

Les transporteurs membranaires des médicaments

Dr Matthieu Grégoire

M1

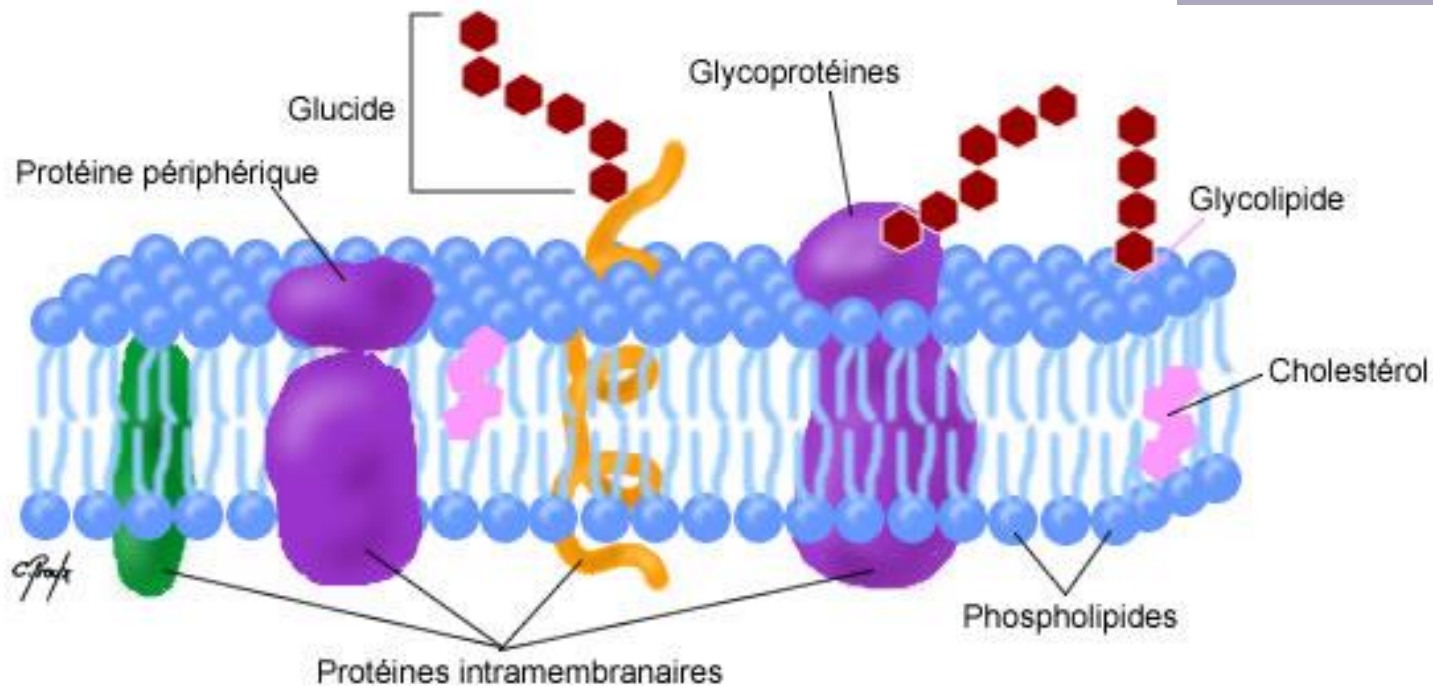
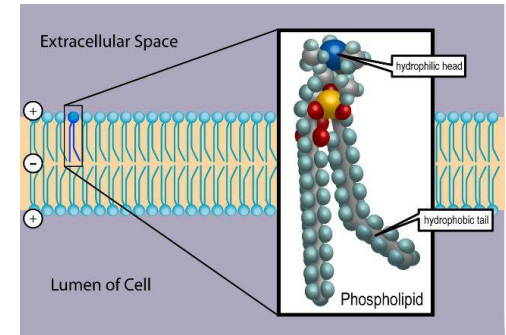
Plan

- 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 , $\text{NO}\dots$)
- **Molécules liposolubles** (ou hydrophobe)



Bicouche de phospholipides imperméable aux:

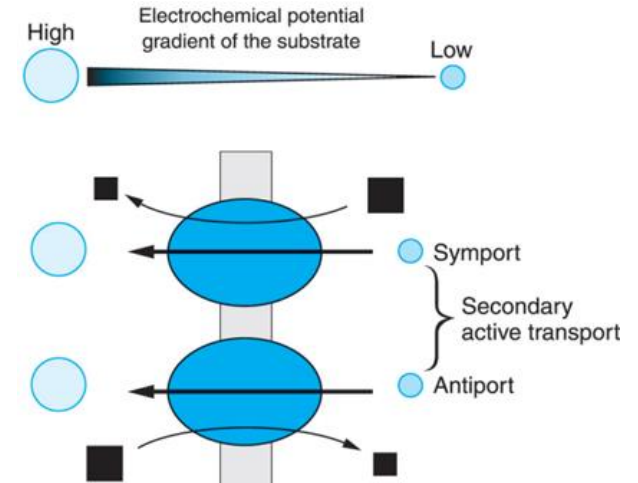
- **Grosses molécules** hydrophiles chargées
- **Petits ions** (K^+ , Cl^- , Na^+)



Deux types de transporteurs des médicaments

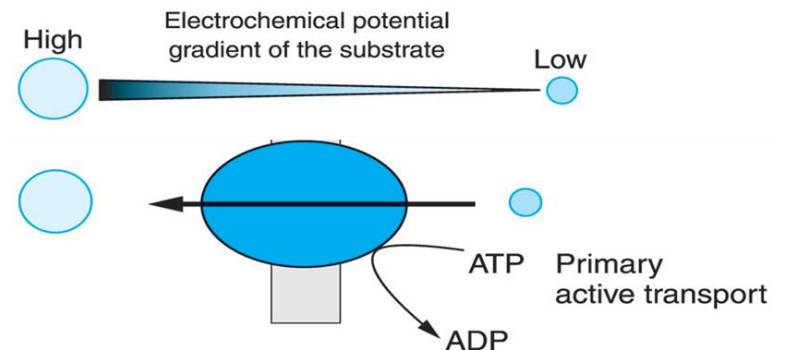
Le transport facilité:

- Sans utilisation d'énergie
- SLC

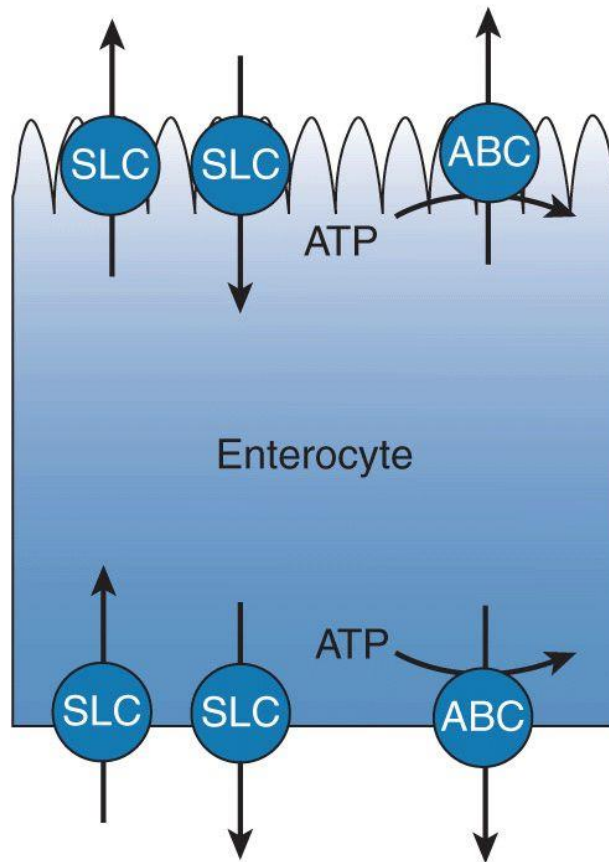


Le transport actif:

