

L'imagerie multimodale pour quantifier l'excrétion biliaire des médicaments

Des chercheurs de l'unité BioMaps (Laboratoire d'imagerie médicale multimodale à Paris-Saclay, CEA, CNRS, Inserm) ont développé un protocole d'imagerie permettant d'étudier in vivo la capacité de transport hépatobiliaire responsable de l'élimination de nombreux médicaments.

La plupart des médicaments sont éliminés par la voie hépatobiliaire. La captation hépatique puis l'excrétion biliaire des molécules et de leurs métabolites nécessitent la contribution de systèmes de transport actif. Le transporteur MRP2 (*Multidrug resistance-associated protein 2*) est responsable de la sécrétion du foie vers la bile d'un grand nombre de xénobiotiques et substances endogènes. On sait qu'un déficit fonctionnel en MRP2 peut provoquer une accumulation anormale de ces substances dans le foie et générer une hépatotoxicité. Les approches de pharmacocinétique conventionnelles, qui reposent principalement sur le dosage des médicaments et métabolites dans les fluides biologiques, ne permettent pas d'apprécier la capacité de transport hépatique par MRP2 chez l'Homme.

Des pharmacologues de l'unité BioMaps et de l'Université de Vienne (Autriche) ont repositionné la ^{99m}Tc -mebroféline, un radiopharmaceutique largement utilisé pour la réalisation de gamma-scintigraphies hépatobiliaires, comme sonde d'imagerie moléculaire. En effet, la ^{99m}Tc -mebroféline est un substrat MRP2 et présente l'avantage de ne pas être métabolisée. Des modèles pharmacocinétiques ont été mis au point pour quantifier la capacité de transport MRP2 dans différentes conditions d'inhibition pharmacologique. Les chercheurs ont notamment pu montrer que l'inhibition ciblée de MRP2 peut être obtenue avec certains médicaments et notamment de très faibles doses de ciclosporine, sans moduler l'activité d'autres transporteurs ni la perfusion hépatique, mesurée par imagerie ultrasonore. La combinaison des modalités d'imagerie clinique et l'inhibition pharmacologique sélective de MRP2 sont réalisables chez l'Homme, en milieu hospitalier. Cette stratégie d'imagerie pharmacocinétique devrait permettre d'étudier la régulation de la réserve fonctionnelle de transport MRP2 dans différentes situations pathologiques pour donner une explication mécanistique et moléculaire à certains phénomènes d'hépatotoxicité encore mal expliqués.

Contact : Nicolas TOURNIER nicolas.tournier@cea.fr

Site du laboratoire : <http://www.biomaps.universite-paris-saclay.fr/>

Article

Validation of Pharmacological Protocols for Targeted Inhibition of Canalicular MRP2 Activity in Hepatocytes Using [^{99m}Tc]mebrofenin Imaging in Rats

Solène Marie, Irene Hernández-Lozano, Louise Breuil, Wadad Saba, Anthony Novell, Jean-Luc Gennisson, Oliver Langer, Charles Truillet, Nicolas Tournier

Pharmaceutics. 2020 May 27;12(6):E486. doi:10.3390/pharmaceutics12060486.

PMID: 32471244 DOI: 10.3390/pharmaceutics12060486

<https://www.mdpi.com/1999-4923/12/6/486>

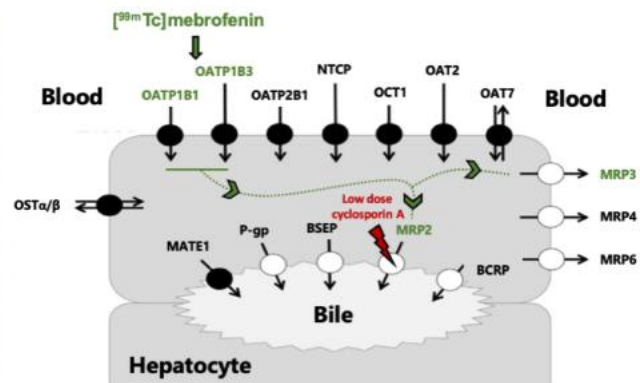
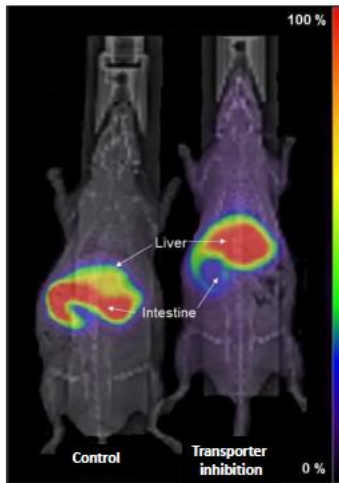


Illustration : l'imagerie scintigraphique à la ^{99m}Tc -mebrofénine permet d'étudier l'activité de certains transporteurs hépatiques grâce au développement de protocoles d'inhibition pharmacologiques ciblés.