

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 octobre 2019

Par **Joseph BERTHIER**

Né le 12 janvier 1991, à Limoges

**LE TRANSPORTEUR D'EFFLUX MRP4 : ÉTAT DES
CONNAISSANCES ET RÔLE DANS LA PHARMACOLOGIE DES
ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS**

Thèse dirigée par M. le Professeur Nicolas PICARD

Examineurs :

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX, Limoges

M. le Professeur Nicolas PICARD, Limoges

M. le Docteur Jean-Baptiste WOILLARD, Limoges

Mme le Docteur Fabienne THOMAS-JEAN, Toulouse

M. le Docteur Sylvain COUDERC, Limoges

M. le Docteur David LÉGER, Limoges

M. le Docteur Valentin DAVID, Limoges

Président
Directeur de thèse
Membre du jury
Membre du jury
Membre du jury
Membre invité
Membre invité



Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2019

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'État de docteur en Pharmacie

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 octobre 2019

Par **Joseph BERTHIER**

Né le 12 janvier 1991, à Limoges

**LE TRANSPORTEUR D'EFFLUX MRP4 : ÉTAT DES
CONNAISSANCES ET RÔLE DANS LA PHARMACOLOGIE DES
ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS**

Thèse dirigée par Pr Nicolas Picard

Examineurs :

M. le Professeur Franck SAINT-MARCOUX, Limoges

M. le Professeur Nicolas PICARD, Limoges

M. le Docteur Jean-Baptiste WOILLARD, Limoges

Mme le Docteur Fabienne THOMAS-JEAN, Toulouse

M. le Docteur Sylvain COUDERC, Limoges

M. le Docteur David LÉGER, Limoges

M. le Docteur Valentin DAVID, Limoges

Président
Directeur de thèse
Membre du jury
Membre du jury
Membre du jury
Membre invité
Membre invité



Liste des enseignants

Le 1^{er} novembre 2018

PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
FAGNERE Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE - CHIMIE ORGANIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
TROUILLAS Patrick	CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

CHAUZEIX Jasmine	HÉMATOLOGIE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)
JOST Jérémy	PHARMACIE CLINIQUE (du 01.11.2018 au 31.10.2019)

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
----------------------------	-----------------------------------



BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BÉGAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTRÔLE DU MÉDICAMENT
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLÉDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSÉE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FABRE Gabin	SCIENCES PHYSICO-CHIMIQUES ET INGÉNIERIE APPLIQUÉE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LAVERDET-POUCH Betty	PHARMACIE GALÉNIQUE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE (jusqu'au 31.01.2019)
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATÉRIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

VIGNOLES Philippe

BIOPHYSIQUE, BIOMATHÉMATIQUES ET
INFORMATIQUE

ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

BOUDOT Clotilde

MICROBIOLOGIE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

RIOUX Benjamin

CHIMIE ORGANIQUE ET THÉRAPEUTIQUE
(du 01.09.2018 au 31.08.2019)

PROFESSEUR CERTIFIÉ :

VERCELLIN Karen

ANGLAIS

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

(jusqu'au 30.09.2019)

DREYFUSS Gilles

(jusqu'au 30.09.2019)

MOESCH Christian

(jusqu'au 01.01.2019)

Remerciements

Je tiens sincèrement à remercier le Professeur Pierre Marquet de m'avoir permis de comprendre et d'apprécier la formidable discipline qu'est la pharmacologie. J'admire vos brillants enseignements ainsi que vos remarques, toujours pertinentes. Merci encore de m'avoir accueilli toutes ces années dans votre laboratoire ; ce fut pour moi une expérience très enrichissante. Soyez assuré de mon profond respect et de ma gratitude.

Je remercie particulièrement le Professeur Nicolas Picard, mon directeur de thèse, pour toute l'aide apportée dans l'élaboration de ce manuscrit, de sa conception jusqu'à sa réalisation ; mais surtout pour m'avoir fait partager son savoir et sa passion de la pharmacogénétique. Les déficits en dihydropyrimidine déshydrogénase n'ont désormais plus de secrets pour moi.

Je tiens à remercier chaleureusement le Professeur Franck Saint-Marcoux de me faire l'honneur de présider cette thèse. Merci également de t'être investi pendant tout mon cursus et plus récemment pour mes articles scientifiques. Sois assuré de ma plus profonde reconnaissance et de tout mon respect.

Merci au Dr Jean-Baptiste Woillard d'avoir accepté de faire partie de mon jury. Ta disponibilité et ta gentillesse m'ont touché, ton sens de l'humour aussi. Merci pour tous ces échanges. Maintenant, et grâce à toi, la pharmacocinétique de population m'est plus claire et intéressante. Je te souhaite également une paisible vie en tant que père de famille.

Je remercie également le Dr Fabienne Thomas-Jean, qui me fait l'honneur d'avoir accepté de juger ce travail. Tes travaux et connaissances sur les transporteurs enrichiront sans nul doute ce manuscrit. Merci également de m'avoir encadré lors de mon passage à l'IUCT. J'ai pris un immense plaisir à travailler avec toi ainsi qu'avec le Professeur Etienne Chatelut. J'espère que nous aurons l'occasion de travailler à nouveau ensemble.

Merci au Dr Sylvain Couderc de s'être intéressé à ma thèse, ainsi que de s'en prêter juge. Je te remercie pour ta bonne humeur et ton fair-play au baby-foot.

Merci au Dr David Léger d'avoir accepté de siéger dans ce jury. Je me souviens d'avoir effectué un TP que tu encadrais en 4^{ème} année. Ceci fut pour moi une expérience très intéressante et inédite dans le domaine de la biologie moléculaire.

Merci au Dr Valentin David d'avoir accepté de participer à cette thèse. Ta soif de connaissances, ainsi que ta capacité à t'exprimer dans les moments les plus décisifs m'ont toujours fasciné.

Je remercie également le Dr Caroline Monchaud de m'avoir enseigné la rigueur et le sens de du mot « qualité » tout au long de mes années passées au laboratoire.

Je tiens à remercier le Dr Souleiman El-Balkhi pour les enseignements de toxicologie. Nos conversations « rock-and-rollesques » ont égayé les journées plus difficiles.

Je remercie très chaleureusement Naïma et Sylvain pour leur disponibilité et leur gentillesse, ainsi que tous les techniciens du laboratoire avec qui j'ai pris un grand plaisir à apprendre

l'ensemble des subtilités de l'Analytique. Merci pour tous vos enseignements et les moments agréables passés ensemble.

Merci à tous mes co-internes : Maxime alias Macouille, Béné, Ali, Damien, Alexandre, Marc, Pauline, Thomas... Grâce à vous, les années d'internat ont été plus fun.

Merci également à toutes les secrétaires du laboratoire, toujours très réactives et participant dans la bonne humeur au fonctionnement du service.

Merci aux praticiens du secteur de la pharmacovigilance qui m'ont toujours formidablement renseigné et apporté leur aide.

Je tiens à remercier également tous les membres de l'unité INSERM 1248 IPPRITT pour leur soutien et leur conseils pertinents.

Merci à tous les membres de ma famille. Vous avez toujours été présents, et me soutenez depuis maintenant 28 ans. Merci à mon père pour cet incroyable don culinaire ; grâce à toi je me porte très bien aujourd'hui. Merci à ma mère pour son indéfectible persévérance, dans tous les domaines. Je remercie mes deux grand-mères, qui sont de formidables personnes et qui ont toujours eu des histoires fascinantes à nous raconter.

Merci à la famille Barbier ; vous êtes ma seconde famille. Merci encore pour votre soutien quotidien sans faille.

Merci aussi à Philippe Margot et à mon cousin Romain Boullaud ; vous m'avez tous les deux donné l'envie et le courage de réaliser les études de pharmacie.

Merci à tous mes amis de très longue date, du lycée, de la fac et d'ailleurs ! L'aventure n'aurait pas été la même sans vous.

Merci à toi Camille de partager ma vie et de chaque jour faire mon bonheur. Merci de m'avoir aidé à la correction de ce manuscrit.

A La Mémoire de Yann Le Flahec.

Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Introduction	16
I. Les transporteurs transmembranaires	17
I.1. Transporteurs ABC	17
I.1.1. Transporteur BCRP	17
I.1.2. Transporteurs de type MRP	17
I.1.3. La P-gp, un exemple de transporteurs ABCB	18
I.2. Transporteurs SLC	18
I.2.1. Transporteurs de Type OATP	19
I.2.2. Transporteurs de Type OAT	20
I.2.3. Transporteurs de Type OCT	20
I.2.4. Transporteurs de type MATE	21
I.3. Méthodes d'études <i>in vitro</i> des transporteurs	23
II. Le transporteur MRP4	26
II.1. Rôle de MRP4 en pharmacologie	27
II.1.1. Substrats et Inhibiteurs	27
II.1.2. Rôle de MRP4 dans la pharmacocinétique des médicaments	29
II.1.2.1. Au niveau du rein	29
II.1.2.2. Au niveau du système nerveux central	30
II.1.2.3. Au niveau du foie	31
II.1.2.4. Au niveau des cellules mononucléées du sang	33
II.1.3. Rôle de MRP4 dans la pharmacodynamie des médicaments	33
II.1.3.1. Au niveau de l'agrégation plaquettaire	33
II.1.3.2. MRP4 et cancer	35
II.1.3.3. MRP4 et infection	36
II.2. Variabilité de l'activité du transporteur et conséquences cliniques	37
II.2.1. Interactions médicamenteuses	37
II.2.1.1. Antiviraux	37
II.2.1.2. Anticancéreux	37
II.2.2. Polymorphismes génétiques	39
III. Interactions médicamenteuses : Les AINS et MRP4, une sous estimation du risque potentiel ?	42
III.1. Mode d'action des AINS	42
III.2. Les prostaglandines et cyclooxygénases	42
III.3. Classification et propriétés des AINS	44
III.3.1. Les salicylés	44
III.3.2. Les dérivés de l'acide anthranilique	45
III.3.3. Les dérivés arylpropioniques	46
III.3.4. Les dérivés arylacétiques	46
III.3.5. Les coxibs	46
III.3.6. Les oxicams	47
III.4. Relation AINS et transporteur MRP4	48
III.4.1. MRP4 : un des mécanismes de résistance à l'aspirine	48
III.4.2. Les AINS : de puissants inhibiteurs de MRP4	49
Conclusion	51

Références bibliographiques.....	52
Annexes	63
Serment De Galien.....	89

Table des illustrations

Figure 1 : Représentation phylogénique des transporteurs de la famille OATP	20
Figure 2 : Les transporteurs impliqués dans le transport de xénobiotiques et de médicaments.....	22
Figure 3 : Localisation de MRP4 sur les différents organes.....	26
Figure 4 : Représentation du transporteur MRP4	27
Figure 5 : Localisation des transporteurs rénaux	30
Figure 6 : Localisation des transporteurs au niveau de la barrière hémato-encéphalique....	31
Figure 7 : Localisation des transporteurs hépatiques et biliaires	32
Figure 8 : Mécanisme d'action du BAY 60-2770	35
Figure 9 : Impact de la surexpression de MRP4 sur l'efflux des médicaments.....	36
Figure 10 : Représentation du mécanisme lié à la sécrétion de liquide intestinal (diarrhée) induite par l'irinotécan	38
Figure 11 : Métabolisme de l'acide arachidonique	43
Figure 12 : Structures de l'acide salicylique et anthranilique	45
Figure 13 : Sélectivité relative des AINS pour COX1/2	47

Table des tableaux

Tableau 1 : Applications, avantages et inconvénients des systèmes d'études des transporteurs	23
Tableau 2 : Principaux substrats et inhibiteurs de MRP4	27
Tableau 3 : Liste des 12 variants pour le gène <i>ABCC4</i> ayant un impact clinique	39
Tableau 4 : Rôles physiologiques des cyclooxygénases	43
Tableau 5 : Rôles physiologiques des prostaglandines stables	44

Liste des abréviations

ADP : Adénosine diphosphate

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique

ANSM : Agence nationale de sûreté du médicament et des produits de santé

ARNm : Acide ribonucléique messager

ATP : Adénosine triphosphate

AUC : Area under the curve (aire sous la courbe des concentrations)

BCRP : Breast cancer resistance protein

COX : Cyclooxygénase

FDA : Food and drug administration

GCV : Ganciclovir

GMPc : Guanosine monophosphate cyclique

GSH : Glutathion réduit

HEK : Human embryonic kidney

IC50 : Concentration inhibitrice médiane

IC 95% : Intervalle de confiance à 95%

Ki : Constante d'inhibition

Km : Constante de Michaelis-Menten

MATE : Multidrug and toxic extrusion

MTX : Méthotrexate

MRP : Multidrug resistance protein

OAT : Organic anion transporter

OCT : Organic cation transporter

OATP : Organic anion transporting polypeptide

PG : Prostaglandines

P-gp : P-glycoprotéine

SLC : Solute carriers

SNC : Système nerveux central

SNP : Single nucleotide polymorphisms

TXA2 : Thromboxane A2

VASP : Vasodilatator stimulated phosphoprotein

VIH : Virus de l'immunodéficience humaine

Introduction

Le passage de nombreux médicaments et molécules endogènes à travers les membranes cellulaires est assuré par des protéines appelées transporteurs membranaires. Les transporteurs membranaires sont rattachés à deux super-familles principales : la famille des transporteurs ABC (ATP binding cassette) et la famille des SLC (solute carriers).

