

Les transporteurs membranaires des médicaments

Dr Matthieu Grégoire

M1

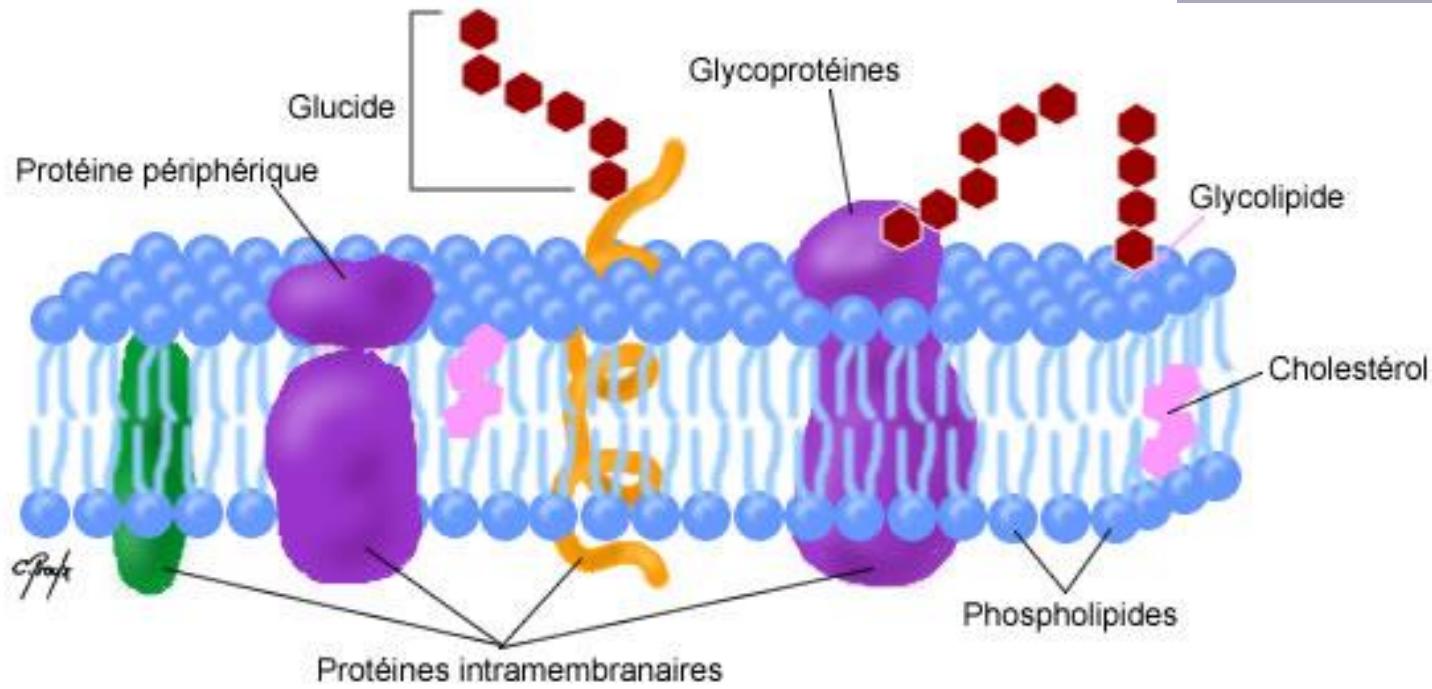
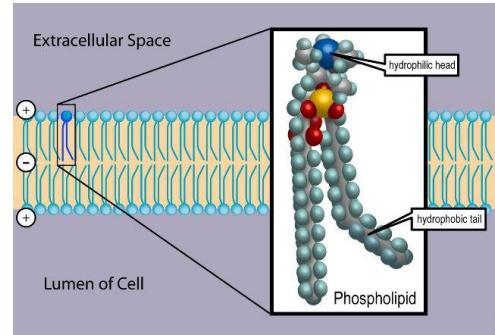
Plan

- Généralités sur le transport membranaire des médicaments
- Organisation du transport des médicaments
- Les transporteurs
 - La super-famille des ABC
 - La super-famille des SLC

Généralités sur le transport membranaire

La membrane cellulaire

Configuration *cis* des lipides → fluidité



La membrane cellulaire

Bicouche de phospholipides perméable aux:

- **Molécules très petites** (H_2O , CO_2 , O_2 , $NO...$)
- **Molécules liposolubles** (ou hydrophobe)



Bicouche de phospholipides imperméable aux:

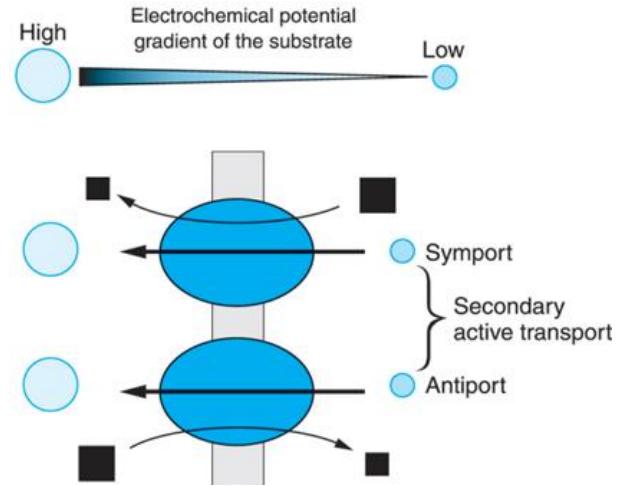
- **Grosses molécules** hydrophiles chargées
- **Petits ions** (K^+ , Cl^- , Na^+)



Deux types de transporteurs des médicaments

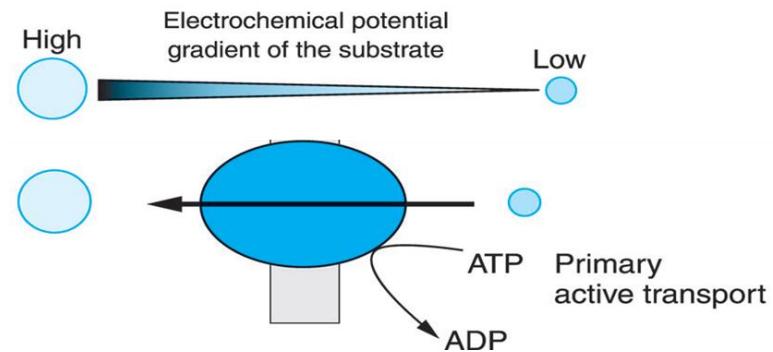
Le transport facilité:

- Sans utilisation d'énergie
- SLC

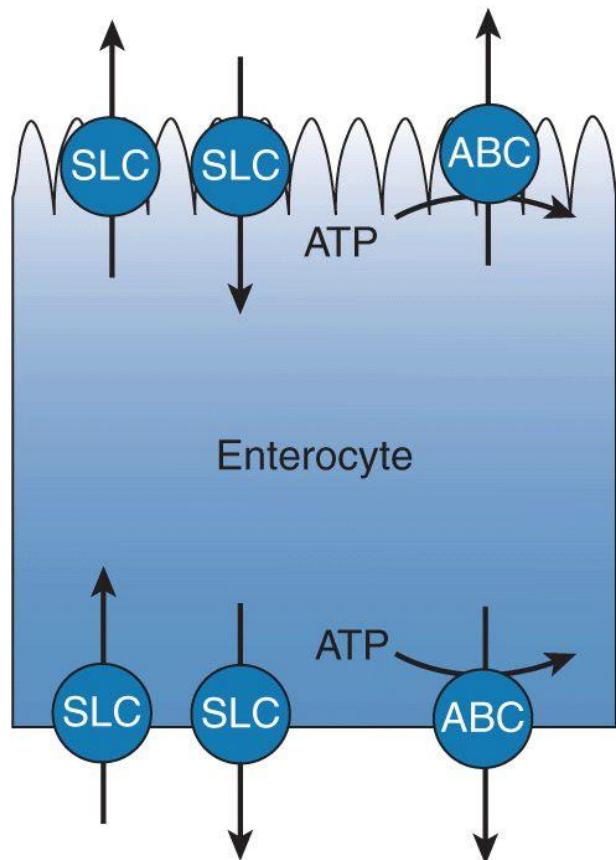


Le transport actif:

- Utilisation d'énergie (ATP)
- ABC



Coordination baso-apicale des transporteurs au niveau des barrières



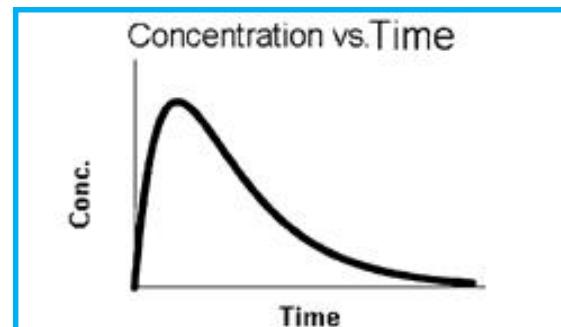
ABC: Efflux

SLC: Influx+++ et efflux

Implication en pharmacologie

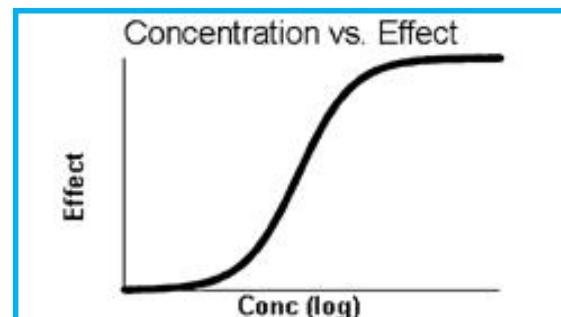
- **Pharmacocinétique**

- Absorption
- Distribution
- Elimination



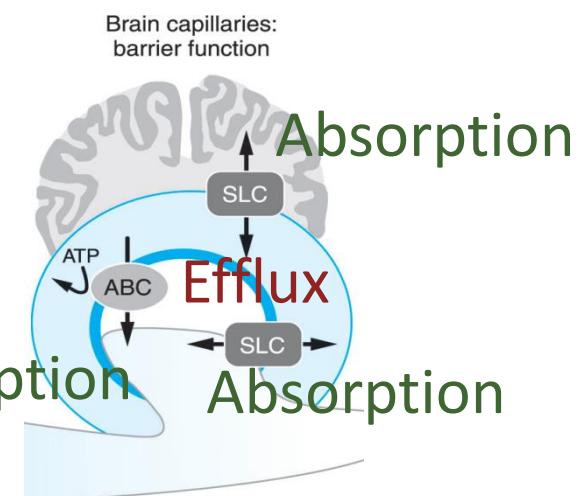
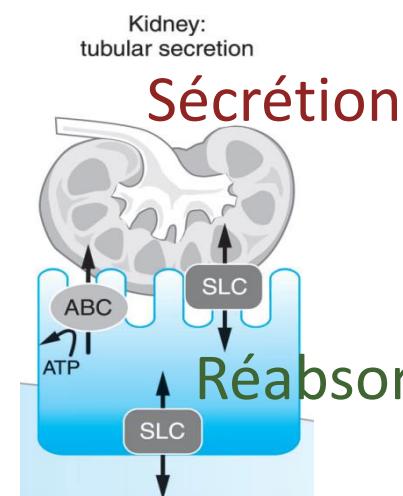
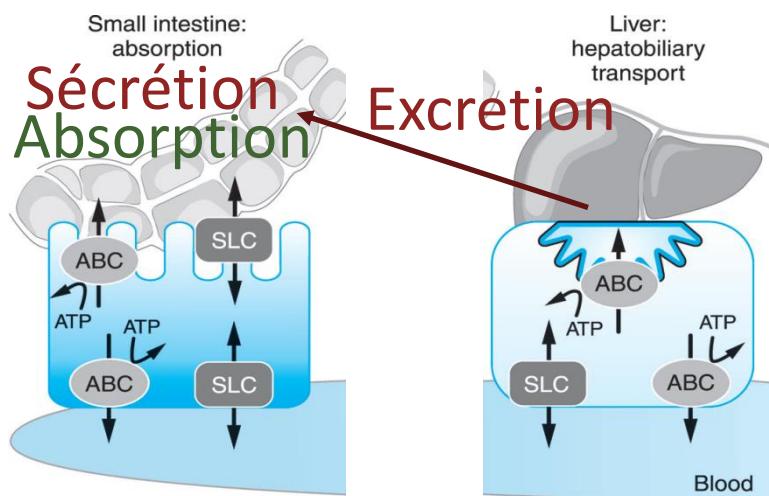
- **Pharmacodynamique**