- Utilisation d'énergie (ATP)
- ABC



Coordination baso-apicale des transporteurs au niveau des barrières



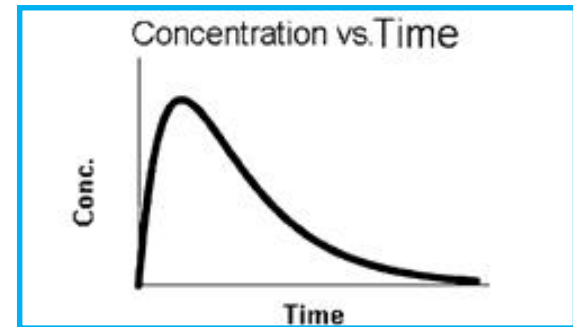
ABC: Efflux

SLC: Influx+++ et efflux

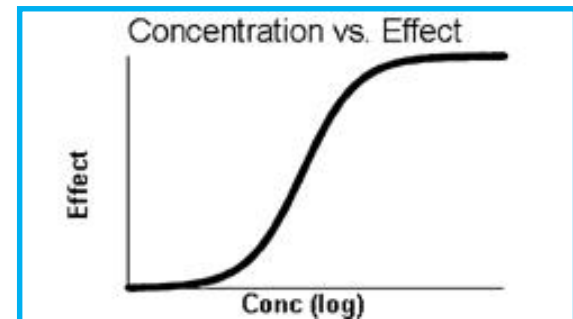
Implication en pharmacologie

- **Pharmacocinétique**

- Absorption
- Distribution
- Elimination

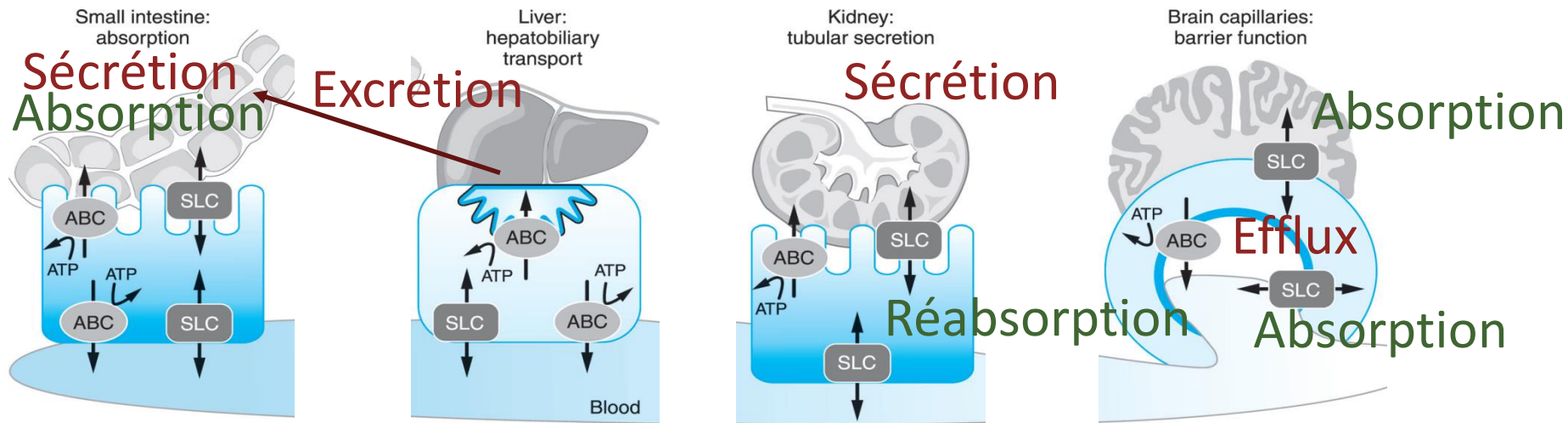


- **Pharmacodynamique**
 - Ex: cible pharmacologique

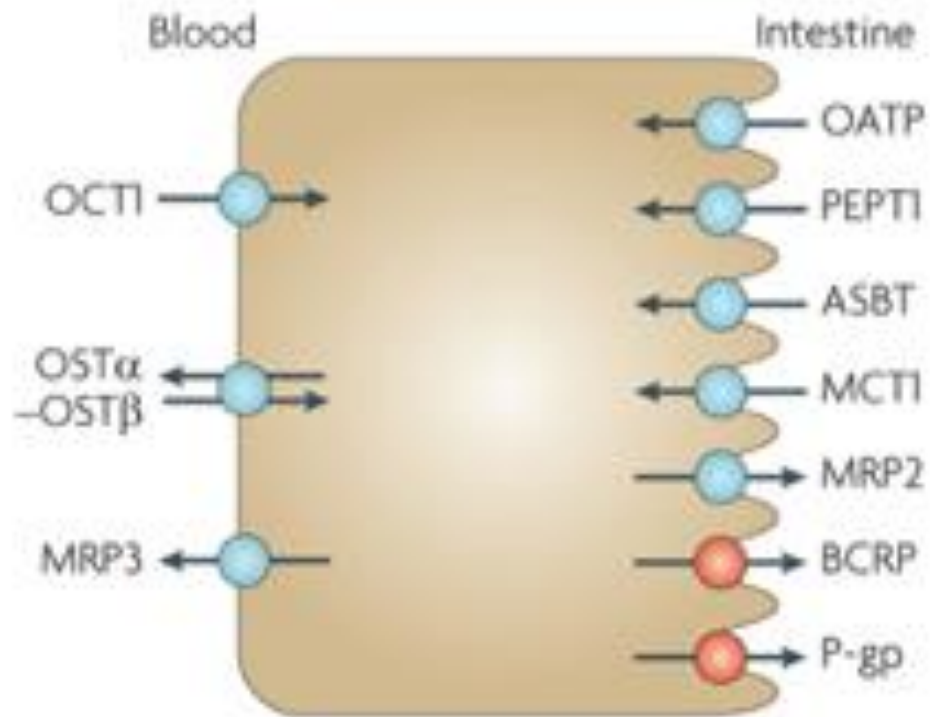


Organisation du transport des médicaments

Localisation



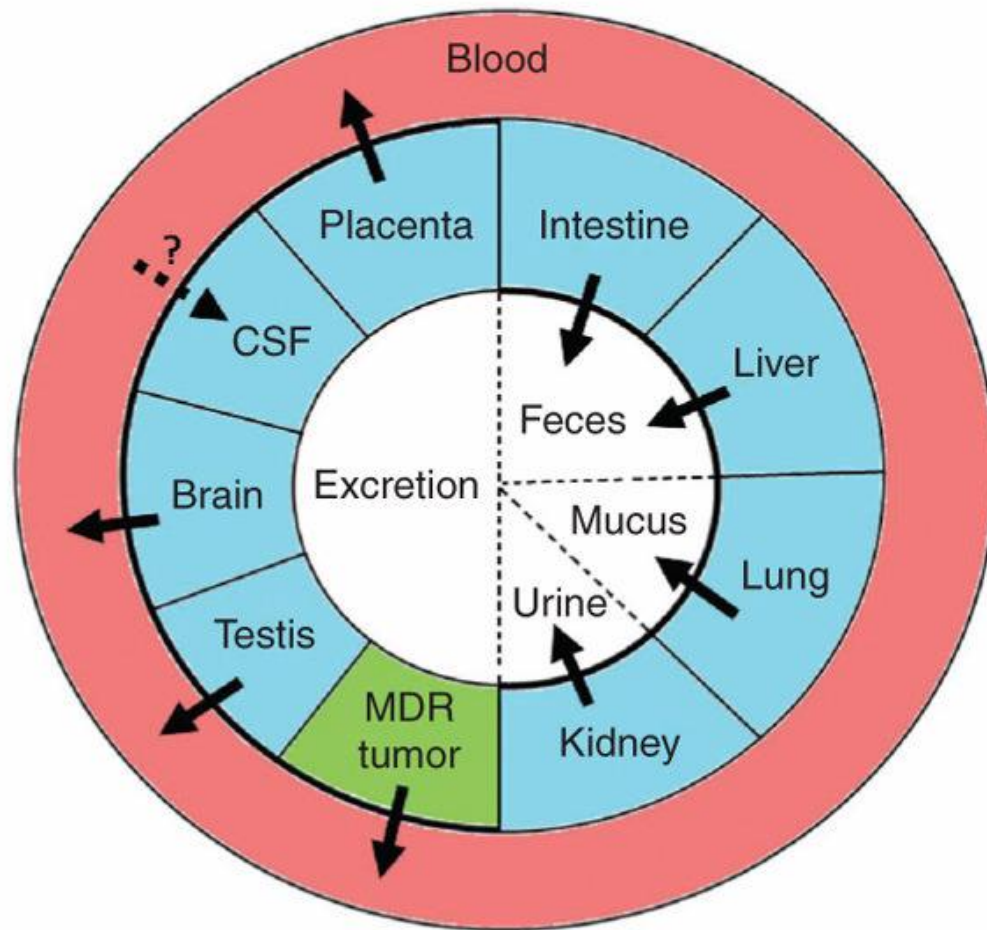
L'absorption



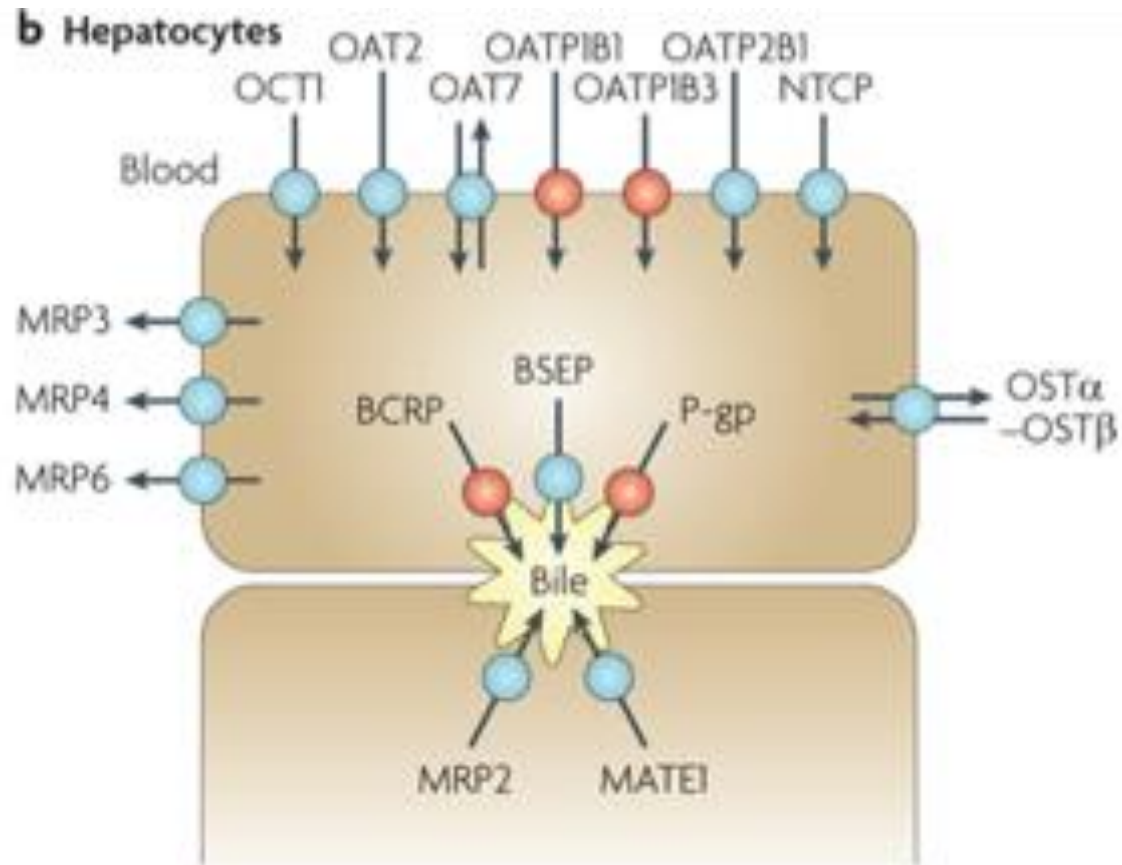
Muqueuse intestinale

La distribution

P-gp

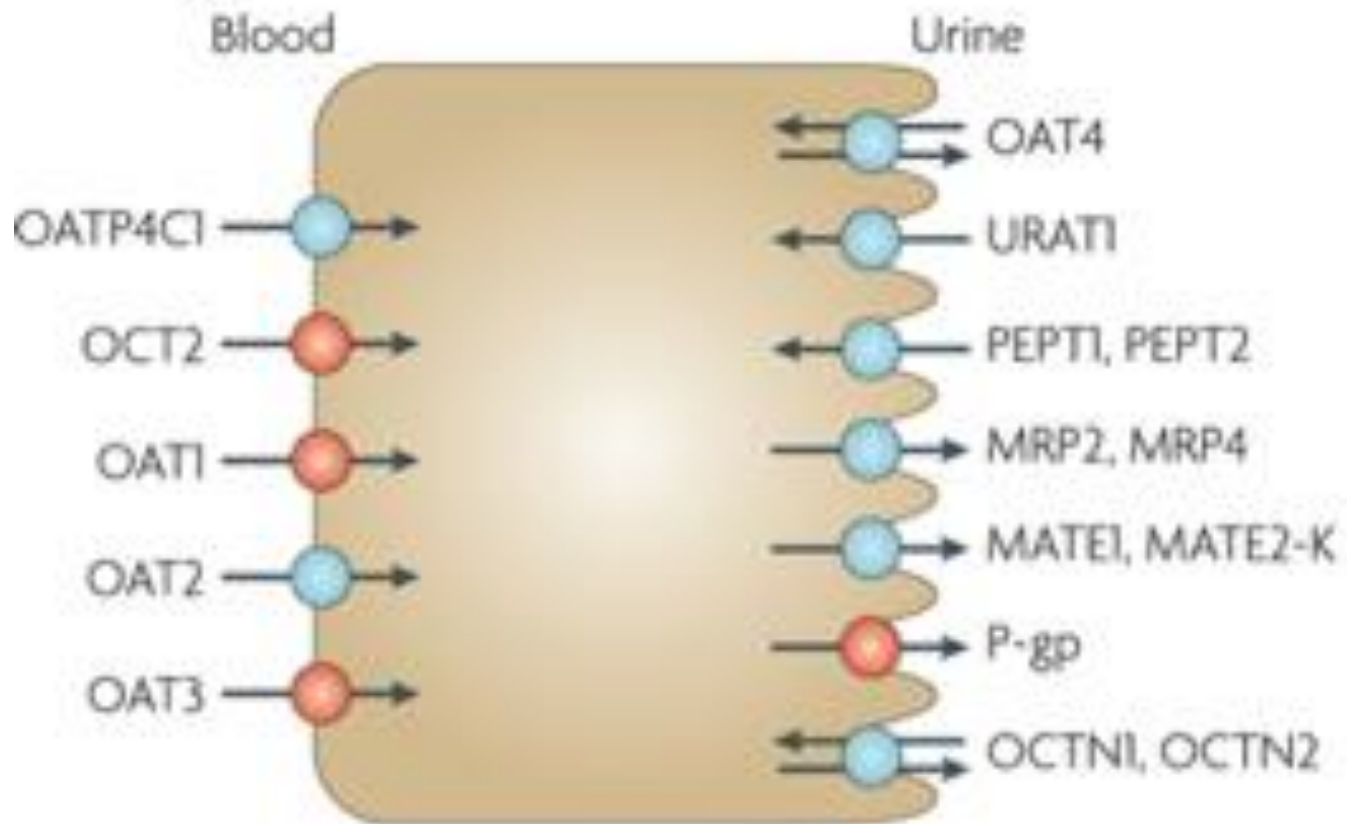


L'élimination biliaire



L'élimination rénale