À ce jour, plus de 400 gènes codant pour des transporteurs ont été découverts dans le génome humain. Les transporteurs ABC sont des transporteurs actifs qui utilisent l'énergie de l'hydrolyse de l'ATP pour véhiculer des substrats à travers une membrane cellulaire.

Les SLC peuvent assurer un transport dit facilité, sans apport extérieur d'énergie (l'énergie nécessaire est générée par la diffusion de la molécule vers le milieu d'arrivée). Dans ce cas, le canal formé par le transporteur permet de lever la plupart des contraintes physicochimiques s'opposant au franchissement membranaire. Ils sont également impliqués dans le transport secondairement actif, c'est-à-dire qu'ils transportent leurs substrats contre un gradient à travers la membrane en couplant le transport d'un autre substrat.

Le rôle des transporteurs dans les phases ADME (absorption, distribution, métabolisme et excrétion) des médicaments a fait l'objet d'études approfondies au cours des deux dernières décennies, mais leurs rôles physiologiques ont été très peu étudiés. Il apparaît de plus en plus que la compréhension du rôle des transporteurs dans des conditions normales et pathologiques est indispensable pour le développement de nouveaux médicaments ou de nouvelles thérapies.

D'autre part, les modifications du transport peuvent être la conséquence d'interactions médicamenteuses mais aussi d'altérations fonctionnelles dues à des variations génétiques (polymorphismes). Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont démontré que les interactions médicamenteuses observées pourraient être expliquées par une altération de la fonction des transporteurs. Étant donné que plusieurs médicaments largement prescrits sont des substrats pour les transporteurs et que l'administration de plusieurs médicaments devient de plus en plus courante en thérapeutique, ces transporteurs représentent des cibles moléculaires importantes dans les mécanismes d'interactions médicamenteuses.

De plus, les polymorphismes des gènes codant pour les transporteurs peuvent également influencer l'expression, la localisation ou la cinétique de transport, ceci entraînant une modification des concentrations plasmatiques d'un substrat médicamenteux donné. Cela contribue également à ce que l'on appelle la variabilité interindividuelle. Il apparaît alors évident que la poursuite des investigations dans ces domaines aura probablement un impact considérable sur la thérapeutique permettant d'éviter ou de prédire les effets indésirables dû aux médicaments afin d'optimiser l'individualisation des traitements.

I. LES TRANSPORTEURS TRANSMEMBRANAIRES

I.1. Transporteurs ABC

Les transporteurs de la famille ABC comprennent les transporteurs de type ABCG (dont le représentant le plus important est le transporteur BCRP), les transporteurs de type ABCC (représentés par les transporteurs de la famille MRP 1-9) et les transporteurs de type ABCB (dont le plus important de tous est le transporteur ABCB1 (P-gp)).

Ils ont un rôle exclusif d'efflux. Les transporteurs peuvent faciliter la sortie de xénobiotiques des cellules en vue d'une élimination (rénale ou biliaire par exemple), ou permettre de s'opposer à l'entrée cellulaire de xénobiotiques tant au niveau intestinal qu'au niveau de barrières physiologiques (hémato-encéphalique, hémato-placentaire etc.).

I.1.1. Transporteur BCRP

Le transporteur BCRP (Breast Cancer Resistance Protein / ABCG2) fait partie de la sous-famille ABCG de la superfamille des transporteurs ABC. Ce transporteur permet de limiter l'accumulation cellulaire de divers composés. Il est situé au niveau de la membrane sinusoïdale des hépatocytes et au niveau de la membrane apicale des entérocytes [1].

BCRP a pour rôle de faciliter l'excrétion hépatobiliaire et peut donc limiter la biodisponibilité orale de ses médicaments substrats [2], [3]. En effet, l'étude fonctionnelle du transporteur réalisée sur des souris déficientes pour BCRP ou encore sur des études de pharmacogénétiques chez l'homme, corrobore cette hypothèse. BCRP est aussi présent au niveau du placenta et du système nerveux central et des glandes mammaires où il augmente le transfert de substrats dans le lait maternel, augmentant ainsi l'exposition à de potentiels xénobiotiques aux nouveau-nés allaités [4].

BCRP prend en charge plusieurs substrats médicamenteux ou endogènes. Le transporteur BCRP a également été associée au phénomènes de « multi-drug resistance » participant au développement / progression de pathologies tumorales [5]-[7]. Dans l'ensemble, BCRP est impliqué dans divers processus physiopathologiques et pharmacologiques.

I.1.2. Transporteurs de type MRP

Les neuf protéines de type MRP représentent la majeure partie des 12 membres de la sous-famille MRP / CFTR appartenant aux 48 transporteurs de type ABC. L'étude fonctionnelle de la plupart des membres de la sous-famille MRP montre une grande spécificité de substrats pour le transport de substances anioniques endogènes et des xénobiotiques.

Les substrats types comprennent des conjugués du glutathion tels que le leucotriène C4 pour MRP1, MRP2 et MRP4 [8]-[10] ; des substances conjuguées à la bilirubine pour MRP2 et MRP3 [11], [12] ; et l'AMP cyclique et le GMP cyclique pour MRP4 [13]-[15], MRP5 et MRP8. Le glutathion réduit (GSH) peut parfois s'avérer nécessaire au transport de substrats comme en témoignent le co-transport de la vincristine avec le GSH par MRP1 [16] et le co-transport de GSH avec des acides biliaires ou encore de GSH avec le leucotriène B4 par MRP4 [10]. Ce système de co-transport des substrats via le GSH est très caractéristique et unique des transporteurs MRP.

Un des rôles des membres de la sous-famille MRP en physiopathologie concerne la libération de médiateurs pro-inflammatoires et immunomodulateurs, tels que les leucotriènes et les prostanoïdes. Les transporteurs MRP sont aussi impliqués dans certaines pathologies : à titre d'exemple, il est observé un déficit héréditaire du transporteur MRP2 associé à une hyperbilirubinémie conjuguée dans le syndrome de Dubin-Johnson [17], ou une mutation dans le gène codant pour MRP6 (*ABCC6*) dans le pseudo-xanthome élastique [18]-[20].

Les transporteurs de la sous-famille MRP sont très importants dans l'efflux de nombreux substrats. L'élimination hépatobiliaire et rénale de nombreux médicaments et de leurs métabolites est médiée par MRP2 (au niveau de la membrane apicale du tubule proximal rénal et des hépatocytes) et MRP4 (au niveau de la membrane basale des hépatocytes et membrane apicale du tubule proximal rénal).

L'inhibition de ces pompes d'efflux est susceptible d'affecter la pharmacocinétique des médicaments, mais elle peut être compensée par d'autres pompes d'efflux ayant des spécificités relatives de substrats différentes.

I.1.3. La P-gp, un exemple de transporteurs ABCB

La P-glycoprotéine (P-gp) est l'un des transporteurs les plus étudiés en termes d'interactions médicamenteuses et de phénomènes de « drug resistance ». La P-gp est exprimée dans de nombreux organes clés, tels que l'intestin grêle, la barrière hémato-encéphalique, les reins et le foie [21]-[24]. Par conséquent, des interactions médicamenteuses en lien avec la P-gp peuvent se produire au niveau de ces divers organes et tissus.

Au cours de la dernière décennie, de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* ont montré que l'induction ou l'inhibition de la P-gp peut conduire à des interactions médicamenteuses. Par exemple, l'induction de l'activité de la P-gp intestinale peut diminuer la biodisponibilité de médicaments administrés par voie orale et donc conduire à une efficacité thérapeutique réduite. C'est le cas pour l'interaction digoxine-rifampicine, où l'induction de la P-gp intestinale par la rifampicine diminue significativement la concentration de digoxine administrée par voie orale ; tandis qu'il n'y a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de digoxine lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse [25]. Inversement, l'inhibition de l'activité de la P-gp intestinale peut entraîner une augmentation de la biodisponibilité, avec comme conséquence un risque accru d'effets secondaires indésirables. C'est également le cas pour l'interaction digoxine-talinolol, où l'inhibition de la P-gp intestinale par le talinolol augmente significativement les concentrations plasmatiques de digoxine administrée par voie orale ; alors qu'il n'y a pas d'effet sur les concentrations plasmatiques de digoxine lorsqu'elle est administrée par voie intraveineuse [26].

D'autre part, le gène *ABCB1* est hautement polymorphe et de nombreuses études se sont intéressées aux liens entre ces polymorphismes et la pharmacocinétique des médicaments [27].

I.2. Transporteurs SLC

Les transporteurs de la super-famille SLC comprennent les transporteurs de type MATE, OAT, OCT et OATP. Ils ont pour rôle l'influx c'est à dire de faciliter l'entrée de xénobiotiques dans les cellules.

I.2.1. Transporteurs de Type OATP

Les transporteurs de type OATP forment une vaste famille de transporteurs d'influx classés en sous-familles (figure 1). Les membres de cette grande sous-famille à prendre en considération lors d'études précliniques sont les transporteurs OATP1B1, OATP1B3 [28]. La distribution tissulaire de ces derniers semble être ubiquitaire. Néanmoins, ces transporteurs jouent un rôle très important dans l'influx des médicaments au niveau hépatique (membrane basolatérale).

A l'instar des transporteurs MRP, les OATP ont aussi beaucoup de substrats en commun. Ainsi les substrats communs d'OATP1B1/B3 comprennent des inhibiteurs de l'HMGCoA-réductase (statines) tels que la pravastatine, rosuvastatine, atorvastatine et pitavastatine [29]-[31]. Ils comprennent aussi des antibiotiques comme la benzylpénicilline et la rifampicine [32], [33] mais également le méthotrexate (MTX) et des antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (sartans) comme le valsartan [34].

Plusieurs études montrent que l'inhibition du transport OATP-dépendant des statines par d'autres médicaments conduit à de multiples effets indésirables. A titre d'exemple, la ciclosporine est responsable de l'inhibition du transport de la cérvastatine *in vitro* [35], ou de l'augmentation des concentrations de cérvastatine *in vivo*, chez des patients transplantés rénaux [36].

Il a été montré que l'administration concomitante de cérvastatine et de gemfibrozil (autre hypolipémiant) conduisait à une aire sous la courbe des concentrations (AUC) de cérvastatine 6 fois plus élevée dans une cohorte de patients sains [37]. L'inhibition de l'influx peut donc entraîner une élévation de l'exposition à la cérvastatine et accroître le risque de rhabdomyolyse induite par les statines. Ces observations ont finalement contribué au retrait du marché de la cérvastatine.

Le polymorphisme du gène codant pour OATP1B1 : SLCO1B1 c. 521T>C semble être le plus important car il est associé à une plus forte exposition sanguine aux statines, au répaglinide et à l'irinotécan [38].

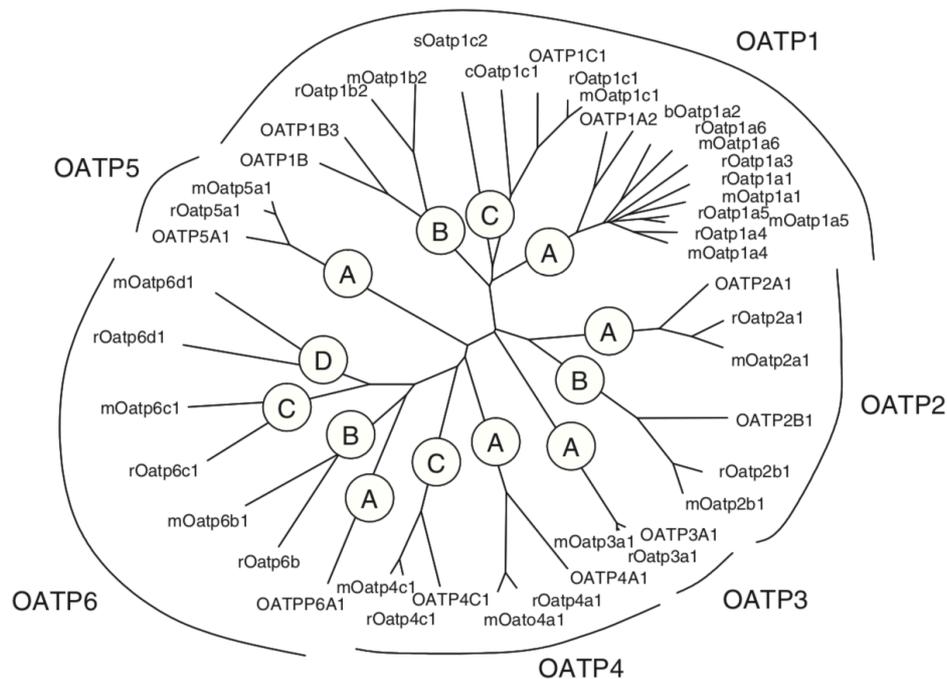


Figure 1 : Représentation phylogénique des transporteurs de la famille OATP

Les OATP ayant plus de 40% d'homologie de séquence d'acides aminés sont classés dans la même famille (OATP1, OATP2, OATP3, OATP4, OATP5 et OATP6). Les membres avec plus de 60% sont classés dans la même sous-famille (par exemple, OATP1A, OATP1B et OATP1C).