- Ex: cible pharmacologique

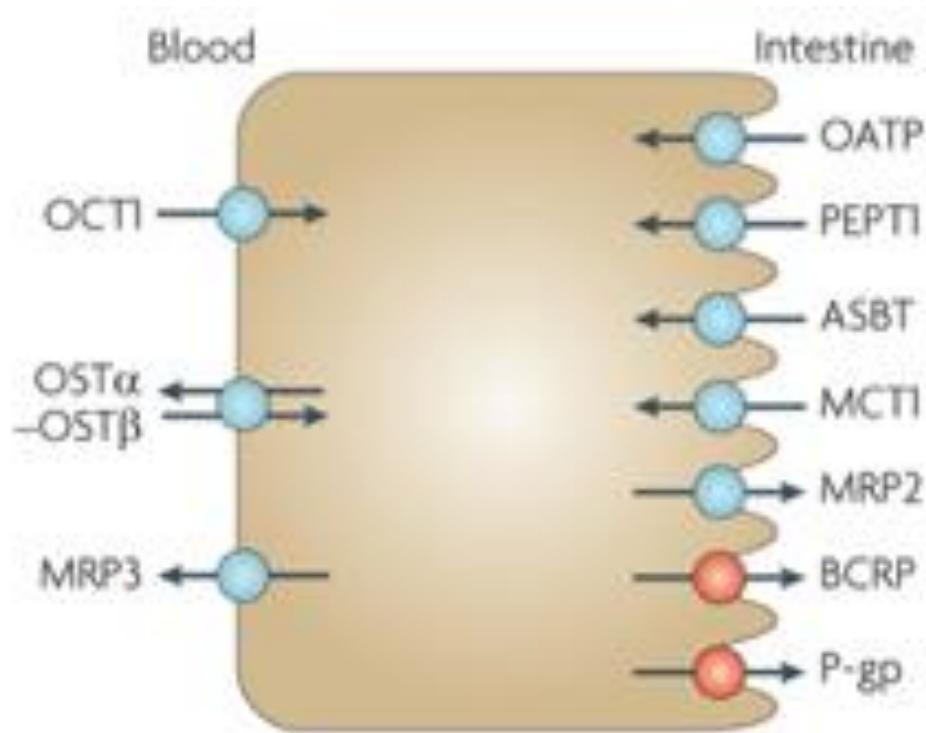


Organisation du transport des médicaments

Localisation



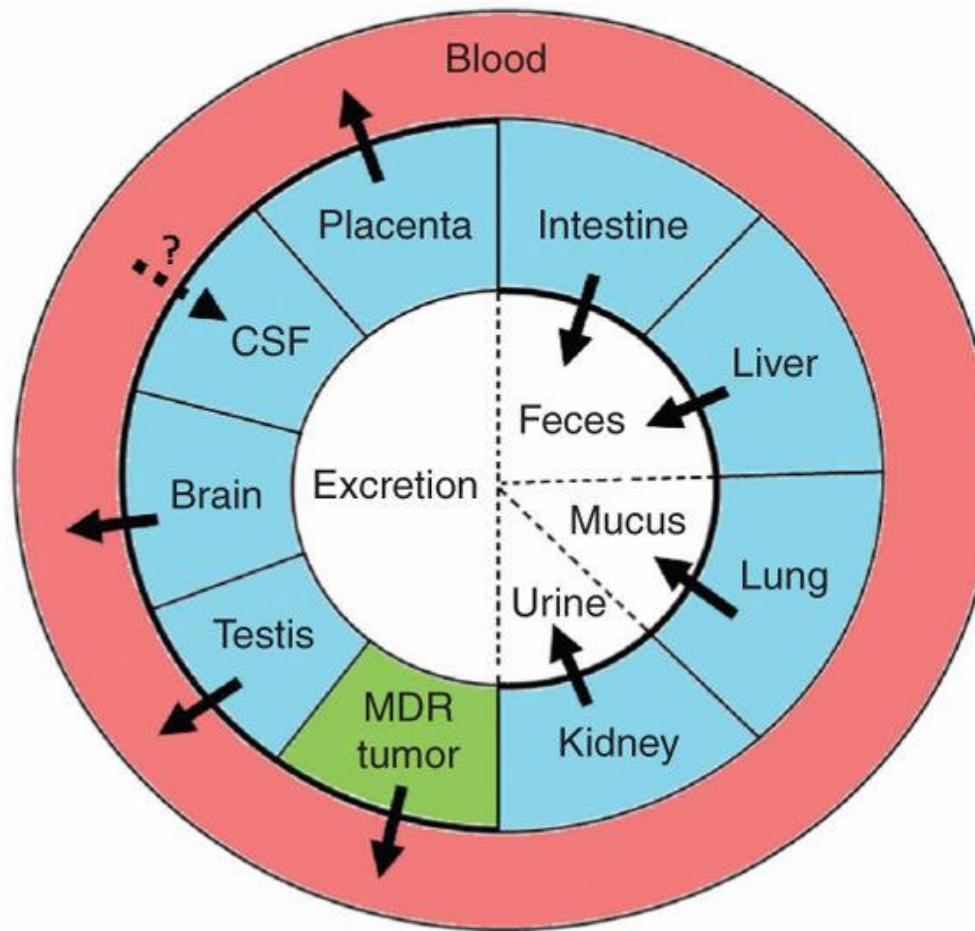
L'absorption



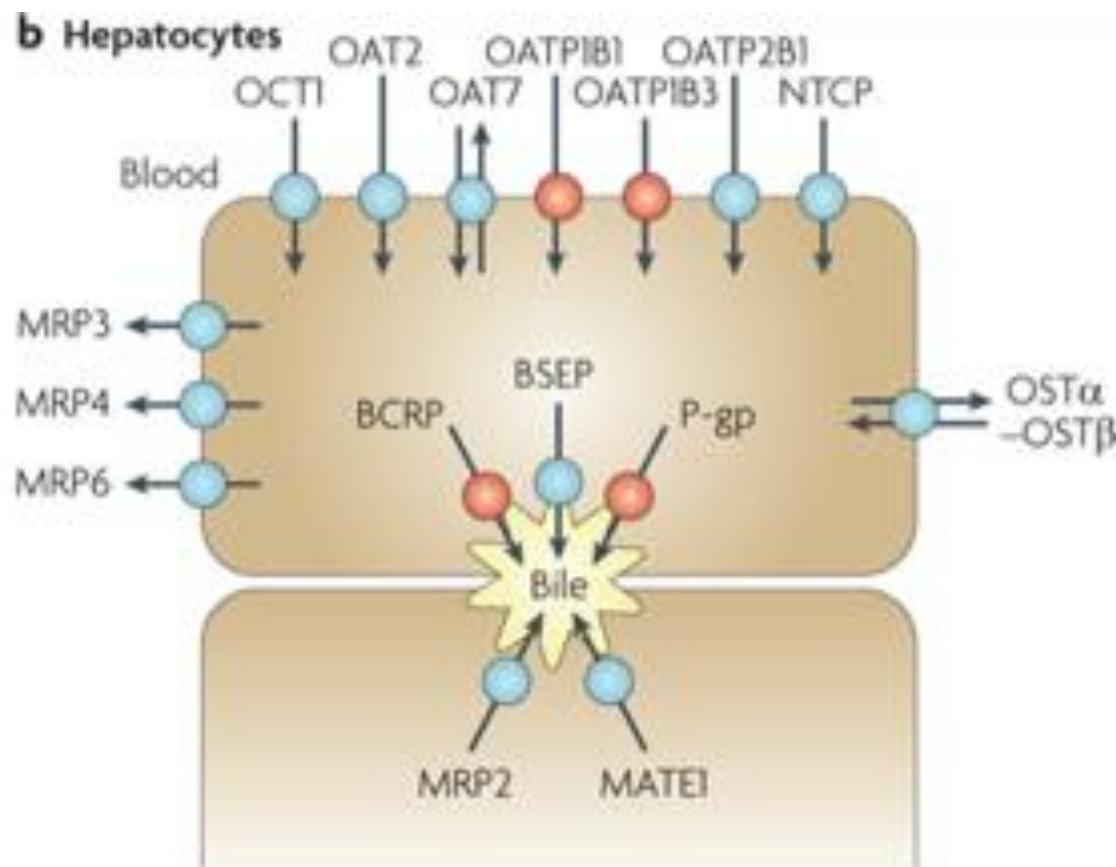
Muqueuse intestinale

La distribution

P-gp

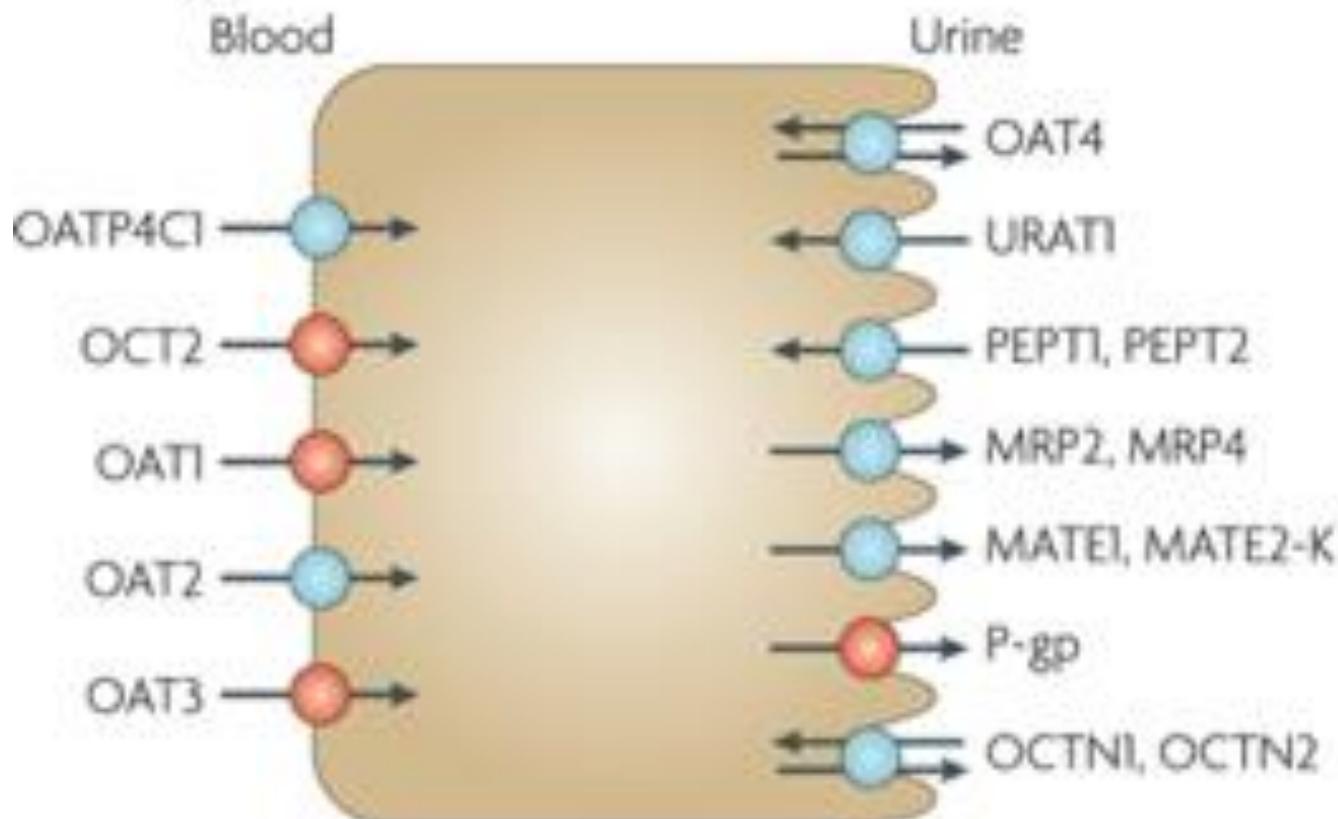


L'élimination biliaire



L'élimination rénale

c Kidney proximal tubules



Les transporteurs

La super-famille des ABC

ATP Binding Cassette

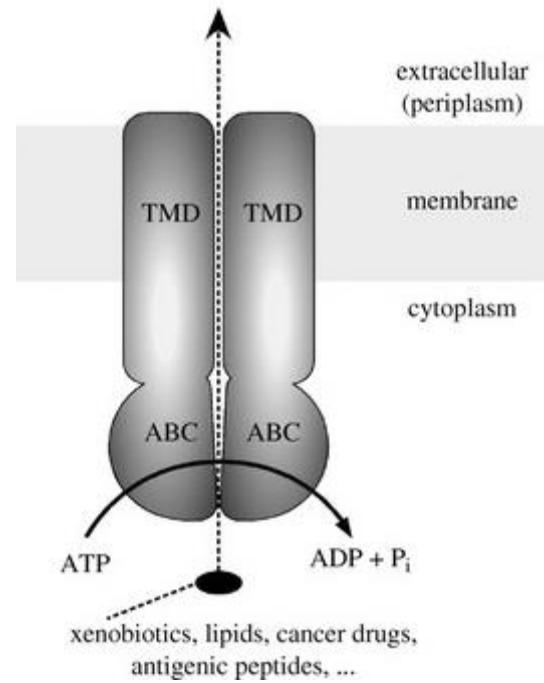
Transport actif (contre le gradient)

