



La P-Glycoprotéine, une pompe d'efflux : attention aux interactions médicamenteuses

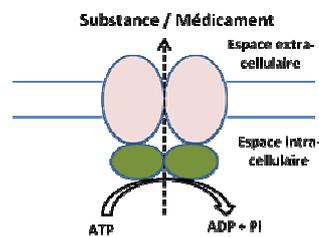
V. Amos Aegerter, V. von Gunten, Institut Central (ICHV), Sion

Transport des médicaments

Les transporteurs transmembranaires influencent le profil pharmacocinétique de nombreux médicaments. Parmi ces transporteurs, l'un des mieux connus et des plus importants d'un point de vue clinique est la glycoprotéine-P (Pgp). La Pgp appartient à la superfamille des transporteurs ABC et a été l'un des premiers transporteurs mis en évidence dans les phénomènes de résistance multidrogue (MDR) des cellules cancéreuses [1].

Qu'est-ce que la glycoprotéine-P ?

La Pgp fonctionne comme pompe d'efflux dépendant de l'ATP (voir ci-dessous). Elle est responsable de l'expulsion hors de la cellule de nombreuses molécules. En éliminant des substances endogènes et exogènes potentiellement toxiques, la Pgp protège ainsi l'organisme. Elle est exprimée principalement dans les organes et les tissus suivants [1]: intestin, foie, barrière hémato-encéphalique, placenta, rein, lymphocytes.



Facteurs influençant la Pgp

La Pgp est codée par le gène ABCB1/MDR1 dont il existe plus de 50 polymorphismes. Une variabilité génétique de ce gène semble impliquée chez des patients non répondeurs à certains traitements ou, au contraire, présentant une toxicité accrue aux médicaments. Récemment, une étude a mis en évidence que les porteurs du génotype ABCB1 3435TT présentaient un risque cardiovasculaire plus élevé après un syndrome coronarien aigu et une intervention coronaire percutanée en raison d'une probable réponse diminuée au *clopidogrel*. Une augmentation de ce risque n'a pas été mise en évidence pour le *prasugrel* [2]. A noter également que certaines tumeurs présentent une expression accrue de la Pgp, ce qui peut favoriser un échec thérapeutique lors de certaines chimiothérapies (voir ci-après) [1].

Interactions médicamenteuses (IA)

L'expression de la Pgp peut [1, 3]:

- augmenter en présence d'inducteurs (Pgp-ind), p.ex : *rifampicine*, *millepertuis*, *ritonavir*, *phénytoïne*, *dexaméthasone*, *vinblastine*, *doxorubicine*.
- diminuer en présence d'inhibiteurs (Pgp-inh), p.ex : *amiodarone*, *dronédarone*, *diltiazem*, *vérapamil*, *atorvastatine*, *tamoxifène*, *clarithromycine*, *méfloquine*, *antifongiques azolés*, *inhibiteurs de la protéase du HIV*, *cyclosporine*, *jus de grapefruit*.

Un grand nombre de substrats de la Pgp sont également substrats du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4).

En cas de polythérapie, il s'en suit donc des IA médicamenteuses potentiellement importantes à prendre en compte, en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Voici quelques exemples :

Pgp et médicaments cardio-vasculaires

De nombreux médicaments utilisés pour les pathologies cardiovasculaires sont substrats de la Pgp : *diltiazem*, *vérapamil*, *amiodarone*, *digoxine*, *furosémide*, *aliskirène*, *ranolazine* etc. Peu de recommandations pratiques concernant l'adaptation posologique de ces substances sont publiées dans l'information officielle. Pour les principes actifs suivants, des informations sont disponibles :

- *Aliskirène* (Rasilez®) : l'administration concomitante de cyclosporine (Pgp-inh) n'est pas recommandée.
- *Digoxine* : si nécessaire, surveiller le taux sérique de digoxine en cas d'association à un Pgp-ind ou Pgp-inh.
- *Ranolazine* (Ranexa®) : attention lors de co-médication avec un Pgp-inh.

Pgp et nouveaux antithrombotiques

- Anticoagulants

Le *rivaroxaban* (Xarelto®) et l'*apixaban* (Eliquis®) sont des substrats de la Pgp et du CYP3A4. Un risque hémorragique accru est donc à anticiper en cas d'administration d'inhibiteurs de cet enzyme et de ce transporteur.