Source Hagenbuch et al. 2008 [39]

I.2.2. Transporteurs de Type OAT

Les transporteurs de type OAT (Organic Anion Transporter 1-10), ainsi que le transporteur d'urate 1 (URAT1), appartiennent à la famille de gènes SLC22A et ont pour substrats une grande variété d'anions organiques endogènes et exogènes, dont de nombreux médicaments fréquemment prescrits.

OAT1 et OAT3 sont situés dans la membrane basolatérale des cellules tubulaires rénales proximales et sont responsables du passage des médicaments du sang vers les cellules tubulaires.

OAT4 se situe dans la membrane apicale des cellules tubulaires proximales et permet la sortie des médicaments vers l'urine.

URAT1 est le principal transporteur permettant la réabsorption de l'urate au niveau de la membrane tubulaire apicale. Il constitue une cible pour les médicaments uricosuriques.

Les principaux sites extra-rénaux pour les transporteurs OAT se situent au niveau de la barrière hémato-encéphalique pour OAT3, du placenta pour OAT4, de l'épithélium nasal pour OAT6 et du foie pour OAT2 et OAT7.

I.2.3. Transporteurs de Type OCT

Les transporteurs de type OCT (Organic Cation Transport) appartiennent eux aussi à la famille de gènes SLC22. Parmi ces transporteurs, on en distingue 3 importants : OCT1,

OCT2 et OCT3, qui ont une forte homologie de structure et de fonctionnement. Ces derniers transportent des cations organiques ainsi que des bases faibles.

Chez l'Homme, OCT1 est principalement exprimé dans le foie (membrane sinusoidale des hépatocytes) [40], alors qu'OCT2 est exprimé dans le rein (membrane basolatérale des tubules proximaux rénaux) [40]. OCT3 semble plus fortement exprimé dans le muscle squelettique mais aussi au niveau de la glande salivaire, de la prostate, de l'utérus, du placenta, de la glande surrénale, de la trachée et du foie [41].

Des études cliniques suggèrent que des interactions médicamenteuses impliquant des OCT concernent principalement des médicaments de type cationiques, qui sont essentiellement éliminés par la sécrétion rénale [42], [43]. Par exemple, la cimétidine diminue la sécrétion tubulaire rénale de ranitidine [44], de procaïnamide [45], de dofétilide [46] et de varénicline [47].

L'inhibition de la sécrétion tubulaire de metformine par la cimétidine a été décrite pour la première fois il y a plus de 20 ans [48], mais ce n'est que récemment que cette interaction médicamenteuse a été attribuée à l'OCT2 [49].

D'autres interactions médicamenteuses *in vivo* faisant intervenir OCT2 ont été rapportées. Par exemple, il a été démontré que la clairance rénale de la lamivudine était diminuée après l'administration concomitante de triméthoprim [50]. A l'inverse, l'administration concomitante d'imatinib et de cisplatine avait un effet protecteur contre la néphrotoxicité et l'ototoxicité induites par celle-ci [51], [52].

I.2.4. Transporteurs de type MATE

Les transporteurs MATE assurent un co-transport de type antiport, c'est-à-dire qu'ils utilisent comme force motrice un gradient de protons dirigé de manière opposée au transport des substrats. Ces derniers sont essentiellement des cations organiques [53], [54].

Les transporteurs MATE comprennent principalement les transporteurs MATE1 et MATE2. MATE1 est fortement exprimé dans le foie et les reins, ainsi que dans le muscle squelettique, les glandes surrénales et les testicules [53], [55]. Des analyses d'immunolocalisation ont permis d'identifier la protéine MATE1 au niveau de la membrane canaliculaire des hépatocytes [53] ainsi que dans la membrane luminale des cellules épithéliales tubulaires du rein [53], [55]. MATE2, quant à lui, est presque exclusivement exprimé dans les reins, au niveau de la membrane luminale des cellules épithéliales tubulaires proximales [55].

Les interactions médicamenteuses impliquant les MATEs sont actuellement peu recensées. *In vitro*, la cimétidine inhibe le transport de la fexofénadine [56] et de la metformine [57] par MATE1. Ainsi, l'inhibition de la sécrétion tubulaire de la metformine par la cimétidine [48] pourrait être due non seulement à l'inhibition de l'absorption de la metformine induite par l'OCT2 [49], mais également à l'inhibition de l'efflux de la metformine médié par MATE1 [57].

La figure 2 ci-après illustre l'arborescence des transporteurs membranaires.

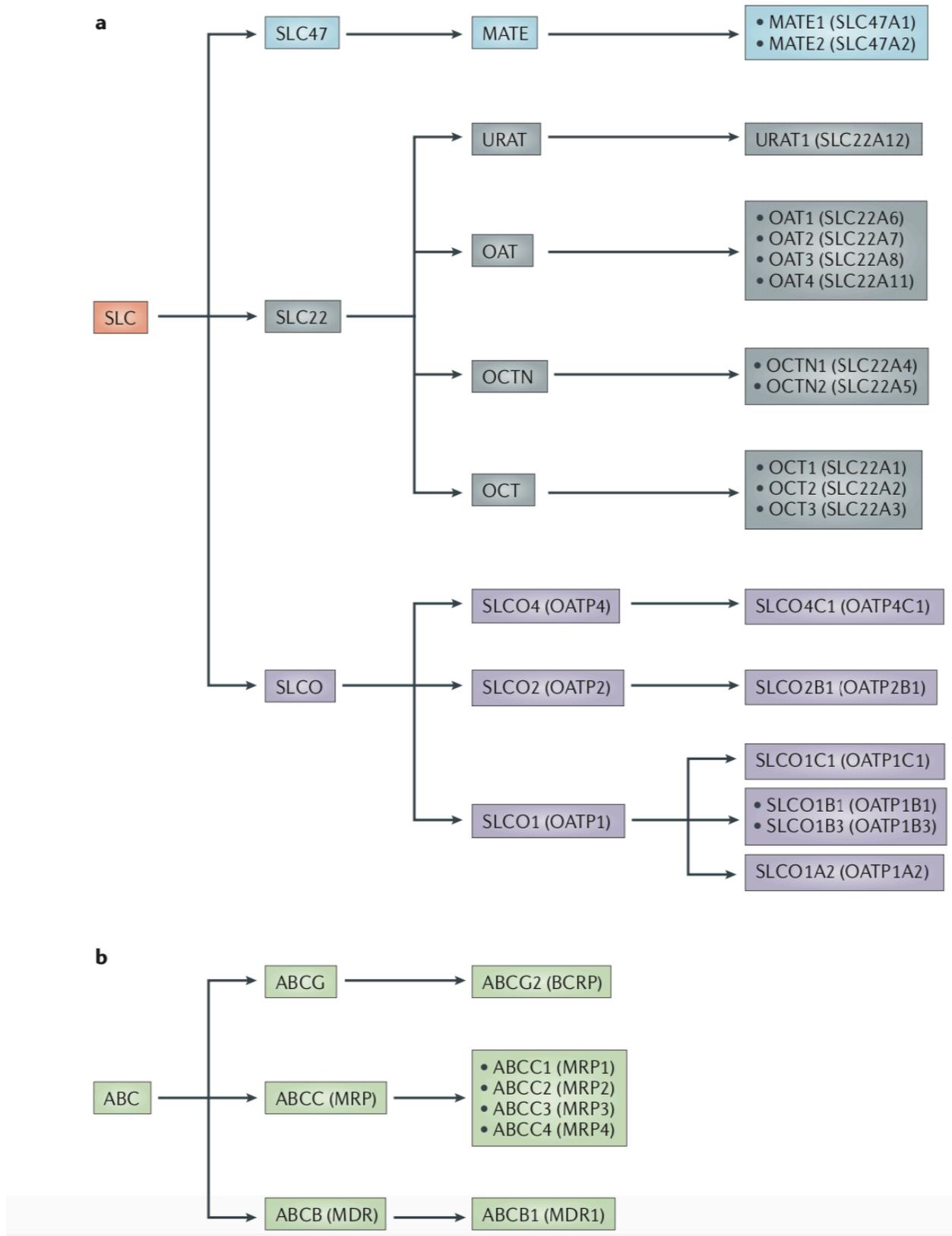


Figure 2 : Les transporteurs impliqués dans le transport de xénobiotiques et de médicaments.

a : transporteurs de la super-famille SLC ; **b** : transporteurs de la famille ABC.

Source Nigam 2015 [58]

I.3. Méthodes d'études *in vitro* des transporteurs

Lors des études précliniques d'un nouveau médicament candidat, il convient de réaliser des études sur le métabolisme et les mécanismes de transport. Si l'intensité du transport ou du métabolisme le justifie, il convient également d'étudier les interactions avec de potentiels inhibiteurs et inducteurs enzymatiques, ou inhibiteurs des transporteurs.

Ces études sont nécessaires afin d'anticiper toute interaction médicamenteuse dans le futur. Le FDA DRAFT Guidance for Industry est le texte qui propose aux industriels les différentes actions à mettre en œuvre pour de telles études. Concernant les transporteurs membranaires, plusieurs méthodes d'études *in vitro* sont proposées (tableau 1). La FDA accorde cependant plus d'importance aux études *in vivo*.

Tableau 1 : Applications, avantages et inconvénients des systèmes d'études des transporteurs

Systeme <i>in vitro</i>	Applications	Avantages	Limites
Vésicules membranaires	<ul style="list-style-type: none"> Évaluer les interactions médicamenteuses avec les transporteurs Déterminer des substrats spécifiques/inhibiteurs 	<ul style="list-style-type: none"> Applicable pour des composés à faible perméabilité Idéale pour les composés cytotoxiques (n'affectent pas le système) Peuvent être fabriquées en grandes quantités et être congelées Système capable de recevoir beaucoup de tampons d'incubation et de médicaments Détermination précise des cinétiques de transport 	<ul style="list-style-type: none"> Non applicable pour des composés à forte perméabilité ou se liant de façon non spécifique aux vésicules Beaucoup de faux négatifs (substrats) Un taux faible de glycosylation des vésicules peut altérer le transport L'activité du transport peut varier d'un lot l'autre
Modèles cellulaires de surexpression (transfection)	<ul style="list-style-type: none"> Évaluer les interactions médicamenteuses avec les transporteurs Déterminer des substrats spécifiques/inhibiteurs 	<ul style="list-style-type: none"> Permet l'étude d'un transporteur en particulier Les cellules transfectées stablement peuvent être passées et congelées plusieurs fois 	<ul style="list-style-type: none"> Présence d'autres transporteurs pouvant biaiser les données Modèle stable long à mettre en place L'activité du transporteur peut varier d'un laboratoire à un autre

<p>Cellules polarisées cultivées en monocouches</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Permet d'apprécier l'interaction entre les transporteurs d'efflux et d'influx • Déterminer des substrats spécifiques/inhibiteurs 	<ul style="list-style-type: none"> • Le transport est moins influencé par les liaisons non spécifiques des médicaments • Discriminer transport actif vs diffusion passive 	<ul style="list-style-type: none"> • Présence d'autres transporteurs pouvant biaiser les données • Étude des cinétiques de transport complexe • Non applicable pour des composés à faible perméabilité sauf si présence d'un transporteur d'influx
<p>Culture d'hépatocytes primaires (en suspension ou non)</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluer l'influx hépatique • Identifier les inhibiteurs du transport 	<ul style="list-style-type: none"> • L'expression des transporteurs d'influx est proche de l'expression <i>in vivo</i> • Permet d'étudier plusieurs transporteurs en même temps • Possibilité d'utiliser des pools d'hépatocytes (diminution de la variabilité interindividuelle) • Discriminer transport actif vs diffusion passive 	<ul style="list-style-type: none"> • Perte de la polarité cellulaire (apical/basal) • Ne permet pas d'étudier les transporteurs d'efflux au niveau biliaire • Perte de l'activité métabolique • La membrane des hépatocytes en suspension peut être altérée avec la congélation
<p>Culture d'hépatocytes en sandwich</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Évaluer l'influx/efflux hépatique et biliaire • Identifier les transporteurs et les étapes limitantes impliquées dans l'élimination hépatobiliaire des médicaments • Permet d'apprécier l'interaction entre les transporteurs d'efflux et d'influx 	<ul style="list-style-type: none"> • Mesure de la clairance biliaire possible • Présence des transporteurs d'influx et d'efflux ainsi que des enzymes du métabolisme • Convient à l'identification inhibitrice et inductrice du transport 	<ul style="list-style-type: none"> • Cultures longues • Non adapté pour des médicaments à faible clairance hépatique • L'expression et/ou l'activité du transporteur peut être modifiée selon les conditions de culture

- | | | | |
|--|--|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none">• Évaluer le potentiel de cholestase induite par les médicaments en raison de l'inhibition du transporteur | <ul style="list-style-type: none">• Bonne corrélation <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> | |
|--|--|---|--|