Transporteur d'**efflux** +++

8 transporteurs impliqués dans le transport des médicaments

Les stars:

- **P-gp** ou MDR1 (pour multidrug resistance)
- CFTR
- BCRP



La super-famille des ABC

ABCA (13)	ABCB = MDR (11)	ABCC = MRP (13)	ABCG (5)
ABCA1	ABCB1/MDR1 = Pgp	ABCC1 = MRP1	ABCG = ABC8
ABCA2	ABCB2 = TAP1 (RE)	ABCC2 = MRP2	ABCG = BCRP
ABCA3	ABCB2 = TAP1 (RE)	ABCC3 = MRP3	ABCG4
ABCA4	ABCB4 = MDR2-3	ABCC4 = MRP4	ABCG5
ABCA5	ABCB5	ABCC5 = MRP5	ABCG8
ABCA6	ABCB6	ABCC6 = MRP6	
ABCA7	ABCB7 (lysosomes)	ABCC7 = CFTR	
ABCA8	ABCB8	ABCC8 = SUR1	
ABCA9	ABCB9	ABCC9 = SUR2	
ABCA10	ABCB11 = BSEP	ABCC10	
ABCA12		ABCC11	
ABCA13		ABCC12	
lipids/cholesterol	Drugs/stéroïdes/ biliary salts	Conjuguated/anions nucleotides	Sterols/lipids/drugs

La P-gp

Permeability-GlycoProtein

Fonction de **protection** de l'organisme et des organes (sanctuaires) **contre les xénobiotiques**



La P-gp

Substrats		
Anticancéreux		
Amsacrine	Losartan	Phénobarbital
Colchicine	Lovastatine	Ranitidine
Docétaxel	Mibéfradil	Terfénadine
Etoposide	Phénytoïne	
Imatinib	Quinidine	
Irinotécan	Talinolol	
Ivermectine	Vérapamil	
Paclitaxel		
Téniposide		
Topotécan		
Vinblastine		
Vincristine		
Vinorelbine		
Vindésine		
Antiviraux		
Amprénavir		
Indinavir		
Lopinavir		
Nelfinavir		
Ritonavir		
Saquinavir		
Zidovudine		
Antibiotiques		
Actinomycine		
Azithromycine		
Ciprofloxacine		
Dactinomycine		
Daunorubicine		
Doxorubicine		
Epirubicine		
Erythromycine		
Lévofoxacine		
Mitomycine		
Mitoxantrone		
Rifampicine		
Sparfloxacine		
Tétracycline		
Cardiovasculaires		
Acébutolol		
Atorvastatine		
Céliprolol		
Digitoxine		
Digoxine		
Diltiazem		
Opioïdes		
Lopéramide		
Méthadone		
Morphine		
Immunosuppresseurs		
Ciclosporine		
Sirolimus		
Tacrolimus		
Hormones		
Cortisol		
Dexaméthasone		
Estradiol		
Hydrocortisone		
Prednisolone		
Autres		
Cimétidine		
Dompéridone		
Fexofénadine		
Méfloquine		
Ondansétron		

Nombreux substrats...



La P-gp

... mais aussi des inhibiteurs!



Inhibiteurs

Anticancéreux

Etoposide
Ivermectine
Tamoxifène
Vinblastine
Vincristine

Antibiotiques

Azithromycine
Clarithromycine
Daunorubicine
Doxorubicine
Erythromycine

Cardiovasculaires

Acébutolol
Amiodarone
Atorvastatine
Céliprolol
Dipyridamole
Félodipine
Lovastatine
Mibéfradil
Nicardipine
Nifédipine
Quinidine
Quinine
Simvastatine
Talinolol
Vérapamil

Antiviraux

Indinavir
Nelfinavir
Ritonavir

Antifongiques

Itraconazole
Kétoconazole

Opioides

Lopéramide
Méthadone

Immunosupresseurs

Ciclosporine
Tacrolimus

Antidépresseurs

Fluoxétine
Paroxétine
Sertraline

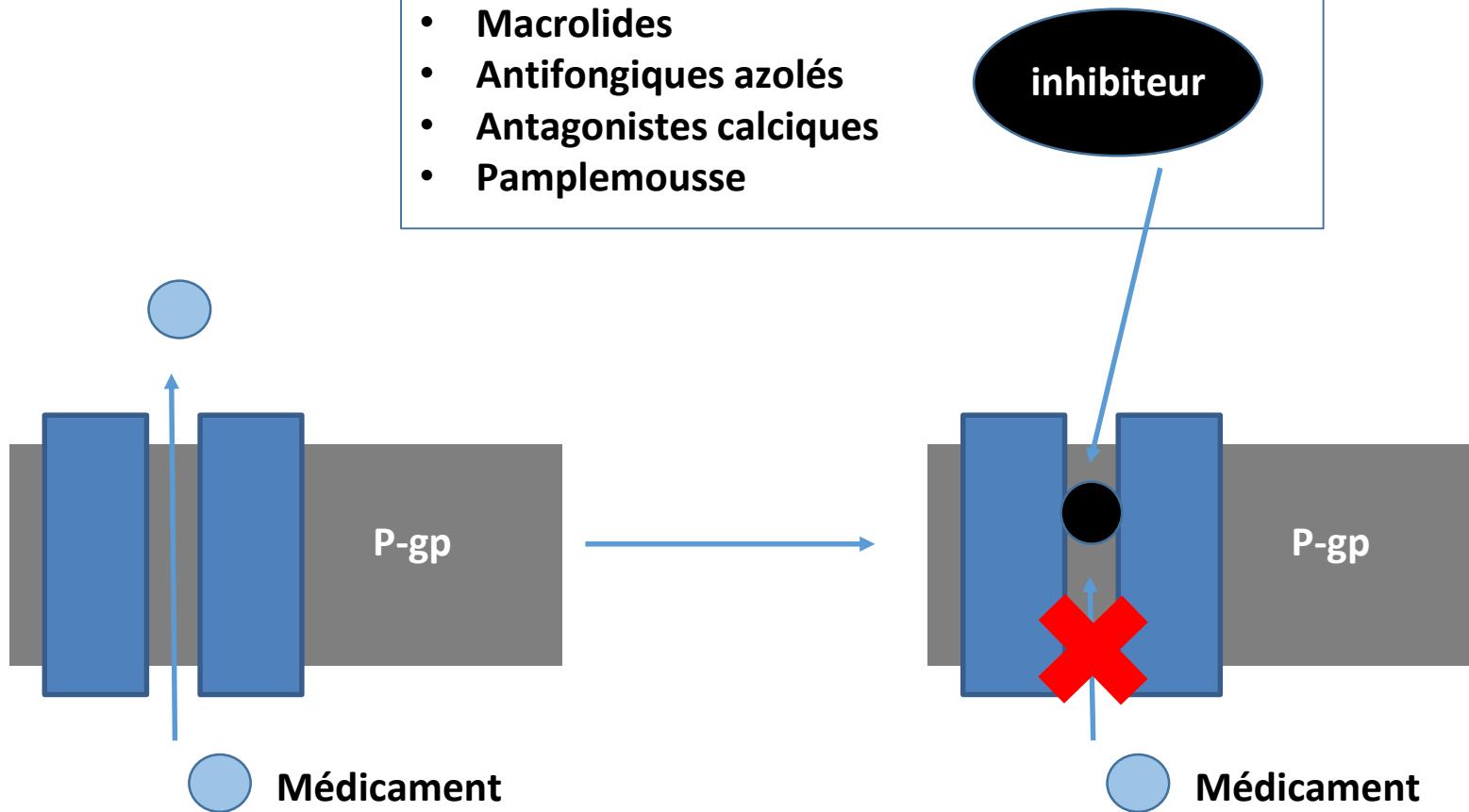
Autres

Bromocriptine
Fexofénadine
Jus de pamplemousse
Méfloquine
Progestérone
Spironolactone
Terfénadine

L'inhibition de la P-gp

Effet rapide à se mettre en place (quasi immédiat)
Peu persistant dans le temps (quelques jours)

- Inhibiteurs de la protéase
- Macrolides
- Antifongiques azolés
- Antagonistes calciques
- Pamplemousse



La P-gp

... et des inducteurs!