c Kidney proximal tubules



Les transporteurs

La super-famille des ABC

ATP Binding Cassette

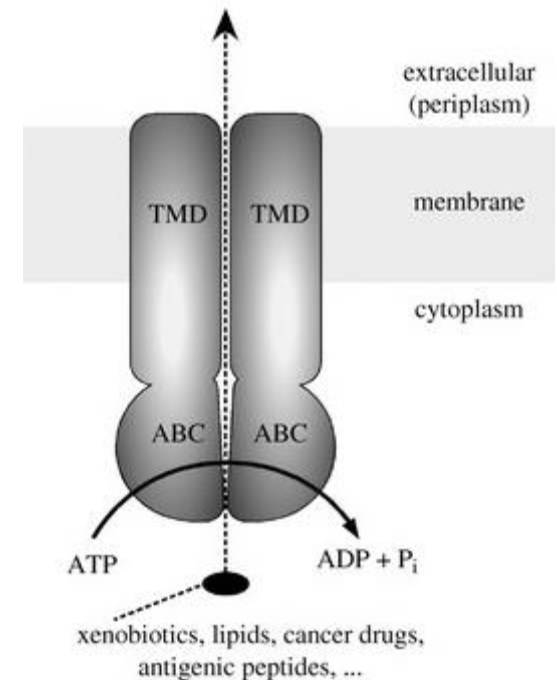
Transport actif (contre le gradient)

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/steroïdes/ 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
Colchicine
Docétaxel
Etoposide
Imatinib
Irinotécan
Ivermectine
Paclitaxel
Téniposide
Topotécan
Vinblastine
Vincristine
Vinorelbine
Vindésine

Antibiotiques

Actinomycine
Azithromycine
Ciprofloxacine
Dactinomycine
Daunorubicine
Doxorubicine
Epirubicine
Erythromycine
Lévofloxacine
Mitomycine
Mitoxantrone
Rifampicine
Sparfloxacine
Tétracycline

Cardiovasculaires

Acébutolol
Atorvastatine
Céliprolol
Digitoxine
Digoxine
Diltiazem

Losartan
Lovastatine
Mibéfradil
Phénytoïne
Quinidine
Talinolol