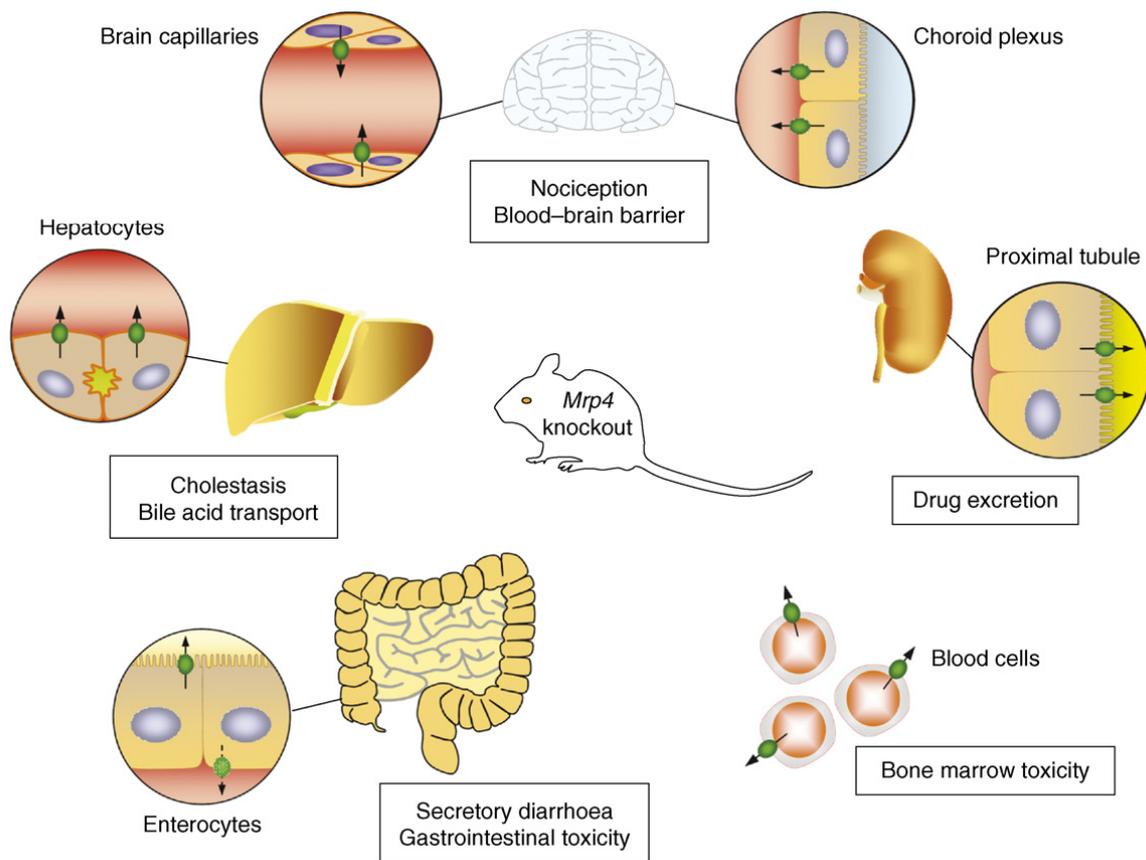
II. LE TRANSPORTEUR MRP4

Le transporteur MRP4 est une protéine d'efflux appartenant à la famille des transporteurs ABC (ATP-binding cassette) qui contribue à l'élimination des xénobiotiques. Ce transporteur est beaucoup moins étudié que les autres transporteurs de la famille ABC tels que la P-glycoprotéine (P-gp, ABCB1). Cependant, il joue un rôle important en pharmacologie clinique car il participe d'une part à l'élimination de nombreux médicaments et toxiques et d'autre part aux phénomènes de « multi-drug resistance ».

La protéine MRP4 est codée par le gène *ABCC4*. Sur le plan structural, les principaux substrats rapportés sont des anions organiques ainsi que des glucuroconjugués (cf section II.1.1. Substrats et inhibiteurs) [15], [59].

Selon Genecard, ce gène est situé sur le brin court du chromosome 13 (GRCh38/hg38 : 95, 019,829-95, 301,475). La protéine MRP4 est constituée de 1325 acides aminés pour une masse de 149,5 kDa. Il existe 4 isoformes liées à différents épissages alternatifs du gène. Seule l'isoforme #1 est étudiée.

MRP4 est exprimé dans différents organes tels que le système nerveux central (SNC), le foie, les reins ou les cellules sanguines (figure 3) [60]. Sa structure tridimensionnelle contient 2 domaines transmembranaires et 2 sites de liaison aux nucléotides NBD (Nucleotide Binding Domain : permettant l'hydrolyse de l'ATP) sur lesquels se situent les sites catalytiques permettant le transport (figure 4).



TRENDS in Pharmacological Sciences

Figure 3 : Localisation de MRP4 sur les différents organes
Source Russel et al. 2008 [61]

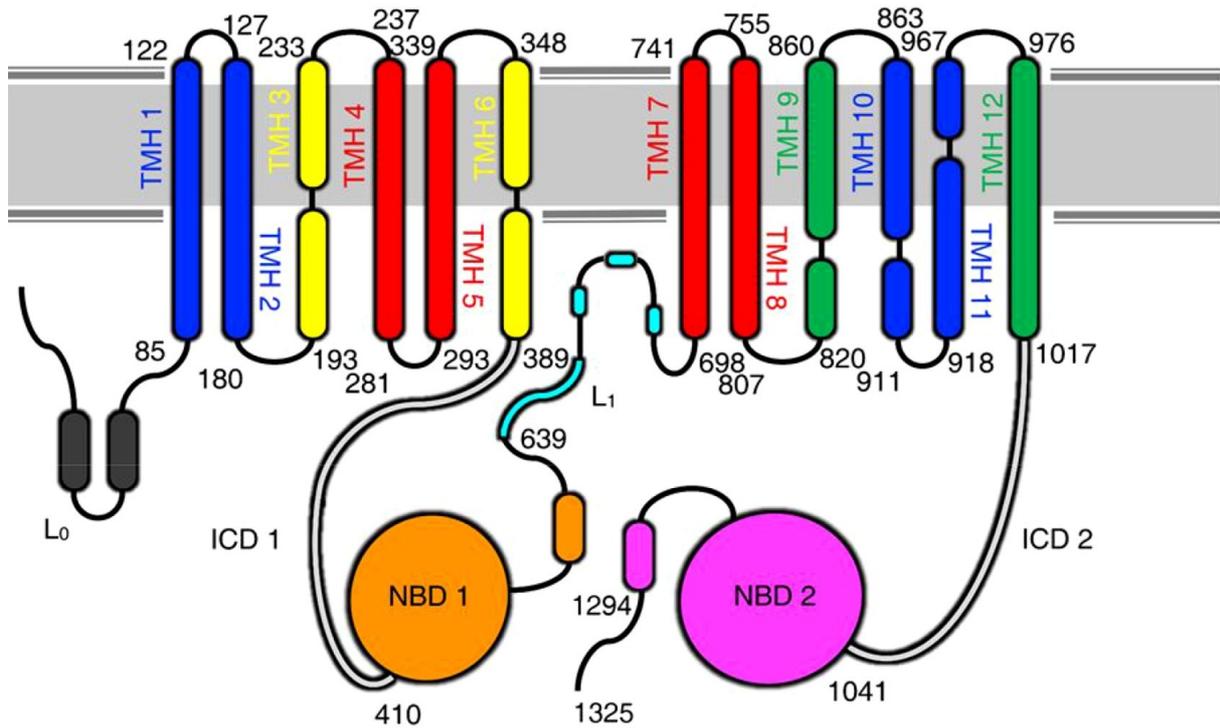


Figure 4 : Représentation du transporteur MRP4

NBD : Nucleotide binding domain ; TMH : Transmembrane helix ; ICD : Intracellular domain ; L₀ /L₁ : Linkers
Source Chantemargue et al 2018 [62]

II.1. Rôle de MRP4 en pharmacologie

II.1.1. Substrats et Inhibiteurs

Le tableau suivant résume les principaux substrats et inhibiteurs du transporteur MRP4 ainsi que leur champ d'application clinique.

Tableau 2 : Principaux substrats et inhibiteurs de MRP4

Médicament	Substrat (oui/non/ND) (km si renseigné)	Inhibiteur (oui/non/ND) (IC50 si renseigné)	Classe thérapeutique
Simvastatine	ND	Oui*	Système cardiovasculaire : Hypolipémiant
Dipyridamole	ND	Oui (<1-12 µM)	Système cardiovasculaire : Antiagrégants plaquettaires
Ticlopidine	ND	Oui	
Furosémide	Oui	Oui	Système cardiovasculaire : Diurétiques
Hydrochlorothiazide	Oui	Oui	

Irbésartan	ND	Oui (10 µM)	Système cardiovasculaire : Inhibiteurs des récepteurs de l'angiotensine II
Losartan	ND	Oui*	
Olmésartan	Oui (26 µM)	Oui	
DHEAS	Oui (2 µM)	Oui	Système Endocrinien : Androgènes
Estradiol-17β-glucuronide	Oui (30 µM)	Oui	
Tamoxifène	ND	Oui*	
Céfazoline	Oui * (80 µM)	Oui	Antibiotiques : β-lactamines
Céfmétazole	Oui * (28 µM)	Oui	
Céfotaxime	Oui	Oui	
Céftizoxime	Oui * (18 µM)	Oui	
Pipéracilline	Oui *	ND	
Nitrofurantoïne	ND	Oui*	Autres antibiotiques
Sulfasalazine	ND	Oui*	
Micafungine	ND	Oui*	Antifongique : Echinocandines
Adéfovir	Oui *(> 1000 µM)	ND	Antiviraux
Ténofovir	Oui * (> 1000 µM)	ND	
Leucovorine	Oui (640 µM)	Oui	Anticancéreux
Méthotrexate	Oui * (220-1300 µM)	Oui	
Mitoxantrone	ND	Non (augmente l'efflux de [3H]-MTX)	
Soréfenib	ND	Oui*	
Topotécan	Oui	ND	
Acide mycophénolique	Oui	Oui*	Immunosuppresseur
Célécoxib	35 (µM)	Oui	Anti-inflammatoires non stéroïdiens
Flurbiprofène	ND	Oui*	
Ibuprofène	ND	Oui*	

Indométacine	5-22 (μM)	Oui*	
Naproxène	ND	Oui*	
Sulindac	Oui (2 μM)	Oui*	
Allopurinol	ND	Non (augmente l'efflux des urates)	Hypouricémiant
Benzbromarone	ND	Oui*	
Probénécide	Oui (100 μM)	Oui	
Edaravone et Edaravone-glucuronide	Oui (9,8 μM)	ND	Système nerveux central : Autres
Sildénafil	Oui (20 μM)	Oui	Divers

* indique une contribution importante de MRP4 au transport des médicaments ou une forte inhibition (c'est-à-dire pour les substrats : l'élimination rénale compte pour au moins 25% de la clairance totale principalement par MRP4 ; pour les inhibiteurs le K_i ou IC_{50} lorsqu'une interaction pharmacocinétique cliniquement significative a été rapportée). ND n'indique pas de données. K_m : constante de Michaelis-Menten ; IC_{50} : concentration inhibitrice médiane.

II.1.2. Rôle de MRP4 dans la pharmacocinétique des médicaments

MRP4 est présent sur de multiples organes et peut modifier l'exposition intracellulaire des médicaments ou métabolites. Cela peut avoir différentes conséquences.

Dans cette section, il est abordé le rôle que joue MRP4 sur les différents organes participant à l'élimination, l'absorption et la métabolisation des médicaments. La majorité des études citées proviennent d'études chez l'animal ou *in vitro*. Il faut cependant être prudent quant à l'extrapolation de ces résultats chez l'Homme.

II.1.2.1. Au niveau du rein

MRP4 est situé au niveau de la membrane apicale du tubule proximal rénal (figure 5), où il participe à l'élimination de nombreux substrats [15]. Plusieurs études ont montré que l'absence de MRP4 peut conduire à une accumulation de xénobiotiques dans la cellule rénale et donc modifier leur excrétion tubulaire.

C'est par exemple le cas pour certaines céphalosporines administrées chez la souris [63]. En effet, Ci et al. ont rapporté que les concentrations intra-rénales en céftizoxime et céfazoline étaient 2 à 3 fois plus élevées chez les souris déficientes pour MRP4 (souris *Mrp4*^{-/-}) par rapport aux souris non déficientes. Les chez les souris *Mrp4*^{-/-}, l'accumulation rénale de ces deux médicaments était accompagnée d'une diminution de leur clairance rénale (environ 10 et 3 fois respectivement). Cependant il n'y avait pas de différence au niveau des concentrations plasmatiques de ces deux antibiotiques [63].

Dans une autre étude similaire [64], il a été observé que la clairance de deux diurétiques (hydrochlorothiazide et furosémide) était réduite d'environ 35 à 40% chez des souris *Mrp4*^{-/-}. Plus précisément, chez les souris déficientes pour le transporteur, les

concentrations intra-rénales d'hydrochlorothiazide étaient doublées par rapport aux souris saines. Encore une fois, dans cet exemple, l'accumulation rénale des médicaments ainsi que la diminution de l'excrétion rénale n'étaient pas associées à des modifications des concentrations plasmatiques (même AUC pour le furosémide chez les souris *Mrp4*^{-/-} et normales).