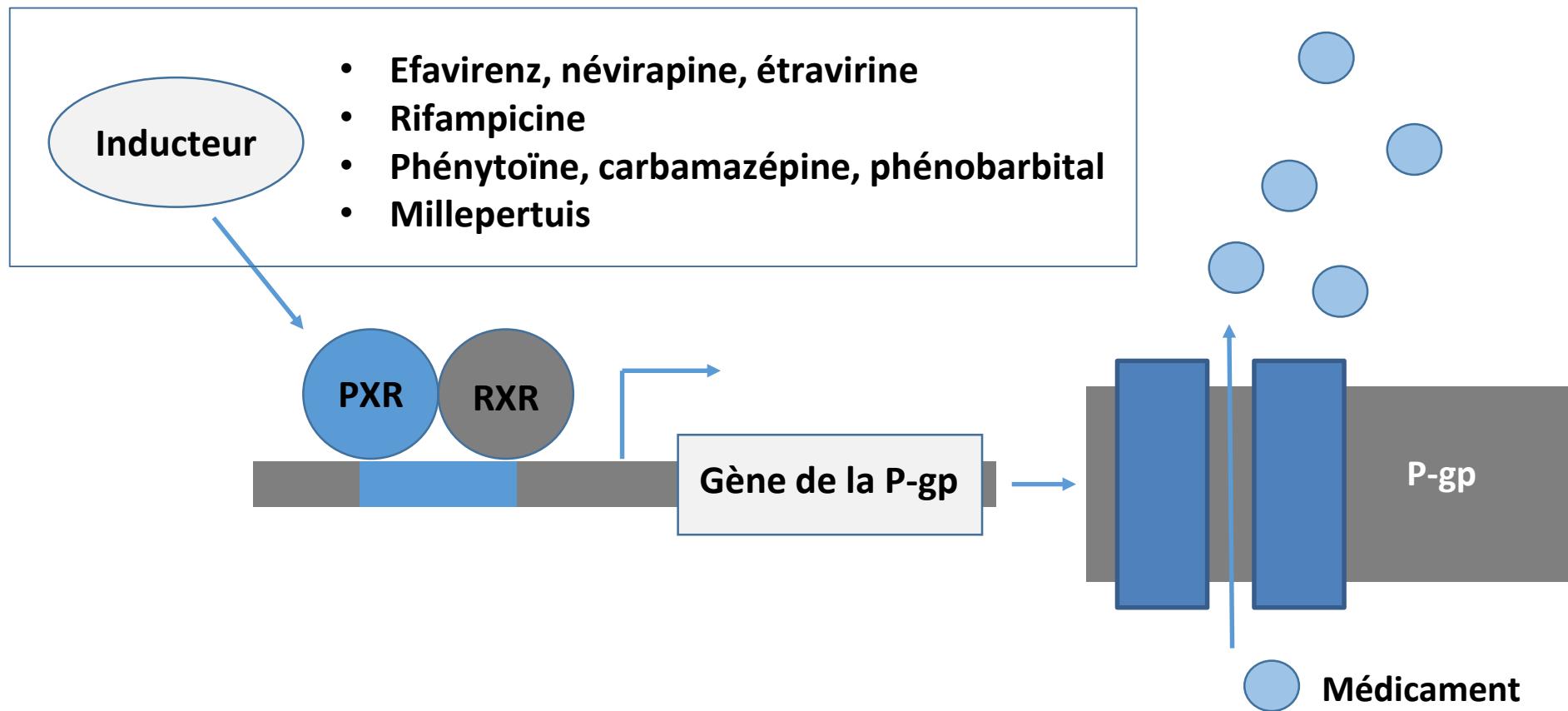


Inducteurs

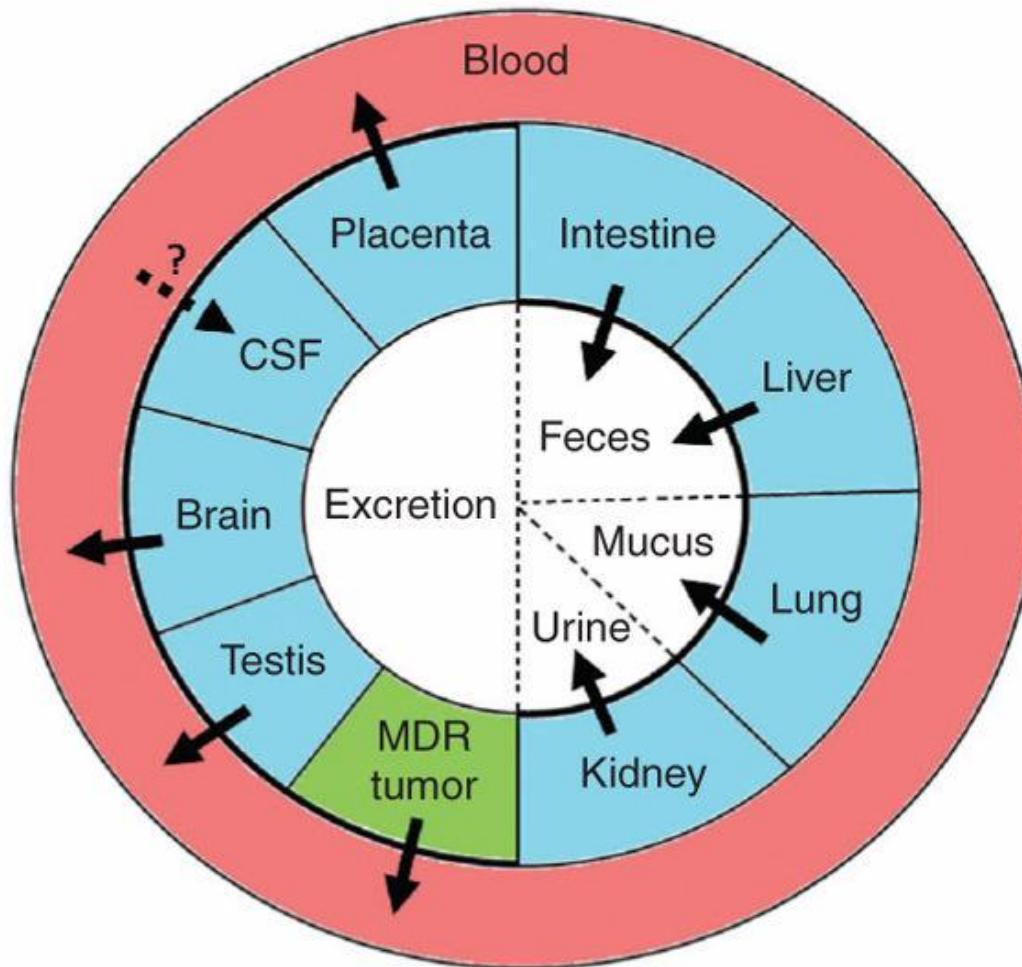
Dexaméthasone
Efavirenz
Millepertuis
Réserpine
Rifampicine