- Antiplaquettaires

- Le *prasugrel* (Efient®) ne semble pas être influencé par les Pgp-ind ou Pgp-inh.
- Le *ticagrelor* (Brilique®) est substrat et inhibiteur faible de la Pgp et du CYP3A4. Les inducteurs du CYP3A4 et de la Pgp peuvent théoriquement diminuer son efficacité antiplaquettaire [4]. L'impact clinique réel n'est pas connu à ce jour.
- Le *clopidogrel* est substrat de la Pgp [2]. La prudence est recommandée en cas de co-médication avec des Pgp-inh (risque d'hémorragie) ou des Pgp-ind (risque de thrombose).

Pgp et colchicine

Des cas de toxicité mortelle et non mortelle ont été rapportés lors de l'administration concomitante de *colchicine* et d'un inhibiteur de la Pgp et/ou du CYP3A4, en particulier : *diltiazem*, *vérapamil*, *cyclosporine*, *antifongiques azolés*, *certaines anti-HIV*, *jus de grapefruit* (1l/j). Dans ce contexte, une diminution de la posologie de la colchicine est conseillée en cas de crise de goutte. Le schéma suivant est recommandé [5] : administrer une dose de 0.5 à 1 mg, ne pas répéter la dose avant 3 jours.

La Pgp et le CYP3A4 semblent aussi impliqués dans des cas de toxicité musculaire lors d'administration conjointe de *colchicine* et de *statines*. Lors d'une crise de goutte, la FDA conseille d'envisager une alternative, p.ex *corticéide* ou *AINS*. Si la *colchicine* est tout de même administrée, il faut surveiller étroitement l'apparition de douleurs ou faiblesse musculaires [5].

Pgp et autres médicaments

- Anticancéreux - immunosuppresseurs

Un grand nombre d'anticancéreux (*daunorubicine*, *doxorubicine*, *étoposide*, *paclitaxel*, *vinblastine*, *vincristine*, *erlotinib*, *trabécitidine* [4]) et d'immunosuppresseurs (*cyclosporine*, *tacrolimus*, *sirolimus*, *évérolimus*) sont connus pour être substrats de la Pgp. Une co-médication avec des Pgp-ind peut donc diminuer leur efficacité. L'administration simultanée des Pgp-inh expose le patient à un risque plus grand d'effets indésirables.

- Opioides : usage détourné du loperamide (Imodium®)

Au niveau de la barrière hémato-encéphalique, la Pgp s'oppose à l'entrée du *loperamide* dans le SNC. L'utilisation d'inhibiteurs forts de la Pgp (*vérapamil*, *quinidine*) conjointement au *loperamide* a été rapportée dans les milieux de la drogue. Cette association permet au *loperamide* de pénétrer dans le SNC et d'exercer son activité opioïde.

Attitude en pratique

Pour la plupart des médicaments substrats de la Pgp, peu d'informations concrètes d'adaptation posologique sont disponibles lors d'administration concomitante avec un Pgp-ind ou Pgp-inh. Dans ces circonstances, l'application de règles de bonne pratique de gestion de IA permet de limiter les risques pour le patient. Dans ce sens, voici quelques principes, adaptés de la Revue Prescrire :

- Si possible éviter les associations à risques
- Pour les associations nécessaires, il faudrait anticiper les conséquences cliniques
- Les conséquences cliniques d'une IA se manifestent non seulement à l'instauration mais aussi à l'arrêt du traitement
- Selon les molécules, la durée de la période à risques n'est pas uniforme
- Certains patients sont plus à risques que d'autres (polymorphisme génétique, âge, co-morbidités, fonction rénale, etc)
- Les patients devraient être informés (prévention des effets indésirables).

Références

- [1] Gutmann H., Drewe J. JSPH, 19/2002, 666-8.
- [2] Mega JL et al. Lancet. 2010 Oct 16;376(9749):1312-9.
- [3] La Revue Prescrire 2010/Tome 30, N°326, 393.
- [4] La Revue Prescrire 2011/Tome 31, N°333, 488.
- [5] FDA : New Safety Information for Colchicine. 06.04.2010. www.fda.gov (consulté en oct 2011).

Personnes de contact

Viviane Amos Aegerter
Dr Vera von Gunten

viviane.amos-aegerter@hopitalvs.ch
vera.vongunten@hopitalvs.ch