Vérapamil

Antiviraux

Amprénavir
Indinavir
Lopinavir
Nelfinavir
Ritonavir
Saquinavir
Zidovudine

Opioïdes

Lopéramide
Méthadone
Morphine

Immunosuppresseurs

Ciclosporine
Sirolimus
Tacrolimus

Hormones

Cortisol
Dexaméthasone
Estradiol
Hydrocortisone
Prednisolone

Autres

Cimétidine
Dompéridone
Fexofénadine
Méfloquine
Ondansétron

Phénobarbital
Ranitidine
Terfénadine

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

Immunosuppresseurs

Ciclosporine
Tacrolimus

Antidépresseurs

Fluoxétine
Paroxétine
Sertraline

Autres

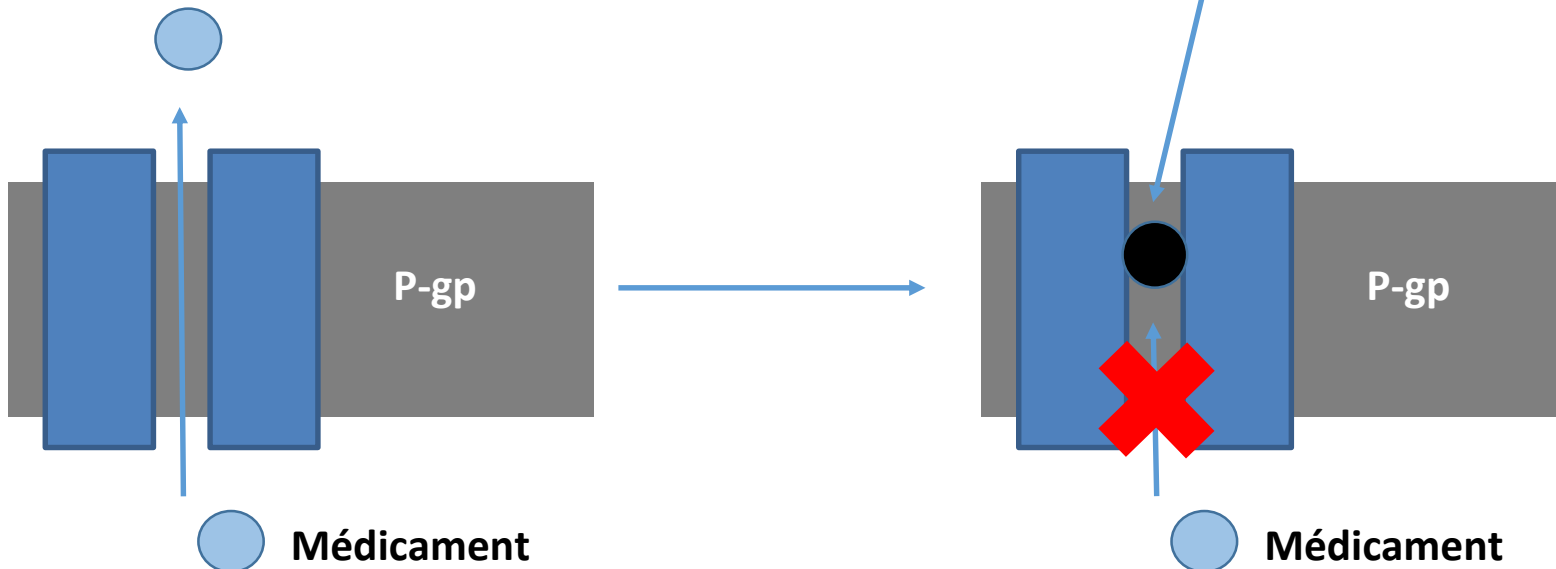
Bromocriptine
Fexofénadine
Jus de pample-
mousse
Méfloquine
Progestérone
Spironolactone
Terfénadine

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

inhibiteur



La P-gp

... et des inducteurs!