Cette même équipe de recherche japonaise a également démontré que l'absence de MRP4 conduisait à des concentrations intra-rénales 2 fois plus élevées en ténofovir et adéfovir [65]. La clairance rénale était estimée à 37% pour l'adéfovir et 46% pour le ténofovir chez les souris *Mrp4*^{-/-} par rapport aux souris normales.

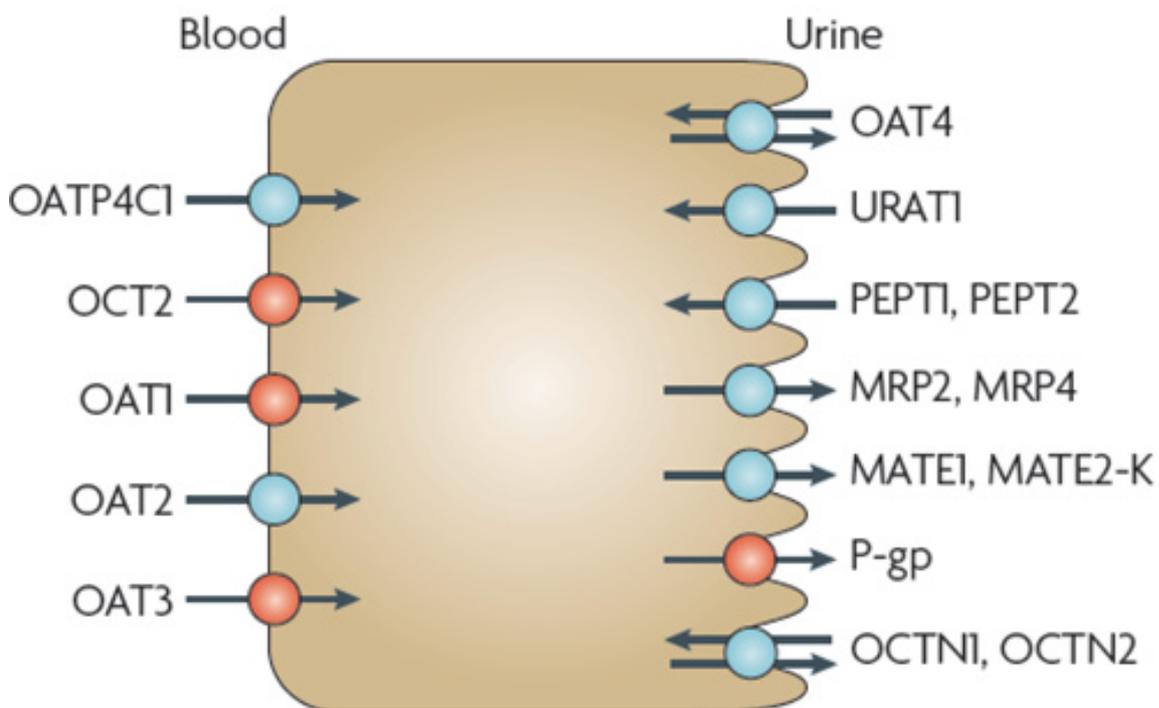


Figure 5 : Localisation des transporteurs rénaux
Source The International Transporter Consortium 2013 [60]

II.1.2.2. Au niveau du système nerveux central

Au niveau du SNC, MRP4 se situe sur la membrane épithéliale basolatérale des plexus choroïdes, mais aussi au pôle luminal des capillaires cérébraux (figure 6) [66]. MRP4 contribue ainsi à réduire le transfert de nombreux xénobiotiques dans le SNC. Cependant peu d'études ont été réalisées sur ce sujet.

Plusieurs équipes se sont intéressées aux anticancéreux, car ces derniers peuvent s'accumuler dans le SNC et provoquer des effets indésirables neurotoxiques. Leggas et al. [67] ont rapporté qu'après une injection de 2 mg/kg de topotécan chez des souris, les concentrations intra-cérébrales en topotécan (6h après la perfusion) étaient 6 fois plus élevées chez des souris *Mrp4*^{-/-}. Cette même équipe a également observé des concentrations 10 fois plus élevées au niveau du liquide céphalorachidien (3h après la perfusion) chez les souris *Mrp4*^{-/-}. Néanmoins, DeVries et al. [68] ont montré que les transporteurs BCRP (Breast cancer resistance protein) et que la P-gp (P-glycoprotéine) pouvaient aussi participer à l'efflux du topotécan. D'autres études ont également mis en

évidence que trois anticancéreux (méthotrexate, raltitrexed et cyclophosphamide) pouvaient s'accumuler de façon significative dans le SNC lorsque MRP4 n'était pas fonctionnel [69].

L'oseltamivir, est un médicament utilisé contre la grippe. Sa fraction active est nommée Ro 64-0802. Ose et al. [70] rapportent que 2 heures à la suite d'une injection de 1 mM de Ro 64-0802 à des souris, les concentrations intra-cérébrales chez les souris *Mrp4*^{-/-} étaient 5 fois plus élevées par rapport aux souris contrôles (0,32 nmol versus 0,060 nmol). Cependant dans cette étude, les auteurs ont aussi considéré qu'un autre transporteur, OAT3 (Organic anion transporter 3, présent au pôle luminal et abluminal de la membrane des capillaires cérébraux), pouvait aussi contribuer à l'efflux des xénobiotiques dans le cerveau.

Ceci souligne un point important : plusieurs transporteurs peuvent être impliqués dans la traversée des membranes, et il est parfois difficile de mettre en évidence la contribution respective des différents transporteurs dans ce processus.

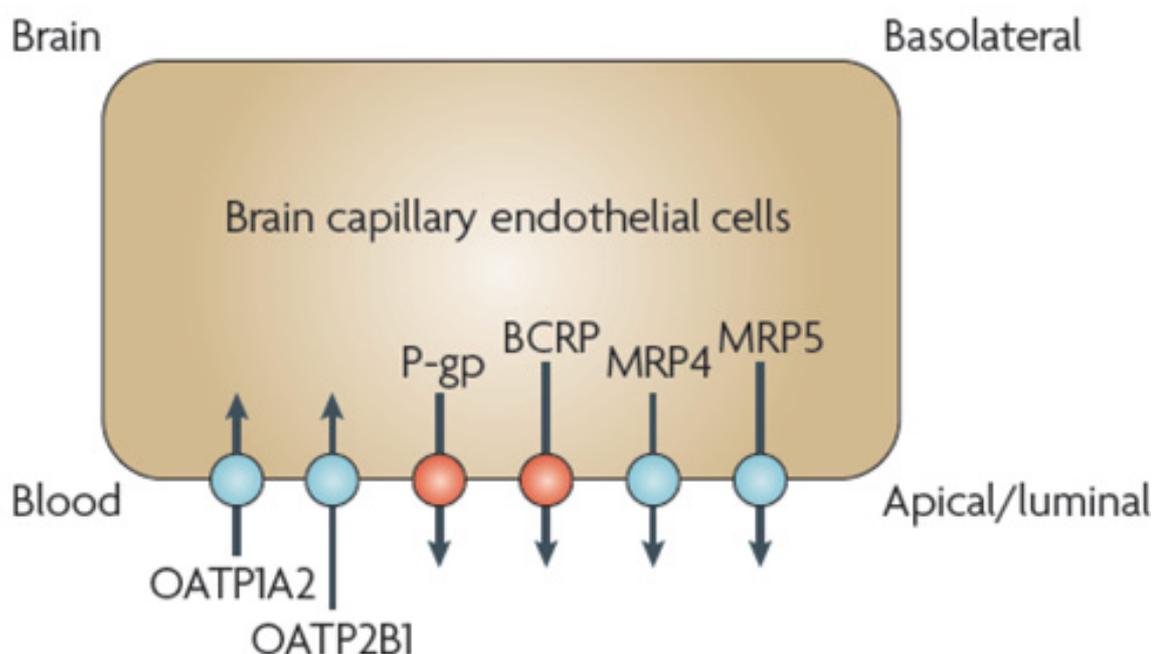


Figure 6 : Localisation des transporteurs au niveau de la barrière hémato-encéphalique
Source The International Transporter Consortium 2013 [60]

II.1.2.3. Au niveau du foie

MRP4 se situe au niveau de la membrane basolatérale des hépatocytes (figure 7). Il permet le transport de nombreuses substances comme le glutathion et les sels biliaires [71]. Peu d'études ont été menées sur l'impact de l'expression de MRP4 sur la pharmacocinétique des médicaments. Les données reposent essentiellement sur des expérimentations *in vitro*.

Ferslew et al. [72] ont montré, en utilisant des modèles cellulaires d'hépatocytes cultivés en « sandwich », que l'énalaprilat (fraction active de l'énalapril, un antihypertenseur de la classe des inhibiteurs de l'enzyme de conversion) était substrat de MRP4. Les auteurs ont observé que la clairance hépatique basolatérale de l'énalaprilat était significativement réduite en présence de MK-571 (un inhibiteur synthétique de MRP4).

Il est intéressant de constater que plusieurs transporteurs dont MRP4 sont probablement surexprimés en cas de cirrhose biliaire primitive ainsi que lors d'ingestion de doses toxiques de paracétamol [73]. Dans de tels cas, les modifications de l'expression

hépatique des transporteurs peuvent modifier les processus d'élimination des xénobiotiques. En effet, Aleksunes et al. [74], [75] ont observé une augmentation de l'expression de l'ARN messager et de l'expression protéique des transporteurs MRP2 et MRP4 chez des souris ayant reçu des doses toxiques de paracétamol. Ces mêmes auteurs ont montré, dans une autre étude, que des souris traitées avec du paracétamol avaient une surexpression maximale des transporteurs MRP4 et MRP3 en 48h. Les souris pré-traitées au paracétamol avaient en outre moins d'hépatotoxicité que les souris pré-traitées avec un placebo [76]. Il en résultait ainsi que l'augmentation de l'expression des transporteurs pouvait contribuer à diminuer l'accumulation de composés potentiellement hépatotoxiques.

Le méthotrexate est un médicament largement prescrit en rhumatologie (polyarthrite rhumatoïde) et fréquemment associé au léflunomide (immunomodulateur) afin d'augmenter l'efficacité du traitement. Il fait partie des substrats de MRP4. Chez la souris, il a été rapporté que le léflunomide diminue significativement l'excrétion biliaire du méthotrexate et de son métabolite (7-hydroxy-MTX). Ceci a pour conséquence d'augmenter leurs concentrations respectives dans le rein, le foie et le plasma [77]. De plus, il a été observé une surexpression de MRP4 et MRP3, ainsi qu'une sous-expression, en parallèle, de l'expression génique de MRP2 dans le foie.

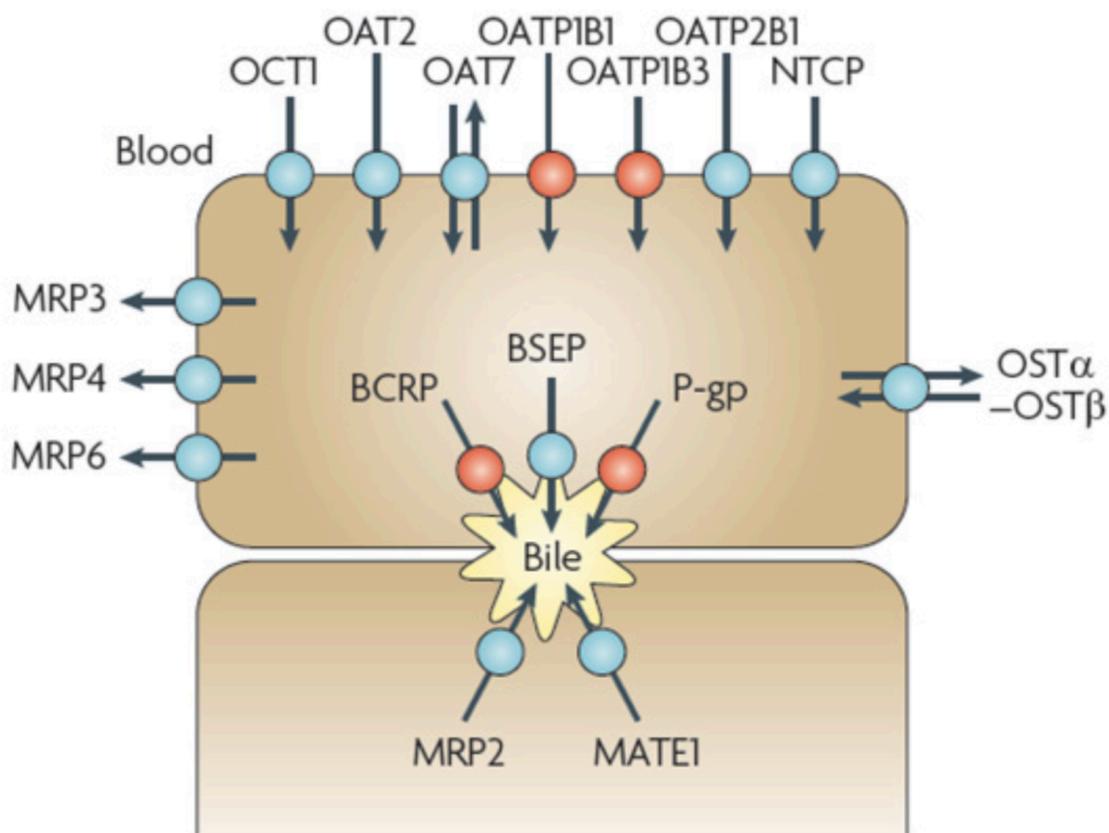


Figure 7 : Localisation des transporteurs hépatiques et biliaires
Source The International Transporter Consortium 2013 [60]

II.1.2.4. Au niveau des cellules mononucléées du sang

Très peu d'études concernant les modifications de la pharmacocinétique des médicaments par MRP4 au niveau des cellules mononucléées du sang ont été publiées. Néanmoins, une cohorte d'environ 100 enfants porteurs homozygotes de la mutation du gène ABCC4 c.3348 A>G et traités par β -lactamines au long cours (pénicilline, céphalosporine et carbapénème) a montré que ces enfants avaient 5,3 fois plus de risque (IC 95% [0,6–49,2]) de développer une neutropénie ($p = 0,171$). Il n'a pas été observé de différence entre les paramètres pharmacocinétiques entre ces enfants mutés et les autres [78].