L'induction de la P-gp

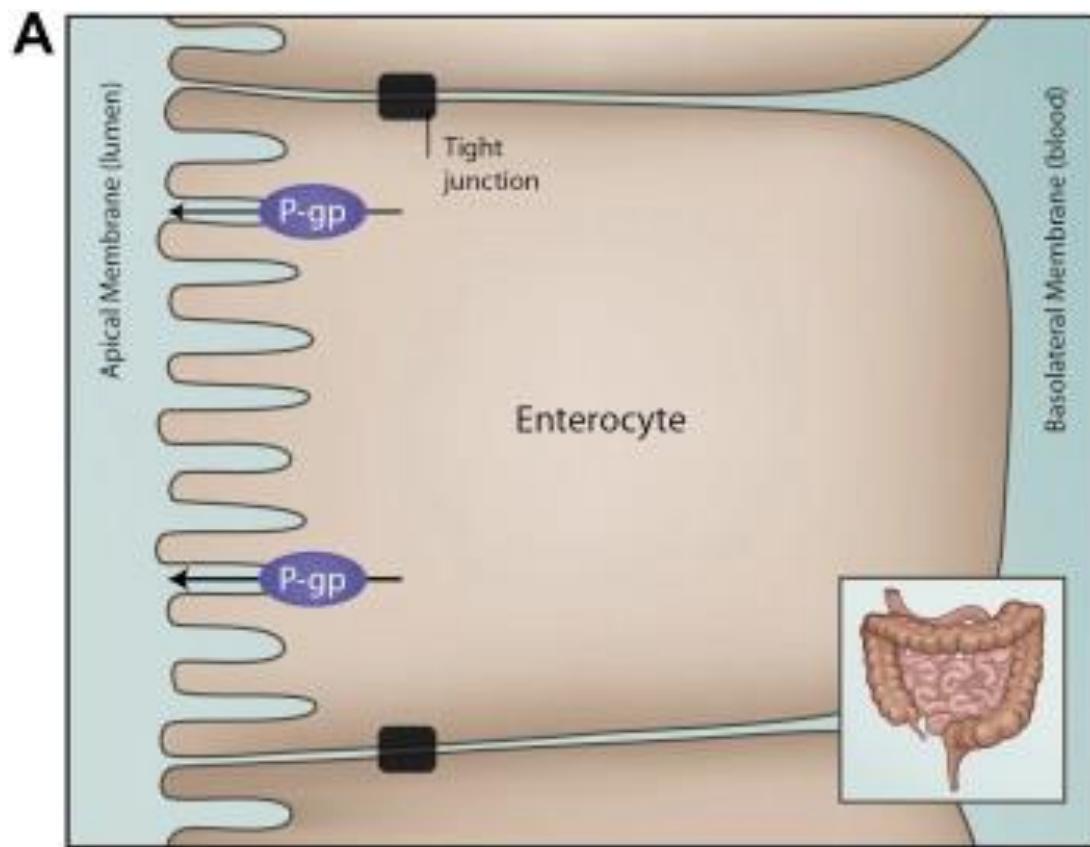
Effet long à se mettre en place (15 jours)
Persistant dans le temps (1 mois)