Inducteurs

Dexaméthasone

Efavirenz

Millepertuis

Résérpine

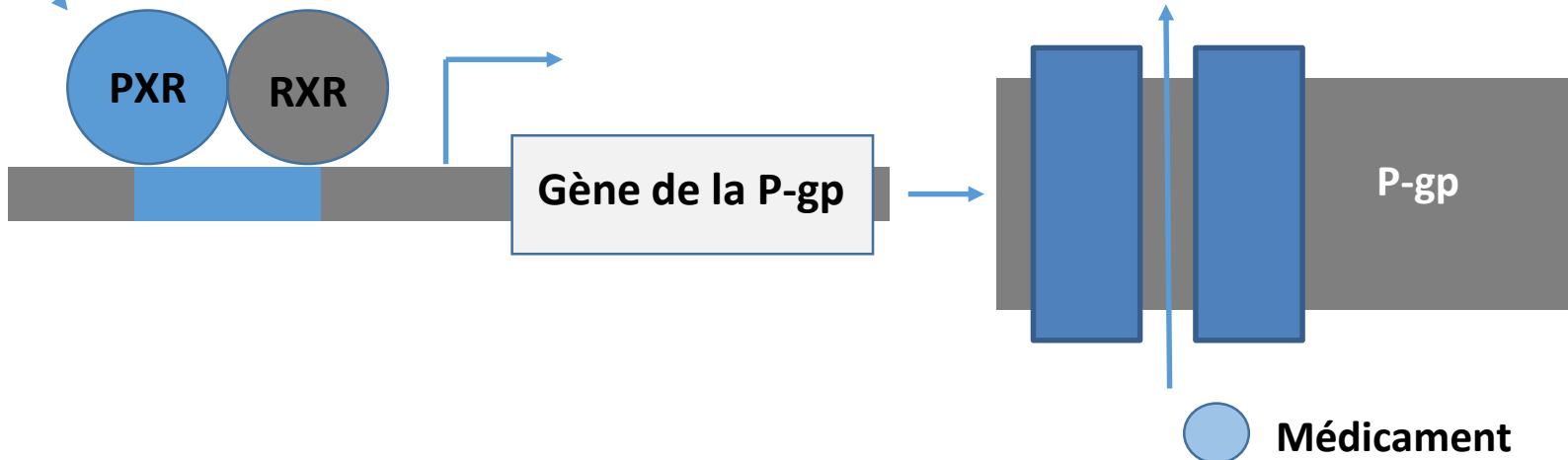
Rifampicine

L'induction de la P-gp

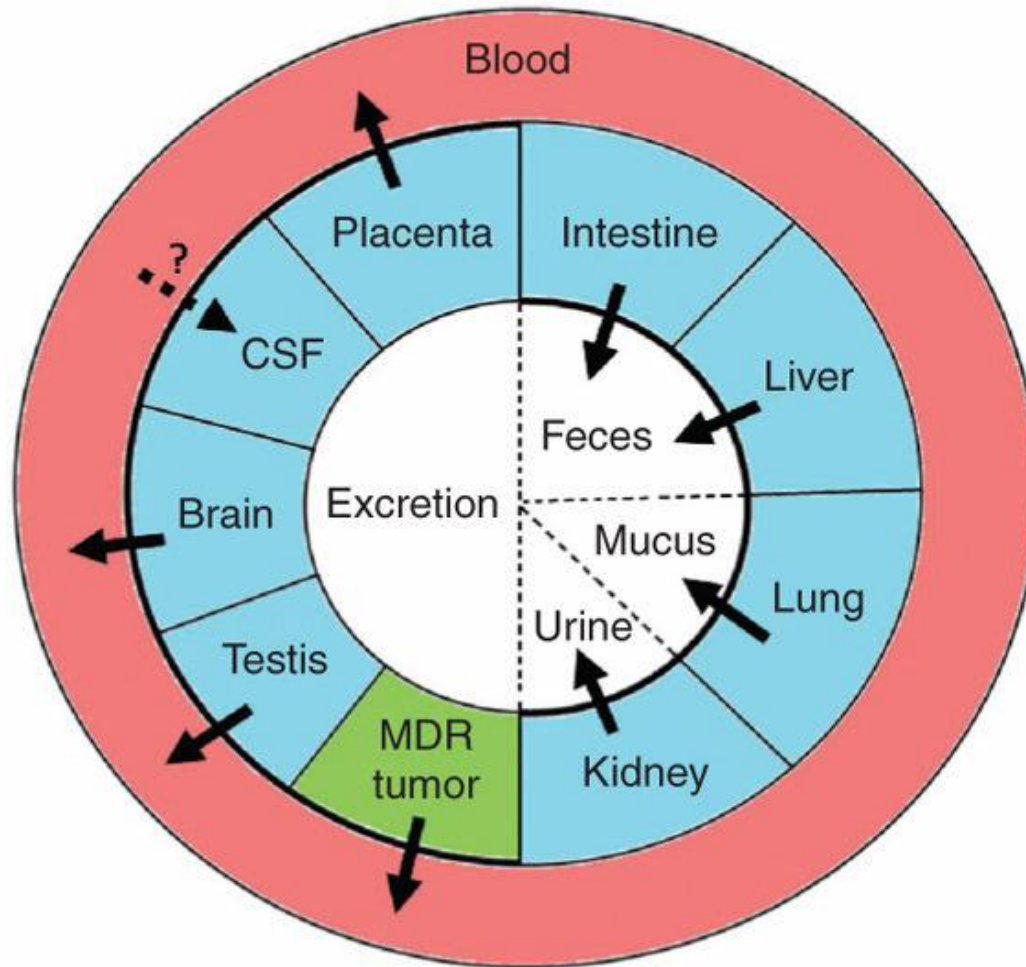
**Effet long à se mettre en place (15 jours)
Persistant dans le temps (1 mois)**