Le ganciclovir (GCV) est un antiviral utilisé dans le traitement et la prévention des infections à cytomégalovirus. Ce dernier peut engendrer des effets indésirables hématologiques (e.g. neutropénie) conduisant à un arrêt du traitement ou une diminution des doses. Ceci peut conduire en conséquence à des phénomènes de résistance au traitement.

Dans une cohorte de patients transplantés rénaux, il a été observé une corrélation négative entre les concentrations de GCV-triphosphate (forme active du GCV) et le nombre de polynucléaires neutrophiles lors des trois premiers mois de traitement [79]. Dans cette même étude, les auteurs ont identifié un variant génétique du gène de MRP4 associé à cette diminution des polynucléaires neutrophiles [80].

II.1.3. Rôle de MRP4 dans la pharmacodynamie des médicaments

MRP4 n'est pas une cible thérapeutique directe en tant que tel, mais peut modifier la pharmacocinétique et donc l'exposition aux médicaments (comme mentionné précédemment). Ceci peut contribuer à l'apparition d'effets indésirables ou modifier la réponse à un traitement.

De plus, MRP4 joue aussi un rôle physiologique dans l'agrégation plaquettaire et participe dans une certaine mesure au mécanisme d'action des médicaments, notamment dans le domaine de l'infectiologie et la cancérologie ; mais plus largement dans tous les autres domaines.

La figure 9 illustre l'impact de l'expression de MRP4 sur la réponse aux traitements.

II.1.3.1. Au niveau de l'agrégation plaquettaire

Dans les plaquettes, MRP4 est fortement exprimé au niveau de la membrane des granules denses, où il permet le stockage de l'adénosine diphosphate (ADP) nécessaire à l'activation et l'agrégation des plaquettes. Dans une moindre mesure, il est également exprimé au niveau de la membrane plasmique, où il permet l'efflux hors des plaquettes des substances endogènes et autres xénobiotiques [81].

Une étude menée chez les souris montre que l'absence de MRP4 augmente le temps de saignement et retarde l'occlusion artérielle [82].

Les patients atteints du syndrome d'Hermansky-Pudlak (maladie génétique très rare entraînant un déficit en granules denses δ) n'ont pas d'expression de MRP4 au niveau des granules denses [81], [83], souffrant en conséquence de saignements importants.

Mattiello et al. ont montré que le traitement par aspirine modifie l'expression du transporteur MRP4 [84]. En effet, les patients traités par aspirine après un pontage coronarien avaient une augmentation de l'expression de MRP4 au niveau de la membrane plasmique des plaquettes.

Massimi et al. ont confirmé ces résultats [85]. Ils ont observé, chez des patients traités par aspirine au long cours, que l'ARN messager codant pour MRP4 dans les plaquettes était plus abondant que chez les patients traités pendant une plus courte durée (inférieure à un mois). En outre, les patients ayant une plus forte expression d'ARNm de MRP4 avaient des concentrations plus élevées en thromboxane B2, ainsi qu'une augmentation de l'agrégation plaquettaire induite par le collagène (paramètres montrant une plus forte agrégation plaquettaire). Cela suggère que MRP4 joue un rôle dans la réduction de l'inhibition de la COX1 par l'aspirine lorsqu'elle est surexprimée dans les plaquettes.

Temperilli et al. ont observé le même type de phénomène avec d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [86]. Chez des patients traités par AINS pendant plus de 4 semaines, l'expression d'ARNm et protéique de MRP4, ainsi que l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP étaient augmentées. Ils ont par ailleurs montré que des cellules DAMI (lignée cellulaire originaire des mégacaryocytes humains) traitées par célécoxib, diclofénac et naproxène avaient une augmentation d'ARNm de MRP4. Ces résultats suggèrent que les traitements par AINS peuvent entraîner une surexpression du transporteur MRP4.

Une étude très récente menée par Mendes-Silverio et al. met en évidence un nouveau rôle de MRP4 sur les plaquettes [87]. La découverte du BAY 60-2770 (activateur de guanylyl-cyclase soluble) fait émerger de nouveaux mécanismes potentiels d'antiagrégation plaquettaire. Ce dernier inhibe l'agrégation et l'adhésion plaquettaire en activant la voie GMPcPKG [88]. Cette équipe a montré qu'en présence de MK-571, qui est un inhibiteur synthétique de MRP4, l'effet antiagrégant du BAY 60-2770 était significativement augmenté. De plus, ils ont observé que la pré-incubation des plaquettes en présence de MK-571 conduisait à une augmentation intracellulaire (et à une diminution extracellulaire) des concentrations de GMPc en réponse au BAY 60-2770. Le GMPc se lie à la protéine kinase GMPc dépendante I (cGKI) qui entraîne la phosphorylation de VASP (Vasodilator-stimulated phosphoprotein, protéine impliquée dans l'inhibition de l'adhésion cellulaire). La protéine cGKI va également phosphoryler IRAG et IP3R, conduisant finalement à une diminution des concentrations intracellulaires en calcium, nécessaire à l'agrégation plaquettaire. Cet effet était potentialisé par le MK-571. De même, le BAY 60-2770 réduit l'activation de l'intégrine $\alpha\text{IIb}\beta\text{3}$ (GPIIb/IIIa), le MK-571 permet aussi de potentialiser cet effet (figure 8).

Ainsi, le blocage de l'efflux de GMPc par MRP4 pourrait être un mécanisme potentiel à envisager afin d'améliorer l'action antiagrégante des activateurs solubles des guanylylcyclases (tels que le BAY 60-2770).

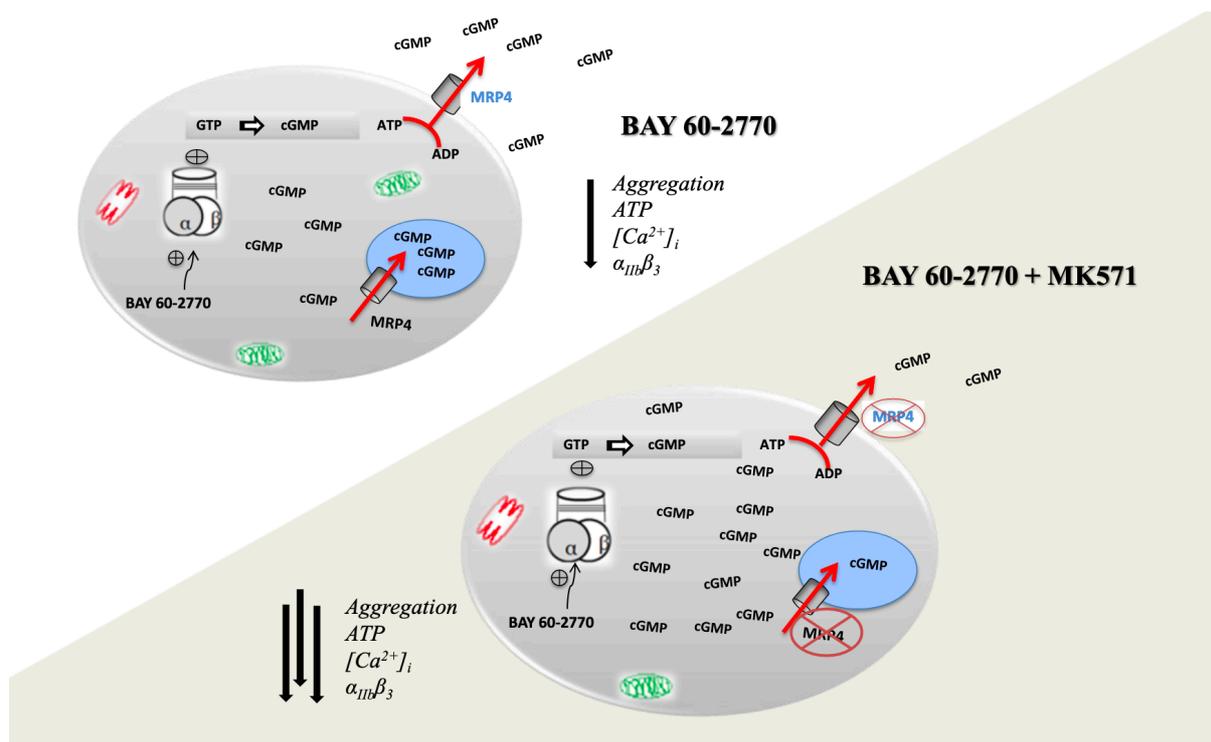


Figure 8 : Mécanisme d'action du BAY 60-2770
Source Mendes-Silverio et al. 2018 [88]

II.1.3.2. MRP4 et cancer

L'expression de MRP4 dans les cellules cancéreuses joue un rôle clé dans la réponse aux traitements. En effet, ce transporteur peut permettre l'efflux de nombreux médicaments anticancéreux, mais aussi interférer dans des processus physiopathologiques divers.

Ho et al. ont montré une surexpression des ARNm et de l'expression protéique de MRP4 dans les cellules du cancer de la prostate [89]. Cependant, cette surexpression était plus faible chez des patients traités par androgènes en situation néo-adjuvante, par rapport à des patients sans traitement néo-adjuvant (qui avaient donc des concentrations normales en testostérone). Les résultats de cette étude suggèrent ainsi que l'expression du gène codant pour MRP4 est régulée de façon importante par les androgènes (testostérone), ce qui en fait une cible potentielle dans le cancer de la prostate.

Ces résultats ont été confirmés *in vitro*, sur des cellules de cancer prostatique résistantes au docétaxel (C4-2/D cells). Ces cellules présentaient une forte expression de MRP4. Pour ces cellules, un traitement par dihydrotestostérone a montré une importante augmentation de l'expression de MRP4 ; alors qu'un traitement anti-androgène a montré une diminution de l'expression de MRP4, accompagné d'un retour de sensibilité des cellules résistantes au docétaxel [90].

Dans une autre étude menée sur des cellules CEM (cellules humaines de leucémie T-lymphoblastique), il a été montré que MRP4 joue un rôle dans la résistance au traitement par 6-mercaptopurine (6-MP) [91]. Dans cette étude, MRP4 était surexprimé dans les cellules tumorales. Les transporteurs d'influx (hENT1, hCNT2 et hCNT3) étaient quant à eux sous-

exprimés. Ces deux phénomènes contribuaient à l'augmentation de l'efflux de 6-MP et à une meilleure survie des cellules résistantes.

D'autres études ont rapporté que la surexpression de MRP4 et MRP1 était cliniquement associée à un mauvais pronostic chez des patients atteints de neuroblastomes [92], [93].

MRP4 contrôle également l'efflux d'AMP cyclique (AMPC) dans les cellules humaines de leucémie myéloïde (U937, HL-60 and KG-1a). Il a également été montré que l'inhibition de MRP4 était associée à une augmentation de l'AMPC intracellulaire, conduisant d'une part à l'arrêt de la prolifération cellulaire, et d'autre à la poursuite de la différenciation cellulaire [94]. De même, MRP4 est aussi fortement exprimé dans les cancers pulmonaires non à petites cellules. L'inhibition de son expression par un shARN (petit ARN destiné à bloquer la traduction d'un ARN messager et diminuer l'expression d'un gène) a montré un arrêt de la croissance cellulaire, et une augmentation du nombre de cellules en phase G1 [95].

Tous ces exemples montrent clairement que la surexpression de MRP4 peut contribuer à la résistance aux traitements anticancéreux.

II.1.3.3. MRP4 et infection

Turizziani et al. ont isolé des cellules mononucléées sanguines (lymphocytes) chez des patients atteints de VIH, ainsi que chez des volontaires sains. Ils ont ensuite mesuré l'expression d'ARNm de MRP4 dans les lymphocytes T CD4. L'expression de ces ARNm était plus élevée chez les patients atteints par le VIH. De plus, les traitements administrés pouvaient modifier l'ARNm de la famille des transporteurs de type MRP et de la P-gp [96].