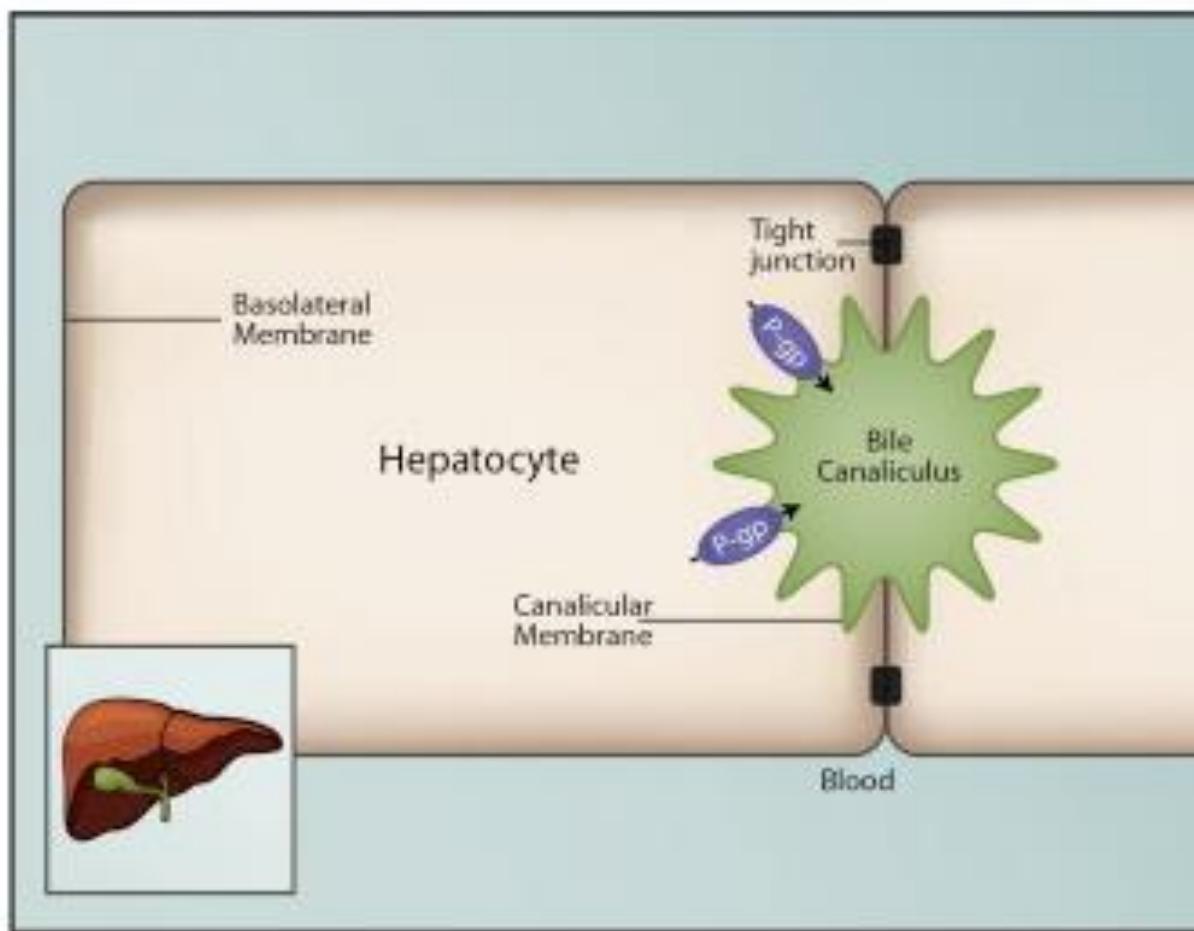
La P-gp: localisation



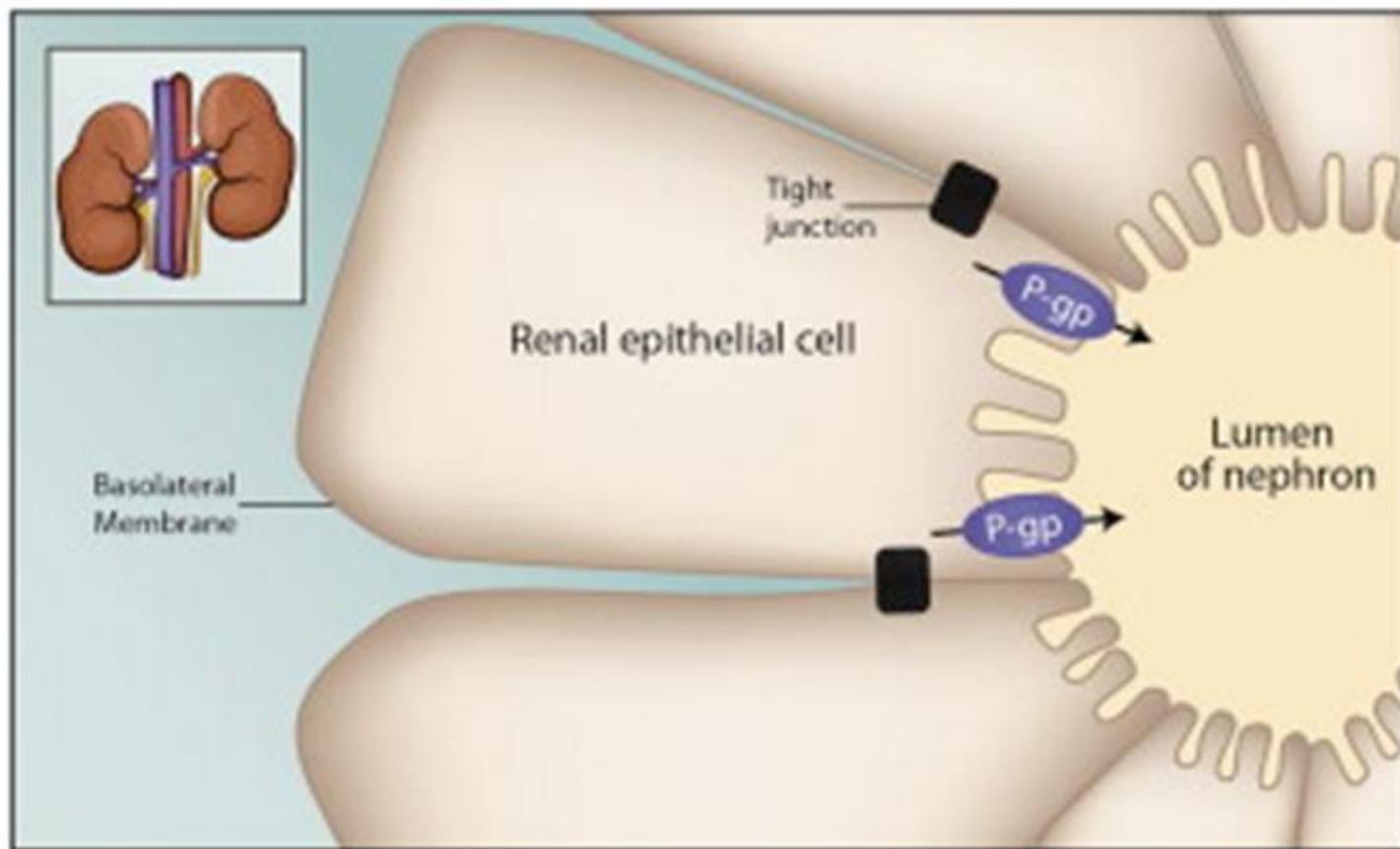
La P-gp: localisation



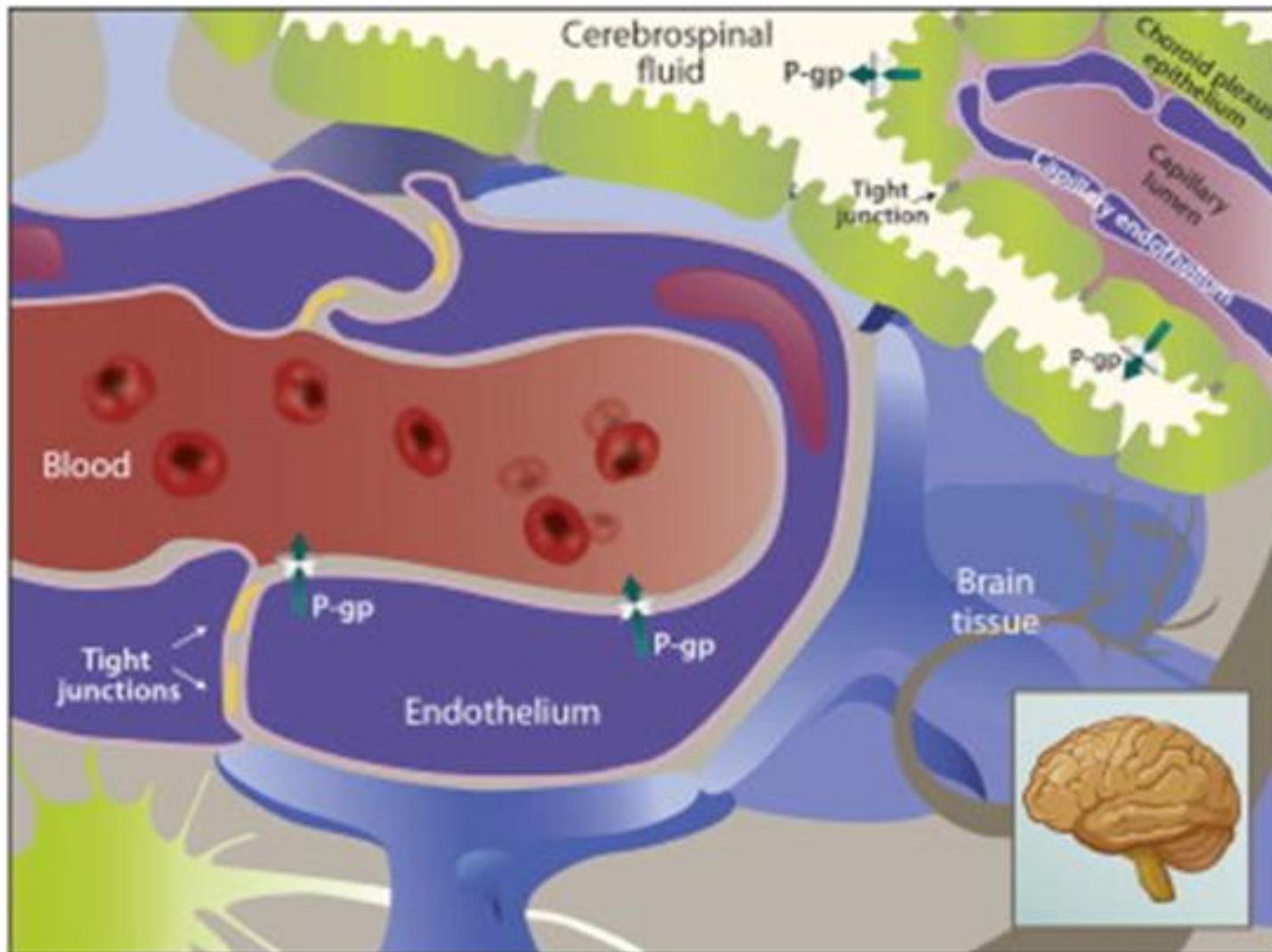
La P-gp: localisation



La P-gp: localisation



La P-gp: localisation



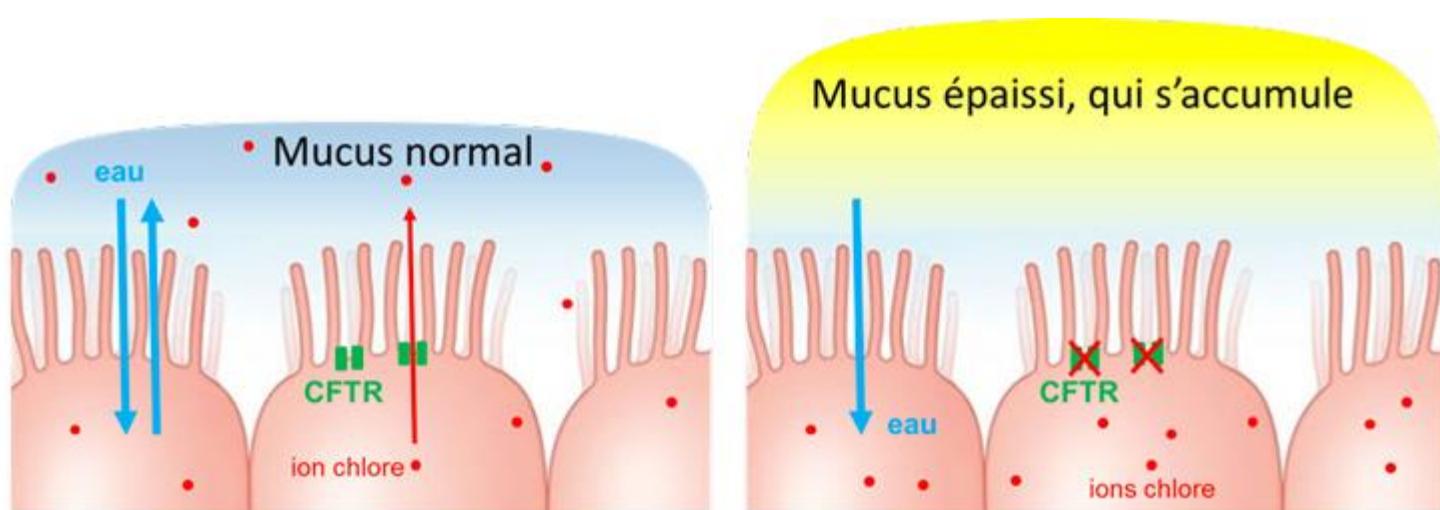
Le CFTR

Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator

Impliqué dans la **mucoviscidose**

Canal de régulation des halogènes (Cl, I, Br...)

Déficit → **épaississement des sécrétions**



Le BCRP

Breast cancer resistance protein

Fonction de **protection** de l'organisme et des organes (sanctuaires) **contre les xénobiotiques**.

Surexpression dans certains **cancers** (induction par la chimiothérapie)

Répartition: rein, intestin, placenta, barrière hémato-encéphalique, barrière hémato-testiculaire, moelle...



