



Yat Hei Leung

Faculté de pharmacie

Université 
de Montréal

SOUTENANCE DE THÈSE

**Mercredi, 29 août 2018
à 14 heures**

Salle S1-125, Pavillon Jean-Coutu

**Inhibition of the lactic acid transporters MCT1 and MCT4 as an
underlying mechanism for drug-induced myopathy**

JURY DE THÈSE

**Président-rapporteur : Sylvie Marleau
Directeur : Jacques Turgeon
Codirectrice : Véronique Michaud
Membre du jury : Denis deBlois**

**Examinateur externe : Frédéric Calon
Représentant de la doyenne
de la FESP: Raynald Bergeron**

Résumé :

Les myopathies induites par les médicaments représentent un effet secondaire sérieux causé par plusieurs médicaments. Ces symptômes musculaires varient de myalgies légères avec ou sans élévation de créatine kinase, faiblesse musculaire, myosite, jusqu'à de rares rhabdomyolyses potentiellement mortelles. Bien que les myalgies légères soient tolérables, les myopathies chroniques affectent la qualité de vie des patients, requérant souvent la cessation d'une thérapie efficace. Le mécanisme sous-jacent à ces myotoxicités causées par les médicaments est connu pour certains composés, mais demeure obscur pour plusieurs (ex. statines). Les statines constituent une thérapie efficace pour la diminution du cholestérol, mais elles sont reconnues pour causer ces effets secondaires. De nombreux facteurs augmentant les concentrations plasmatiques de statines (doses élevées, interactions médicamenteuses, polymorphismes génétiques) semblent être liés à une fréquence de myotoxicité plus élevée. Conséquemment, le métabolisme et le transport des médicaments, contrôlant l'absorption globale, la distribution et l'élimination, peuvent devenir importants. Cependant, ces facteurs peuvent seulement expliquer partiellement les désordres musculaires observés.

Même si plusieurs mécanismes sont proposés pour les myotoxicités induites par les statines, le mécanisme exact responsable de cet effet est controversé, puisque les études rapportent des résultats contradictoires. Puisque l'exercice semble exacerber les douleurs musculaires chez les patients prenant des statines, l'hypothèse derrière ce projet est que le transport de l'acide L-lactique par les transporteurs de monocarboxylates serait impliqué dans le développement des myotoxicités. Puisque l'acide L-lactique est l'un des sous-produits majeurs résultant de l'activité physique, son élimination efficace des cellules musculaires est essentielle. L'administration de médicaments inhibant compétitivement ces transporteurs pourrait mener à une perturbation de l'homéostasie de l'acide L-lactique et à des désordres musculaires. L'objectif du premier volet de cette étude était d'évaluer le potentiel d'inhibition des médicaments acides sur le transport d'acide L-lactique en utilisant les lignées cellulaires cancéreuses Hs578T et MDA-MB-231 exprimant sélectivement MCT1 ou MCT4, respectivement. Ces lignées cellulaires ont permis la caractérisation des transporteurs avec la détermination de leurs paramètres cinétiques et d'inhibition. Le but principal du deuxième volet de cette étude était de confirmer le potentiel d'inhibition de l'atorvastatine, simvastatine, rosuvastatine et loratadine sur le transport d'acide L-lactique dans un cadre plus physiologique en utilisant des cellules musculaires squelettiques primaires humaines (SkMC). L'objectif global de ce projet de doctorat était de mieux comprendre les mécanismes derrière certaines myopathies induites par les médicaments, plus spécifiquement celles induites par les statines et la loratadine, en étudiant les transporteurs de monocarboxylates impliqués dans le transport d'acide L-lactique et l'homéostasie du pH dans le muscle.

La loratadine et l'atorvastatine ont démontré le meilleur potentiel d'inhibition de l'efflux d'acide L-lactique dans les lignées cellulaires, une observation confirmée dans les SkMC. Cette inhibition pourrait causer une accumulation intracellulaire d'acide L-lactique menant à une acidification et à des désordres musculaires.

De futures études dans des modèles in vivo sont requises pour confirmer l'impact physiologique de nos résultats dans un cadre clinique. Ces données permettraient une meilleure compréhension des myopathies induites par les statines et la loratadine et permettraient ainsi de prévenir leur occurrence en optimisant les stratégies thérapeutiques.

Publications :

Leung YH, Belanger F, Lu J, Turgeon J, Michaud V. Effects of a Series of Acidic Drugs on L-Lactic Acid Transport by the Monocarboxylate Transporters MCT1 and MCT4. *Curr Pharm Biotechnol*. 2017;18(14):1141-50.

Leung YH, Turgeon J, Michaud V. Study of Statin- and Loratadine-Induced Muscle Pain Mechanisms Using Human Skeletal Muscle Cells. *Pharmaceutics*. 2017;9(42):1-13.