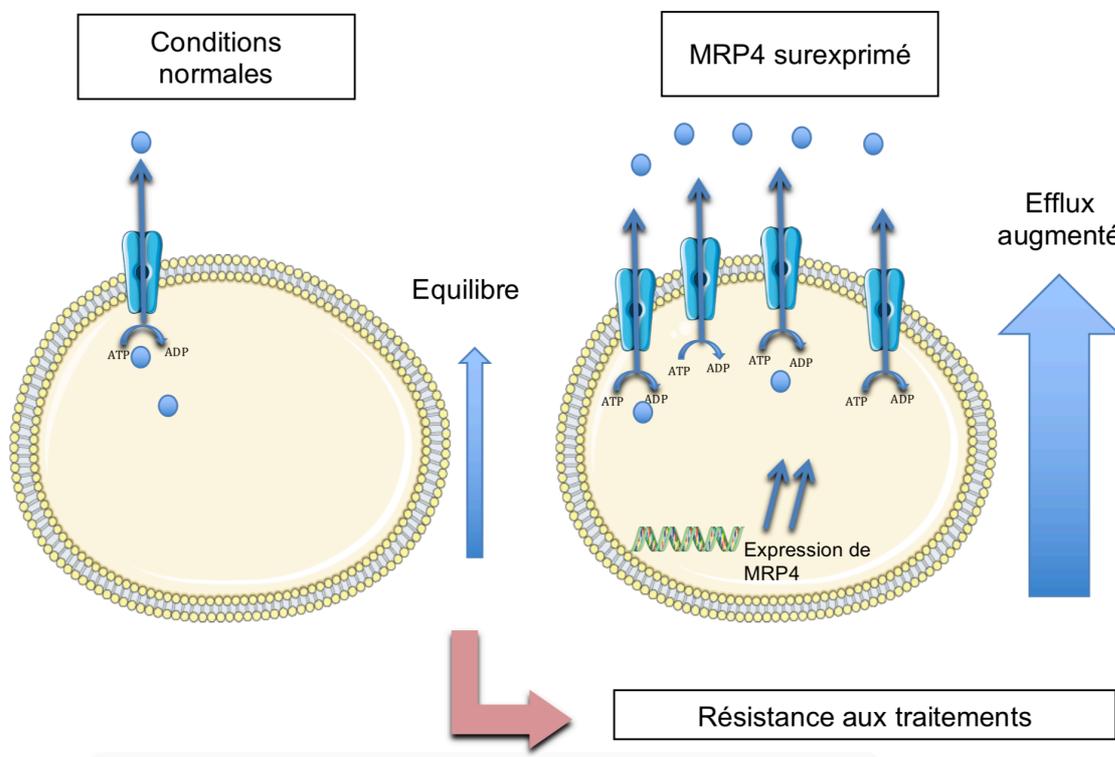


Figure 9 : Impact de la surexpression de MRP4 sur l'efflux des médicaments

II.2. Variabilité de l'activité du transporteur et conséquences cliniques

II.2.1. Interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses liées aux transporteurs d'efflux et notamment leur inhibition peuvent donner lieu à des modifications des phases d'absorption et de distribution, ainsi que leur métabolisme et élimination. Ceci peut entraîner des événements indésirables graves chez les patients.

Comme vu dans la partie précédente, une augmentation de l'expression du transporteur au niveau des membranes cellulaires conduit à un efflux majoré et parfois à une augmentation des concentrations sanguines des substrats. Cela peut avoir comme conséquence des modifications de l'activité thérapeutique, de la toxicité ou de l'élimination.

La section suivante illustre quelques exemples d'interactions médicamenteuses en lien avec le transporteur MRP4. La section III.4.2 apporte plus de détails sur les interactions médicamenteuses concernant les AINS.

II.2.1.1. Antiviraux

Les antirétroviraux tels que les inhibiteurs de protéases semblent être responsables d'interactions médicamenteuses avec le ténofovir. Une étude menée chez des patients atteints de VIH, divisés en plusieurs trithérapies à base de ténofovir, a montré une augmentation des concentrations résiduelles en ténofovir chez des patients recevant une combinaison de lopinavir/ritonavir par rapport aux groupes utilisant d'autres antirétroviraux [97]. Cependant, les débits de filtration glomérulaire (formule CKD - EPI) étaient peu altérés après 48 semaines de traitement ($-8,2 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, $P < 0,05$). L'augmentation observée des concentrations résiduelles de ténofovir pourrait néanmoins être causée par l'inhibition des transporteurs d'influx (OAT1) ou d'efflux (MRP4 et MRP2). En effet, le lopinavir et le ritonavir sont des inhibiteurs faibles des transporteurs OAT1, OAT3, MRP2, MRP4 [98], [99] et le ténofovir est principalement éliminé par les transporteurs OAT1 et MRP4 [100].

Il a également été rapporté une diminution de la clairance rénale du ténofovir de 17,5% chez des patients traités par lopinavir/ritonavir [101].

II.2.1.2. Anticancéreux

L'irinotécan est un anticancéreux de la classe des inhibiteurs de topoisomérase I. Il n'est pas actif par lui-même : il est métabolisé en un métabolite actif, le SN-38, par une carboxylestérase dans la plupart des tissus. Celui-ci est plus actif que l'irinotécan sur la topoisomérase I, et plus cytotoxique sur plusieurs lignées de cellules tumorales murines ou humaines.

Ses effets indésirables sont essentiellement des diarrhées. Les mécanismes d'apparition de ces dernières ont été étudiés [102]. Il a été observé que l'inhibition de l'efflux d'AMPc via MRP4 par l'irinotécan augmentait les concentrations intracellulaires d'AMPc. Ceci permet la formation de complexes MRP4-CFTR (Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator), reliés entre eux par le motif PDZ de MRP4. En conséquence, le complexe active le canal CFTR et permet une sortie de chlore et de fluide entraînant des diarrhées (figure10).

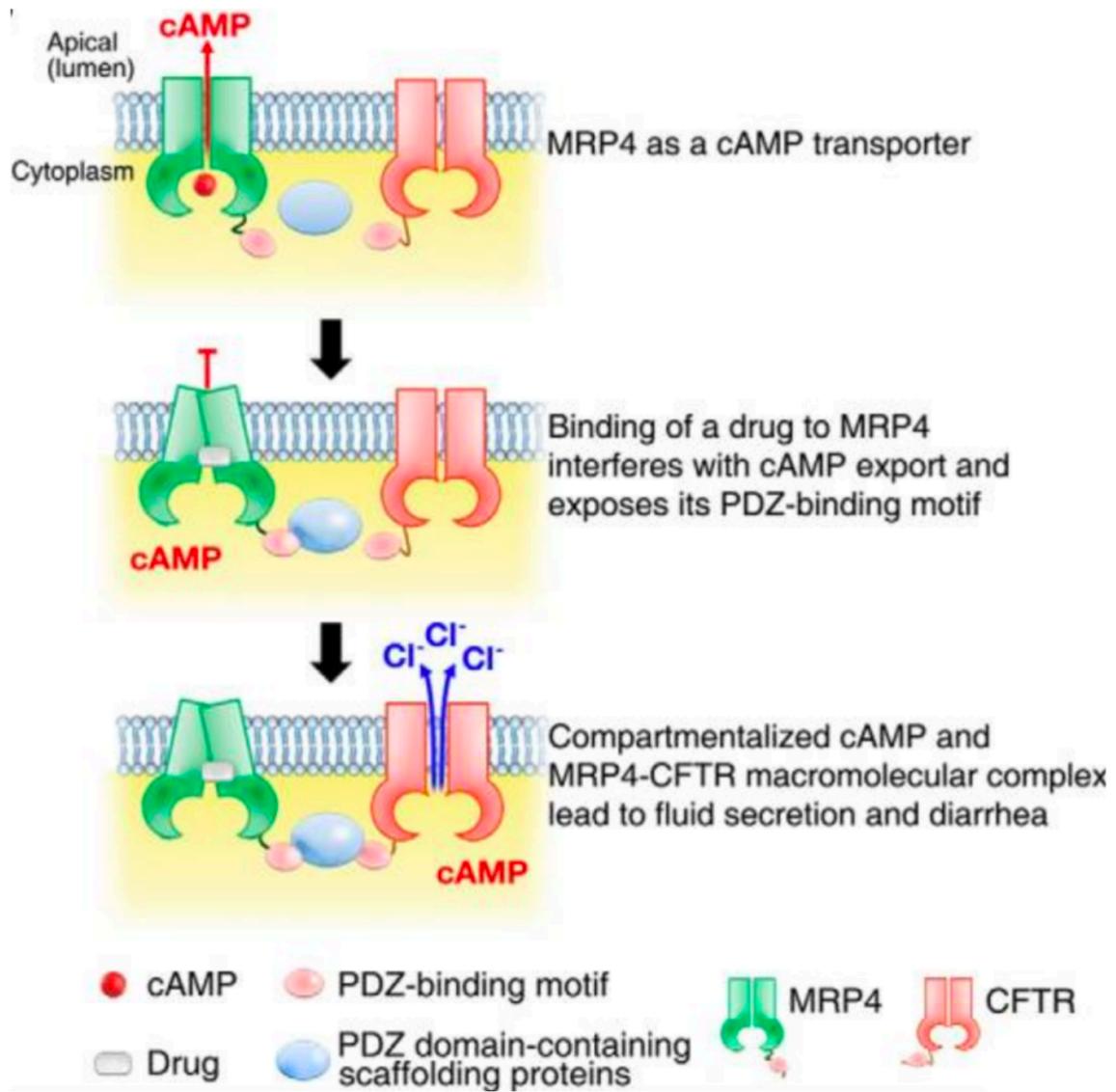


Figure 10 : Représentation du mécanisme lié à la sécrétion de liquide intestinal (diarrhée) induite par l'irinotécan

Source Moon et al. 2015 [102]

4

Une étude *in vitro* a montré le rôle de MRP4 dans la résistance aux médicaments de la classe des oxazophorines (cyclophosphamide et ifosfamide notamment) [103]. Des cellules HepG2 (cellules humaines de cancer hépatique) et HepG2-MRP4 (surexprimant le transporteur) ont été traitées avec du cyclophosphamide (CP) et de l'ifosfamide (IF) pendant 48 heures, avec ou sans inhibiteurs MRP4 (DL-buthionine-(S,R)-sulfoximine, célécoxib, diclofénac ou MK571). L'inhibition du transport MRP4-dépendant de l'IF et du CP a provoqué une toxicité dans les cellules HepG2-MRP4 par rapport aux cellules non transfectées. Selon ces résultats, il apparaît très probable qu'il existe une interaction entre les AINS utilisés et les oxazophorines.

II.2.2. Polymorphismes génétiques

Selon le site dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/>), 30185 polymorphismes de type SNP (single nucleotide polymorphisms) ont été recensés pour MRP4. Les deux tiers de ces polymorphismes n'ont pas d'implication directe ou indirecte dans la physiologie humaine et la thérapeutique (variations introniques non traduites).

Néanmoins, le tableau suivant présente les 12 SNP ayant des conséquences cliniques associées à la prise de médicaments.

Tableau 3 : Liste des 12 variants pour le gène *ABCC4* ayant un impact clinique

Variant	SNP	Médicament impacté	Conséquences	Niveau de preuve	Références
rs1059751	c.*879 T>C (3'-UTR SNP)	Ténofovir	Augmentation de la β 2-microglobulinurie chez des patients HIV associée à une dysfonction tubulaire rénale	3	[104]
rs1751034	c.3348 G>C/A (variant faux sens)	Ténofovir	Augmentation des concentrations en ténofovir diphosphate	2B	[105]
rs3742106	c.*38 T>G (3'-UTR SNP)	Ténofovir	Concentration moyenne en ténofovir 30% plus élevée	3	[106]
		Zidovudine	Concentration moyenne en zidovudine 20% plus élevée		[107]
rs11568658	c.559 G>T (variant faux sens)	Latanoprost	Pression intra-oculaire plus faible après 7 et 30 jours de traitement	3	[108]
		(Val) ganciclovir	Risque significativement plus élevé de neutropénie		[80]

		Métabolites méthyles de l'arsenic (MMA(GS) ₂)	Diminution du transport <i>in vitro</i> (transport vésiculaire)		[109]
rs1678387	g.240795 A>G (variant intronique)	Biphosphonates	L'allèle G est associé à une probabilité accrue d'ostéonécrose par rapport à l'allèle A	3	[110]
rs16950650	g.183269 G>A (variant intronique)	Cisplatine Irinotécan	Survie plus faible chez les patients ayant un cancer pulmonaire à petites cellules	3	[111]
rs17268282	g.33387 C>A (variant intronique)	Furosémide	Perte de poids chez les patients ayant une insuffisance cardiaque décompensée	3	[112]
rs3765534	c.2269 G>A (Variant faux sens)	Azathioprine, Mercaptopurine	Augmentation des dérivés 6-TGN et diminution des leucocytes	3	[113]
rs7317112	g.35178 T>C (variant intronique)	Méthotrexate	Mucites plus fréquentes chez les patients non porteurs de ce variant	3	[114]
rs9516519	c.*1372 A>G/C (3'-UTR SNP)	Méthotrexate	Concentrations plus élevées chez les enfants atteints de leucémie aiguë lymphoïde à cellules B et porteurs du génotype sauvage	3	[115]
rs9561765	g.275458 C>T (variant intronique)	Imatinib	Réduction du délai de progression de la maladie dans les tumeurs	3	[116]

			stromales gastrointestinales		
rs9561778	g.244986 C>T (variant intronique)	Cyclophosphamide	Toxicité digestive et leucopénie / neutropénie chez les patientes atteintes d'un cancer du sein	3	[117]

Les critères des niveaux de preuve selon PharmGKB [118] sont les suivants : 2B : couple variant-médicament avec une preuve modérée d'association. L'association doit être répétée et certaines études peuvent ne pas montrer d'association statistique significative et / ou la taille de l'échantillon peut être petite. 3 : couple variant-médicament basée sur une seule étude significative (non reproduite) ou pour un couple variant-médicament évalué dans plusieurs études mais sans preuve évidente d'une association.