La super-famille des SLC

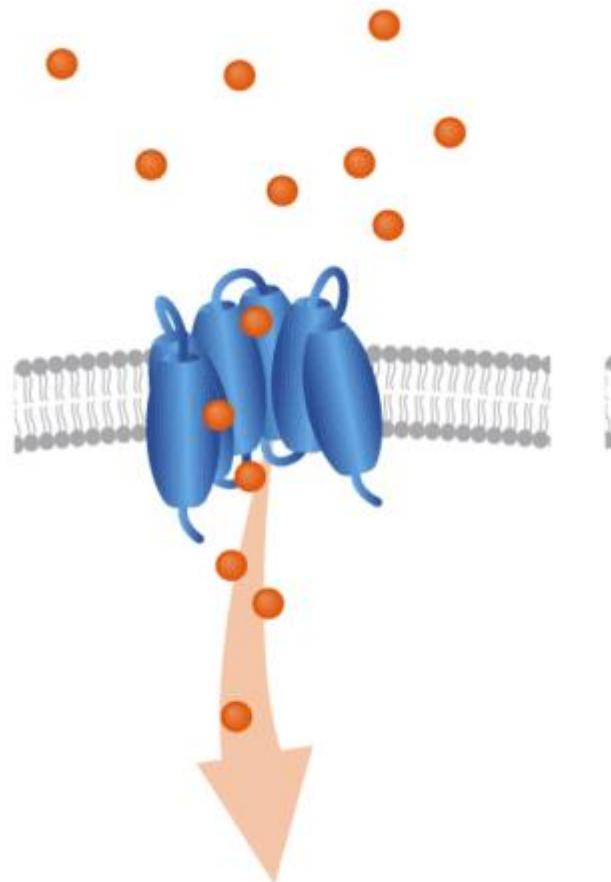
Solute carrier

Transport facilité (uniport, symport, antiport potentiellement contre le gradient)

Transporteur d'**influx** +++ et d'**efflux** +

Les stars:

- OATP
- OAT
- OCT
- SERT
- DAT



La super-famille des SLC

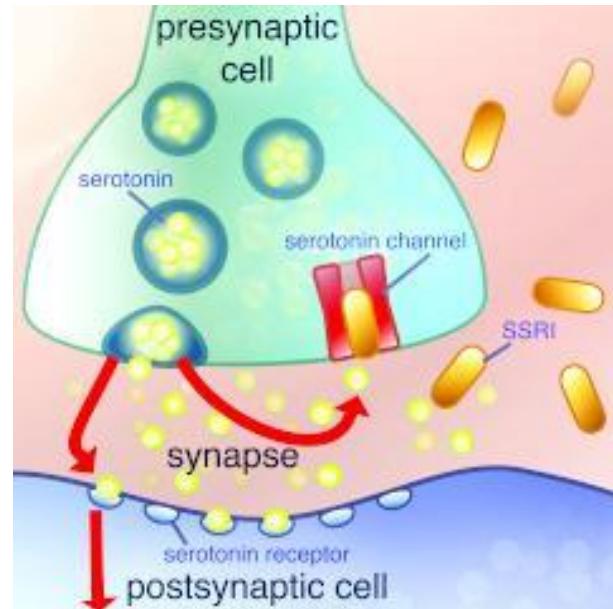
SLC 1A1	EAATs	Glutamate
SLC 2A1→11	GLUT 1 →11	Hexoses (T. facilité)
SLC 5A1/A2	SGLT ½	Hexoses (T. actif)
SLC 7As	L, A, N...	Acides aminés
SLC 15A1/A2	PEPT1/T2	di-tripeptides
SLC 16 A1→6	MCT 1 →6	Acides carboxyliques
SLC 21As (SLC0)	OATPs	Anions organiques
SLC 22As	OATs	Anions organiques
SLC 22As	OCTs, OCTN1/2	Cations organiques
SLC 29As	ENTs	Nucléosides

Le SERT

Transporteur de la sérotonine

Exprimé au niveau synaptique

Cible de nombreux antidépresseurs, notamment les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine**



Le DAT

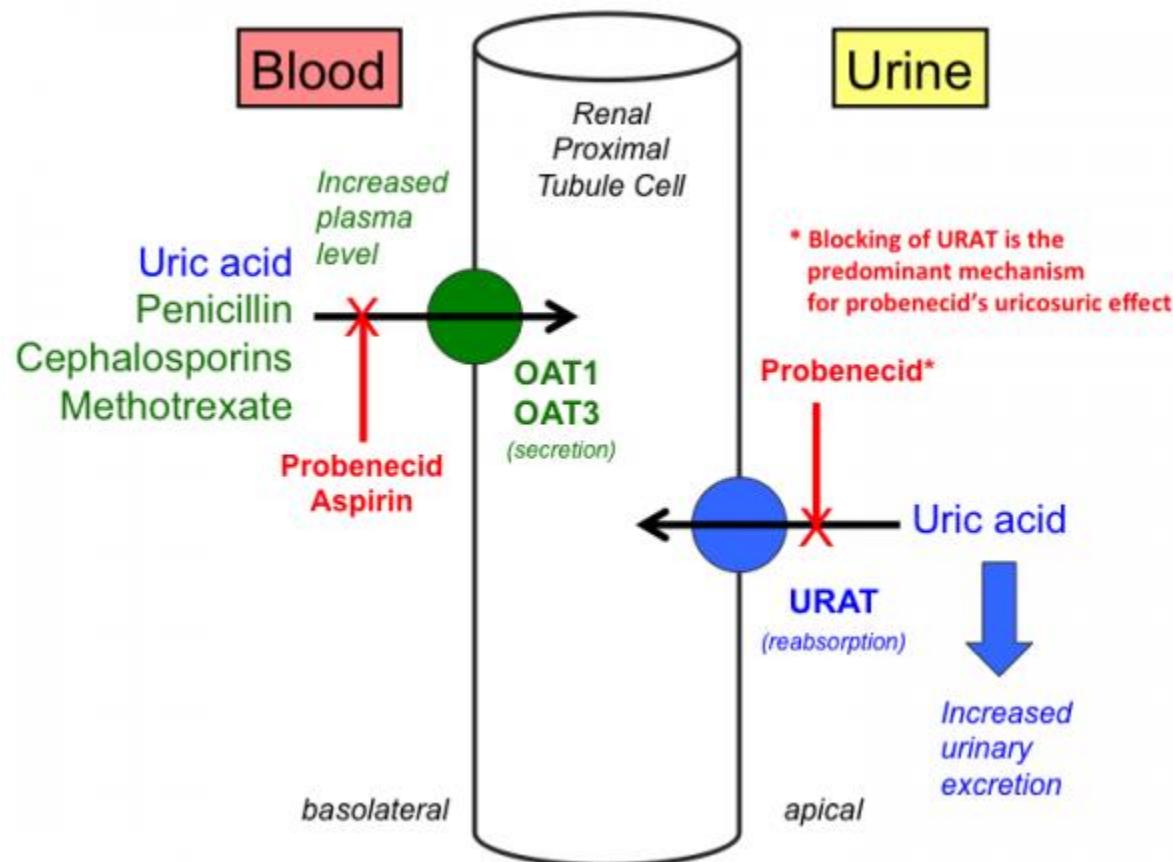
Transporteur de la dopamine

Exprimé dans le SNC

Bloqué par la **cocaïne**



Exemple d'interaction touchant les SLC: le probenecid



Exemple d'interaction touchant les SLC: le dolutégravir et la metformine

Plasma Metformin PK Parameter	GLS mean Metformin Alone (Period 1)	Metformin + DTG (Period 2)	GLS mean ratio (90% CI) Metformin + DTG vs. Metformin Alone
	n = 15	n = 14	
Cohort 1 (DTG 50 mg QD)			
Cmax (μg/mL)	0.932	1.55	1.66 (1.53, 1.81)
AUC(0-τ) (hr*μg/mL)	6.83	12.2	1.79 (1.65, 1.93)
Cohort 2 (DTG 50 mg BID)	n = 15	n = 14	
Cmax (μg/mL)	0.845	1.878	2.11 (1.91, 2.33)
AUC(0-τ) (hr*μg/mL)	6.49	15.9	2.45 (2.25, 2.66)

Blocage de **MATE1** et **OCT2** par le dolutégravir

→ ↑ concentrations plasmatiques de metformine (et de créatinine)

Conclusion

- Contrôlent le flux des nutriments et des ions
- Protègent l'organisme des xénobiotiques
- Associées à certaines **résistances aux anticancéreux**
- Quelques **interactions médicamenteuses**