Inducteur

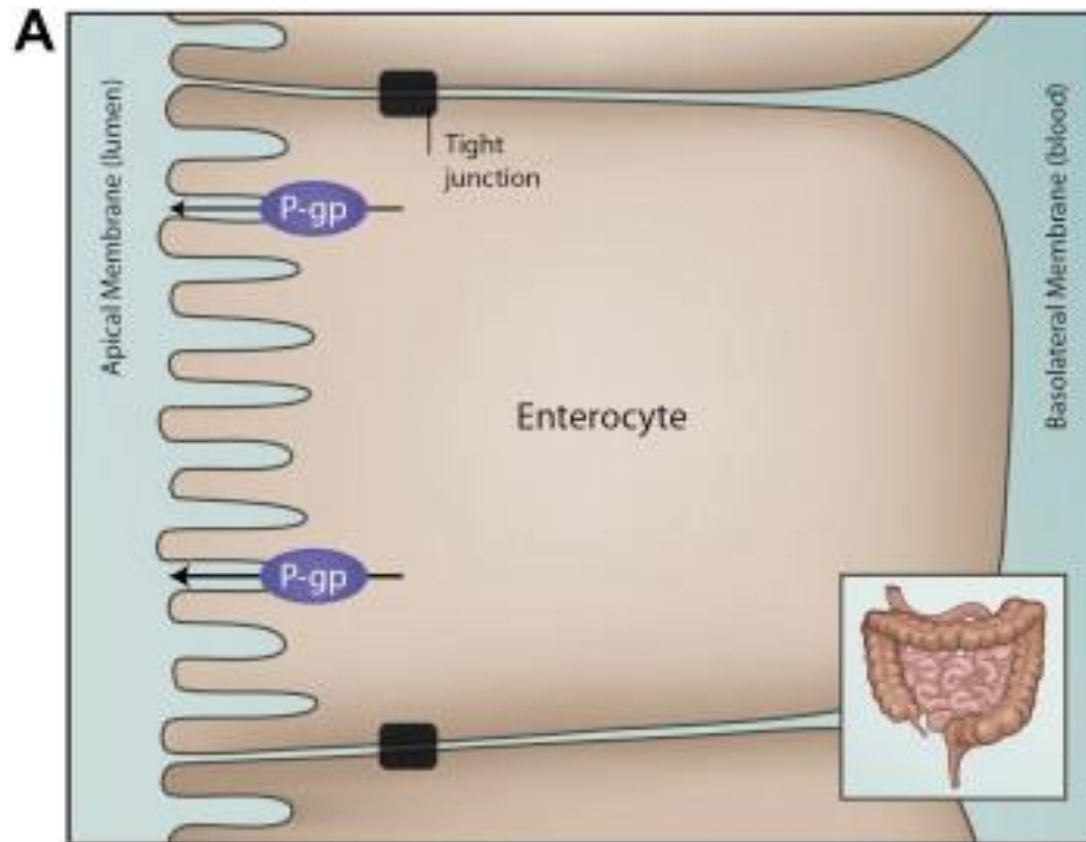
- Efavirenz, névirapine, étravirine
- Rifampicine
- Phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital
- Millepertuis



