expulse hors de la cellule toutes sortes de molécules, dont de nombreux principes actifs médicamenteux.
- La P-gp prend en charge des médicaments de diverses classes thérapeutiques.
- La P-gp peut entraîner des interactions médicamenteuses.

Sur 2 colonnes en bas à droite après la puce de fin

Note

¹ La P-gp est localisée du côté du canal biliaire.

Déclaration de liens d'intérêts

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

Références

- [1] Juliano RL, Ling V. A surface glycoprotein modulating drug permeability in Chinese hamster ovary cell mutants. *Biochim Biophys Acta* 1976;455(1):152-62.
- [2] Biedler JL, Riehm H. Cellular resistance to actinomycin D in Chinese hamster cells in vitro: cross resistance, radioautographic and cytogenetic studies. *Cancer Res* 1970;30(4):1174-84.
- [3] Zhang QY, Dunbar D, Ostrowska A, et al. Characterization of human small intestinal cytochromes P-450. *Drug Metab Dispos* 1999;27(7):804-9.
- [4] Su SF, Huang JD. Inhibition of the intestinal digoxin absorption and exsorption by quinidine. *Drug Metab Dispos* 1996;24(2):142-7.
- [5] Jeffrey D, Grip LT, Mendell J, Giugliano RP. The P-glycoprotein transport system and cardiovascular drugs. *J Am Coll Cardiol* 2013;61(25):2495-502.
- [6] Greiner B, Eichelbaum M, Fritz P, et al. The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin. *J Clin Invest* 1999;104(2):147-53.
- [7] Base de données publique des médicaments. Résumé des caractéristiques du produit et notice. ELIQUIS 5 mg, comprimé pelliculé. <http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61902218>.
- [8] Terkeltaub RA, Furst DE, Digiacinto JL, et al. Novel evidence based colchicine dose reduction algorithm to predict and prevent colchicine toxicity in the presence of cytochrome P450 3A4/P-glycoprotein inhibitors. *Arthritis Rheum* 2011;63(8):2226-37.
- [9] The International Transporter Consortium. Membrane transporters in drug development. *Nat Rev Drug Discov* 2010;9(3):215-236.

Encadré 1. Carte d'identité de la P-gp

Glycoprotéine transmembranaire.

Poids moléculaire : 170 kilodaltons.

Pompe adénosine triphosphate-dépendante.

Sur 2 colonnes près de son appel (ou 1 colonne + marge)

Encadré 2. Fonctions de la P-gp

La P-gp participe à l'élimination de nombreux xénobiotiques de l'organisme, mais également à la protection des organes par effet barrière. Une modulation de son activité au sein des structures

hépatiques, intestinales, rénales et au niveau des barrières peut contribuer à modifier la distribution tissulaire des médicaments ; elle augmente aussi le risque d'exposition accrue des organes protégés.

Sur 2 colonnes près de son appel

Figures

Figure1_Picard.jpg

© N. Picard, F. Roussin

Figure 1. Localisation des transporteurs ABC et SLC aux niveaux hépatique (a) et rénal (b).

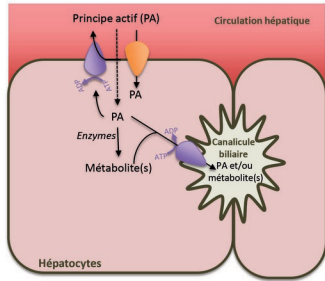
Sur 3 colonnes près de son appel (ou 2 colonnes + marge)



Figure2_Picard.jpg

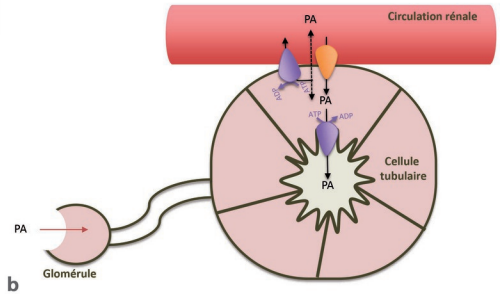
© N. Picard, F. Roussin

Figure 2. Représentation schématique de la P-gp.

Sur 2 colonnes près de son appel (ou 1 colonne + marge)



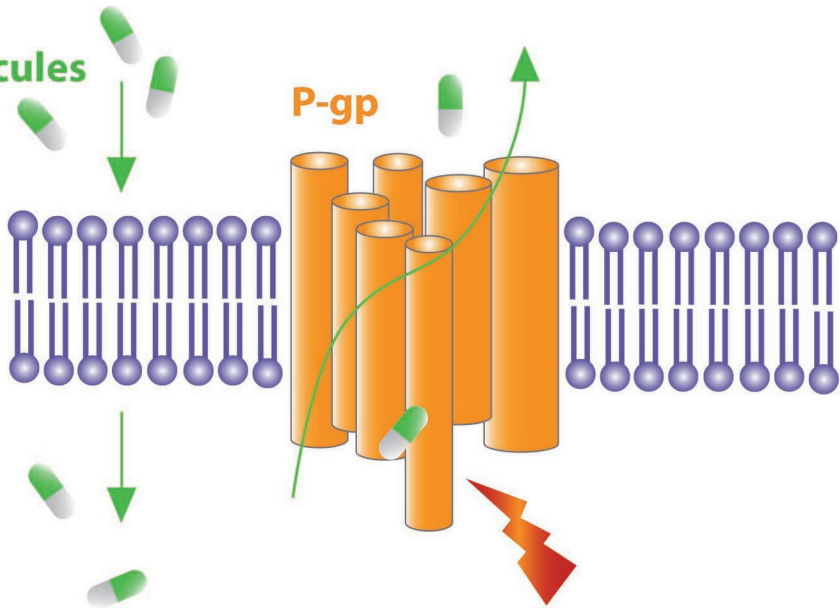
- ↑ Efflux cellulaire
- ↓ Influx cellulaire
- - - Diffusion passive
-  Transporteur adénosine trophosphate-binding cassette
ex. *glycoprotéine P*
-  Transporteur *solute carriers*
ex. *organic enion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1)*



a

b

Molécules



P-gp

Membrane
plasmatique

Énergie