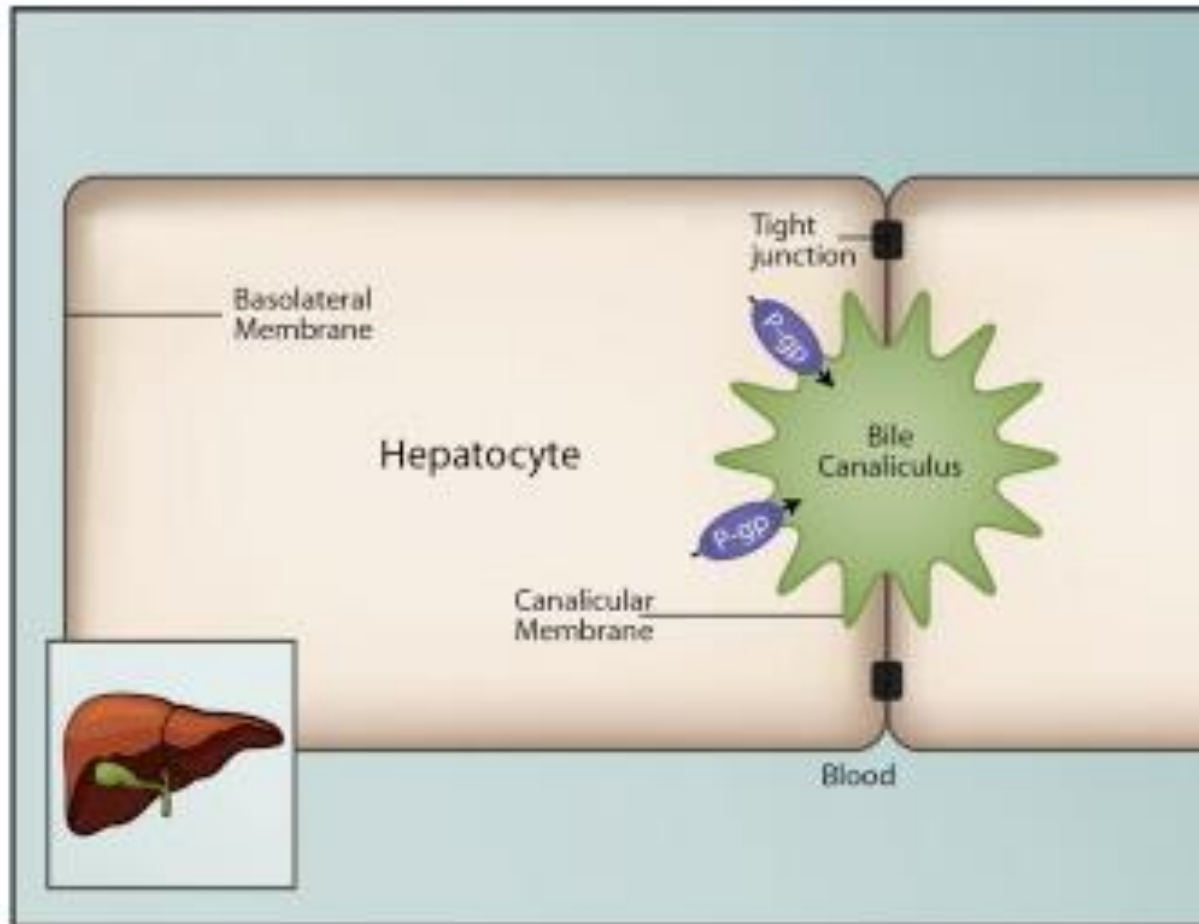
La P-gp: localisation



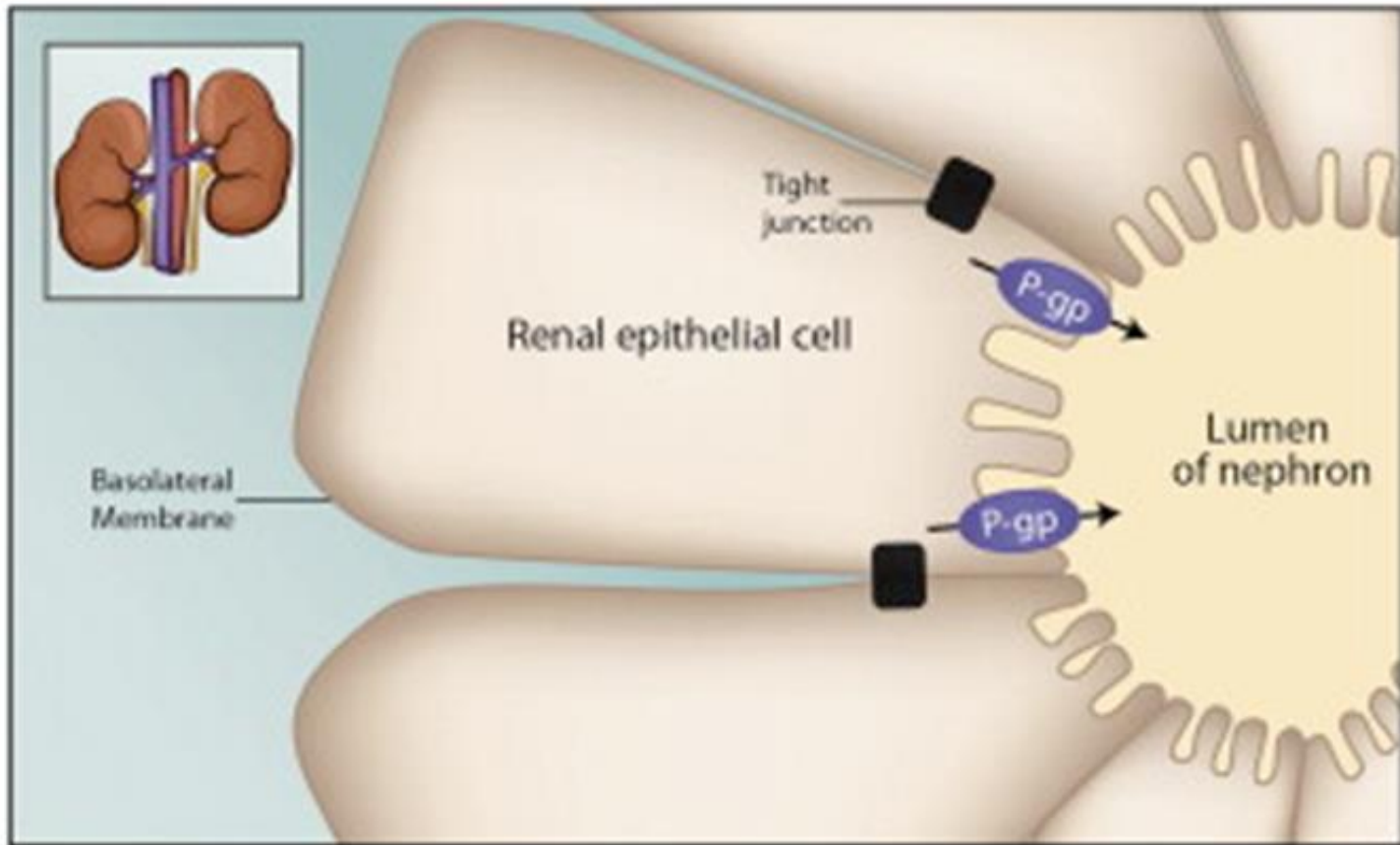
La P-gp: localisation



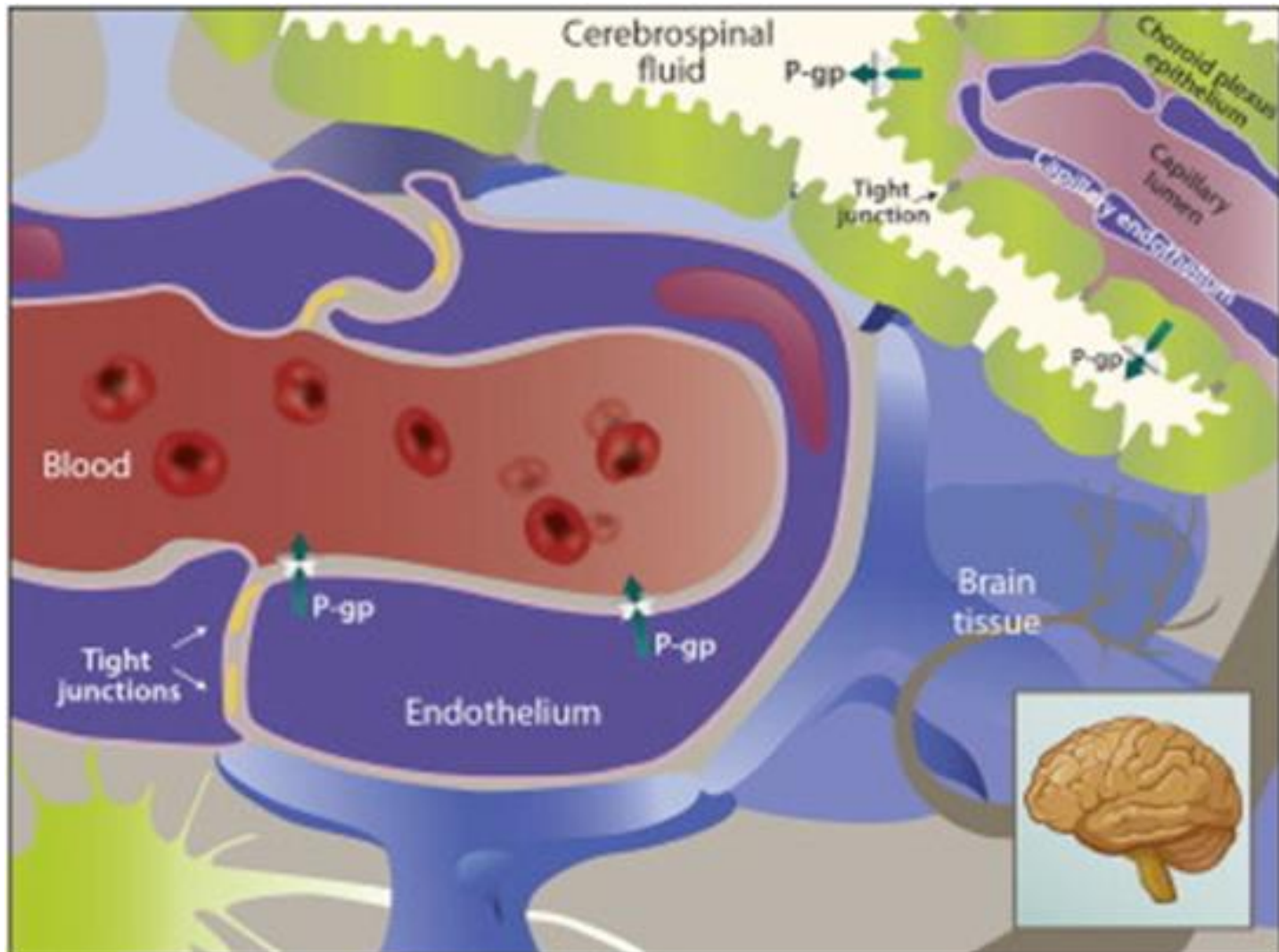
La P-gp: localisation



La P-gp: localisation



La P-gp: localisation



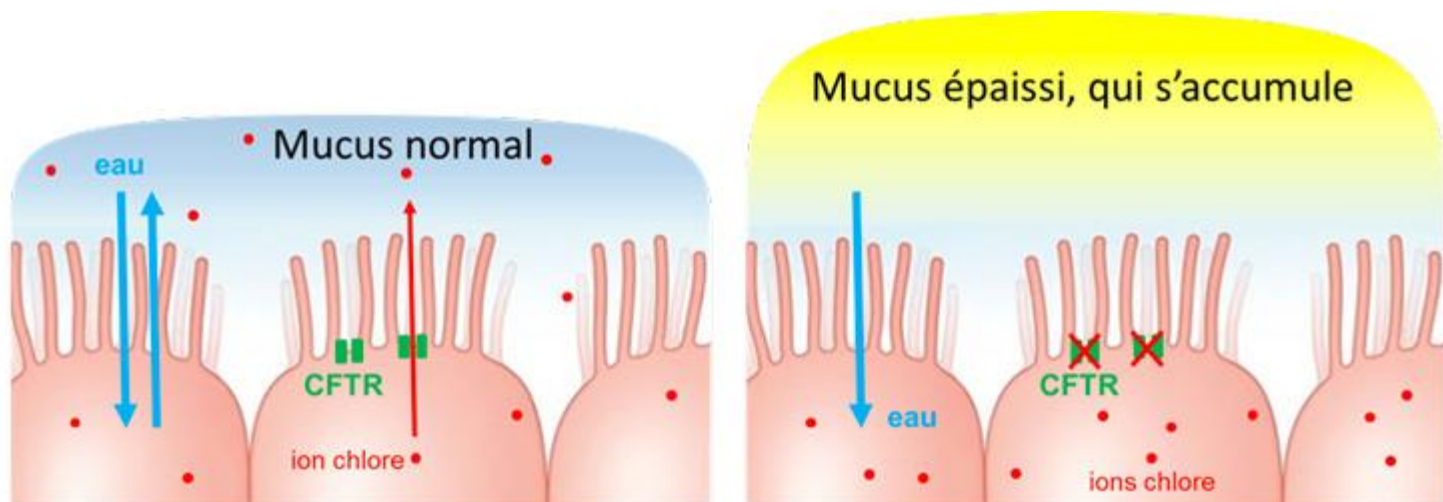
Le CFTR

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

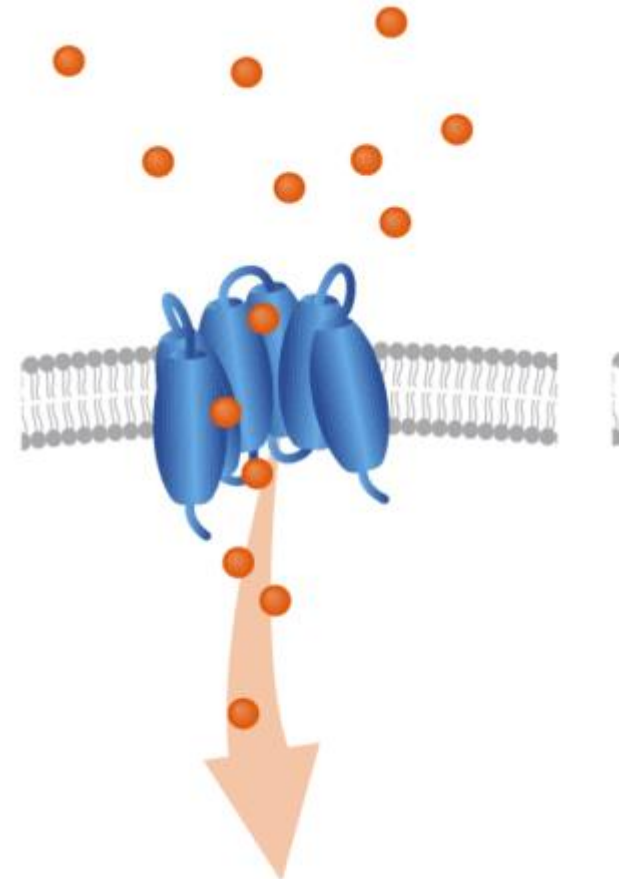
Solute carrier

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

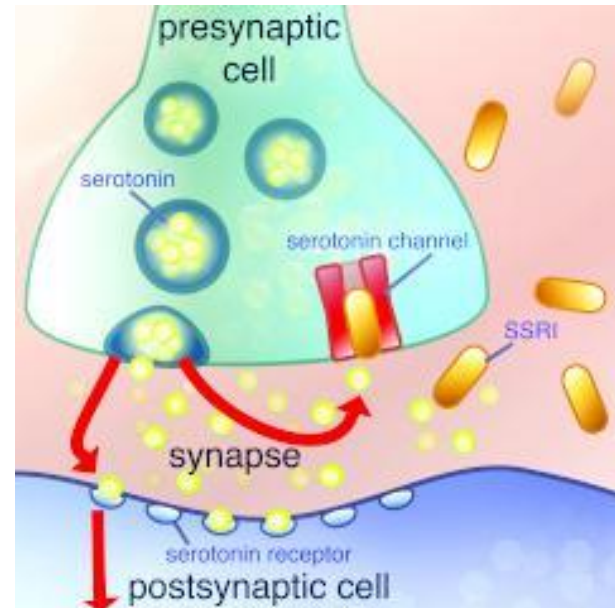
<i>SLC 1A1</i>	EAATs	Glutamate
<i>SLC 2A1→11</i>	GLUT 1 →11	Hexoses (T. facilité)
<i>SLC 5A1/A2</i>	SGLT ½	Hexoses (T. actif)
<i>SLC 7As</i>	L, A, N...	Acides aminés
<i>SLC 15A1/A2</i>	PEPT1/T2	di-tripeptides
<i>SLC 16 A1→6</i>	MCT 1 →6	Acides carboxyliques
<i>SLC 21As (SLC0)</i>	OATPs	Anions organiques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

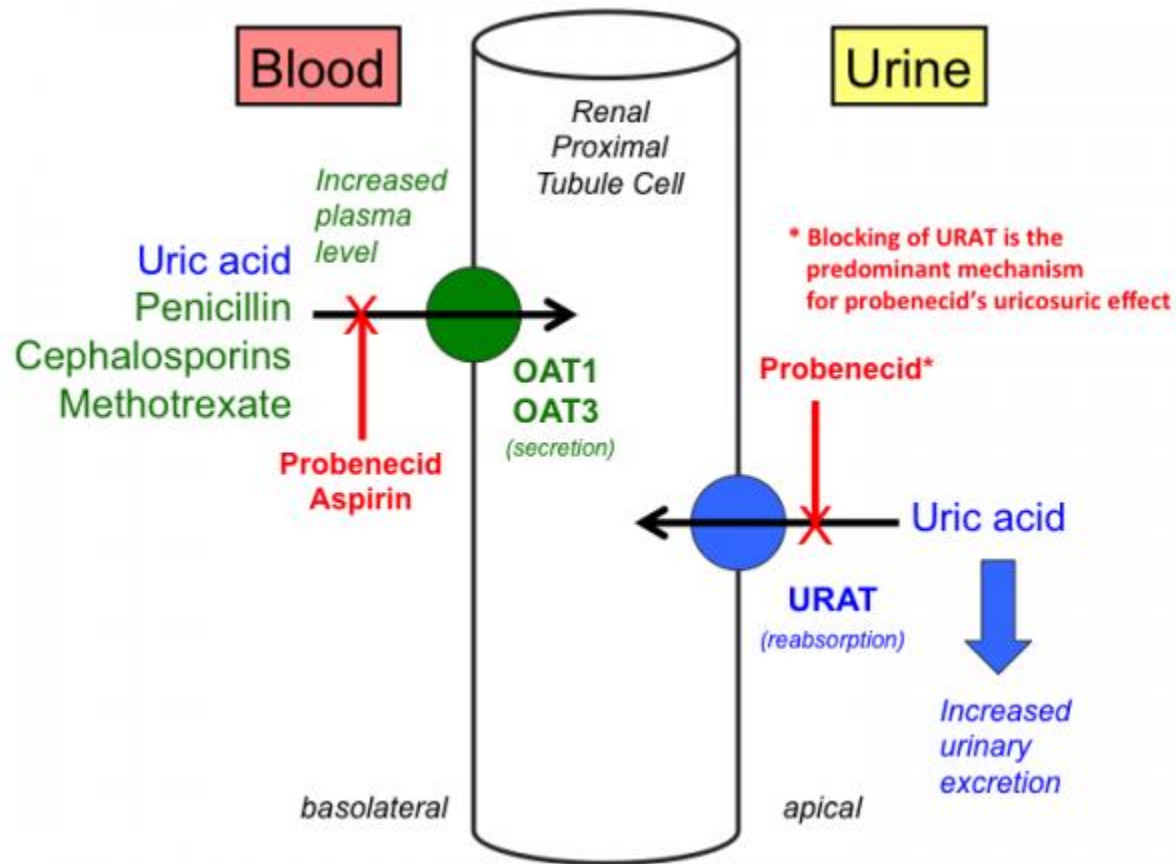
Transporteur de la dopamine

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
Cohort 1 (DTG 50 mg QD)	n = 15	n = 14	
C _{max} (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	
C _{max} (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**