Les études listées dans le tableau 3 montrent une association probable des variants de MRP4 avec des phénomènes de toxicité, de modifications de la pharmacocinétique ou encore de l'efficacité clinique de certains médicaments. Cependant, l'implication directe de ces variants est difficile à affirmer car les substrats de MRP4 peuvent être pris en charge par d'autres transporteurs. De plus, certaines de ces études peuvent manquer de puissance.

A titre d'exemple, le méthotrexate peut être transporté par MRP4 et MRP2 mais avec différentes affinités [119]. Il faut également prendre en compte le fait que l'abolition du transport par un polymorphisme (ou une interaction au niveau de celui-ci) peut être compensée par la surexpression d'un autre transporteur.

C'est le cas notamment du PMEA (9-(2-phosphonylméthoxyethyl-adénine)), un des substrats principaux de MRP4, pour lequel il a été observé un efflux secondaire par BCRP (ce dernier était surexprimé) chez des souris déficientes pour MRP4 [120]. A l'inverse, dans une étude chez le rat [121], MRP4 était surexprimé au niveau rénal chez des sujets déficients pour MRP2. Cependant, l'efflux d'AMPc (substrat principal de MRP4) n'était pas augmenté ne permettant pas de conclure sur la surexpression de MRP4. Ces deux transporteurs sont exprimés au niveau de la membrane apicale des cellules tubulaires proximales rénales. Ainsi, cette étude suggère que MRP4 peut prendre le relai de MRP2 en termes de transport, mais cela n'a pas été testé avec des substrats communs. Toutefois, l'excrétion urinaire de substrats de MRP2 connus (cystéinyl leucotriènes et paracétamol glucuroconjugué) était augmentée chez des rats déficients pour MRP2 et chez des patients atteints d'un déficit génétique en MRP2 (syndrome de Dubin-Johnson) [122]-[124].

Ces résultats suggèrent que l'affinité d'un substrat est très relative, mais aussi qu'un transporteur peut prendre le relai d'un autre.

III. INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES : LES AINS ET MRP4, UNE SOUS ESTIMATION DU RISQUE POTENTIEL ?

Les AINS sont des molécules largement répandues et utilisées en thérapeutique, qu'ils soient prescrits ou utilisés en automédication (sans avis médical). Cette classe de médicaments est très vaste et comprend entre autres l'aspirine, l'ibuprofène et de nombreuses autres molécules utilisées par voie générale (orale, injectable...) ou locale (crème, pommades...).

En 2013, l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé (ANSM) publie le classement des trente substances actives les plus vendues en ville, avec ou sans prescription. Parmi ces substances, on retrouve en 2ème position l'ibuprofène, en 7ème position l'aspirine (à visée antithrombotique) et en 12ème position le diclofénac. Ces molécules se positionnent juste devant les psychotropes tels que les benzodiazépines et les antidépresseurs.

L'usage de ces anti-inflammatoires doit se faire dans le strict respect des indications car ces médicaments sont parfois utilisés en automédication. Le risque d'interactions médicamenteuses ou de mésusage reste ainsi élevé. A ce titre, l'ANSM rappelle en Juillet 2013 les règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (annexe 2). Il est notamment rappelé les effets indésirables propres aux AINS : majoration du risque d'ulcère gastro-duodéal et des risques cardio-vasculaires, rénaux et hémorragiques. Si les interactions médicamenteuses concernant l'augmentation de ces risques (pharmacodynamique) sont bien connues, les interactions pouvant modifier la pharmacocinétique d'autres médicaments ou mettant en jeu les transporteurs sont en revanche moins étudiées.

III.1. Mode d'action des AINS

Les molécules composant la famille des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont réparties en plusieurs classes selon leur composition chimique et leurs propriétés physicochimiques (cf section suivante III.3).

Les AINS ont cependant un mode d'action commun en inhibant de manière irréversible les enzymes COX-1 et 2 (cyclo-oxygénases 1 et 2). Ces dernières sont responsables de la transformation d'acide arachidonique (acide gras) en PGG2 et PGH2 instables, donnant lieu à des composés prostanoides (prostaglandines et thromboxanes) responsables de phénomènes inflammatoires et physiologiques (figure 11).

III.2. Les prostaglandines et cyclooxygénases

COX-1 est une enzyme constitutive qui participe à la formation de molécules cytoprotectrices. A l'inverse, COX-2 est une enzyme inductible responsable de la formation de médiateurs de l'inflammation. Les tableaux 5 et 6 montrent les différences entre les cyclooxygénases de type 1 et 2, ainsi que les différents rôles physiologiques des prostaglandines et thromboxanes.

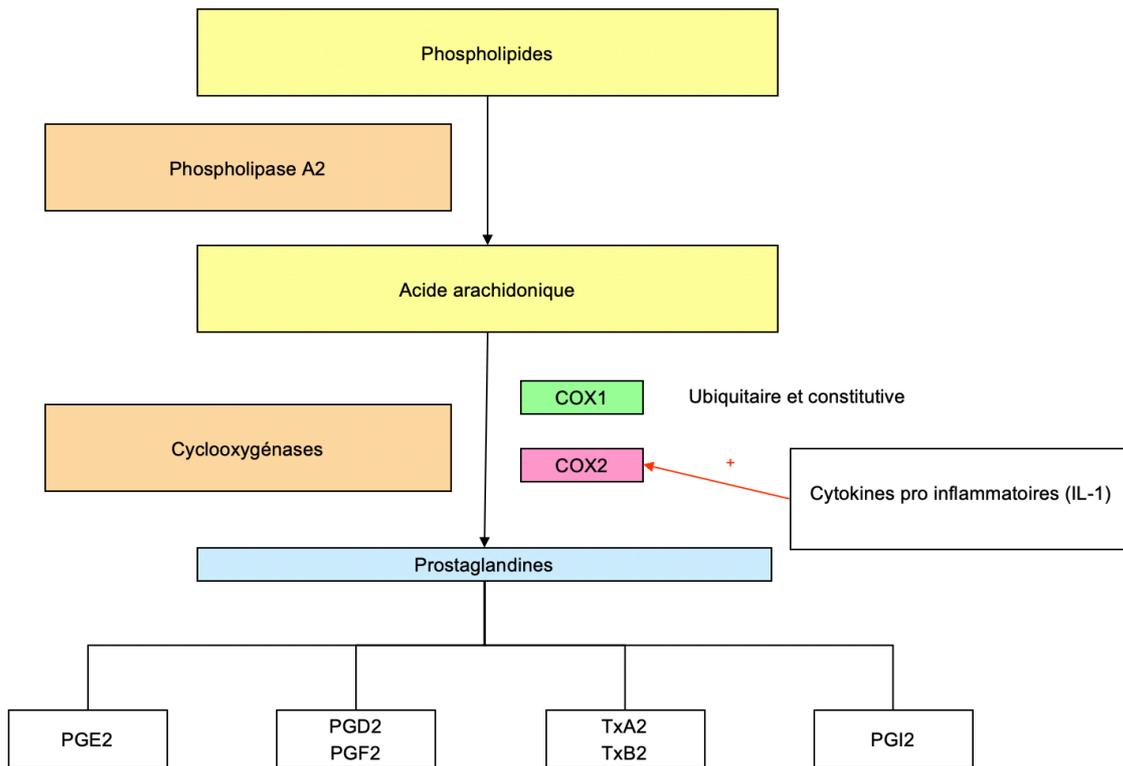


Figure 11 : Métabolisme de l'acide arachidonique
Source Bhandary AK et al. 2010 [125]

Tableau 4 : Rôles physiologiques des cyclooxygénases

COX 1	COX 2
Fonctions physiologiques : <ul style="list-style-type: none"> • Agrégation plaquettaire • Cytoprotection de la muqueuse gastrique • Homéostasie de la fonction rénale et vasculaire • Différenciation des macrophages 	Fonctions physiologiques : <ul style="list-style-type: none"> • Inflammation et réparation tissulaire • Reproduction • Rein (système-rénine angiotensine) • Homéostasie osseuse
	Fonctions pathologiques : <ul style="list-style-type: none"> • Inflammation chronique • Fièvre • Carcinogénèse
	Développement <ul style="list-style-type: none"> • Rein • Cerveau

Source Crofford 2001 [126]

Tableau 5 : Rôles physiologiques des prostaglandines stables

Type	Rôle physiologique
PGE₂	<ul style="list-style-type: none">• Pro-inflammatoire : vasodilatation, extravasation vasculaire, activation de nocicepteurs (douleur et fièvre)
TXA₂	<ul style="list-style-type: none">• Agrégation plaquettaire• Vasoconstriction
PGI₂	<ul style="list-style-type: none">• Inhibition de l'agrégation plaquettaire• Vasodilatation• Cytoprotecteur gastrique
PGD₂	<ul style="list-style-type: none">• Vasodilatation systémique• Bronchoconstriction (allergie/asthme)
PGF_{2α}	<ul style="list-style-type: none">• Participe à la lutéolyse (stoppe la production de progestérone par le corpus luteum)• Bronchoconstriction• Constriction des muscles lisses dans les tissus

Source Crofford 2001 [126]

III.3. Classification et propriétés des AINS

III.3.1. Les salicylés

La première molécule aux propriétés anti-inflammatoires découverte fut l'aspirine (acide acétylsalicylique), isolée à partir d'écorce de saule ou extraite à partir de reine des près (dérivés salicylés). L'aspirine, en plus d'avoir une activité anti-inflammatoire, possède une action antalgique, antipyrétique et antiagrégante plaquettaire. Ceci en faisait par le passé un médicament de choix pour traiter diverses affections, allant de la fièvre aux risques cardiovasculaires.

Ses effets pharmacologiques sont doses-dépendants. Ainsi, à la posologie maximale de 3 g par jour (administré en prises espacées de 4 heures), l'aspirine présente des effets anti-inflammatoires, antalgiques, antipyrétiques et antiagrégants plaquettaires. Entre 1 et 3 g par jour, elle présente des effets antalgiques, antipyrétiques et antiagrégants plaquettaires. Enfin, à faible dose (75-300 mg par jour), elle n'exerce qu'une action d'antiagrégation plaquettaire.

Sa pharmacocinétique est différente selon la forme galénique. En effet, l'aspirine est totalement et rapidement résorbée (1h) par l'estomac et l'intestin grêle pour les formes simples, alors qu'elle l'est plus lentement pour les formes retard ou enrobées. Le pic plasmatique est atteint en 15 à 40 minutes environ. La demi-vie d'élimination plasmatique est approximativement de 30 minutes. L'acide acétylsalicylique est métabolisé par hydrolyse (estérases gastro-intestinales et plasmatiques) rapide et totale en acide salicylique moins actif. Ce dernier sera inactivé par le foie par transformation en acide salicylurique, en acide gentisique et en dérivé glucuronoconjugué avec une demi-vie de 2 à 4 heures. Puis,

l'élimination se déroule au niveau rénal sous forme d'acide salicylique et de métabolites en proportions variables selon le pH urinaire, l'état pathologique et la dose ingérée (pH 6 : 10 % et à pH 8 : 80 %, justifiant la diurèse alcaline dans les intoxications à l'aspirine).

Les effets indésirables de l'aspirine et de ses dérivés sont également dose-dépendants et concernent la muqueuse gastrique (inhibition de la formation des prostaglandines cytoprotectrices de la muqueuse gastrique), le rein (inhibition de la formation des prostaglandines vasodilatatrices du rein), et l'agrégation plaquettaire (risque hémorragique).

Les signes de surdosage correspondent à des bourdonnements d'oreille, une sensation de baisse de l'acuité auditive, des céphalées et des vertiges en cas d'intoxications modérées. Lors d'intoxications sévères et potentiellement mortelles, on observe des troubles respiratoires tels qu'une hyperventilation, donnant lieu à une alcalose respiratoire se compensant par une acidose métabolique (sécrétion de protons par le rein). On observe par ailleurs des troubles neurosensoriels (vertiges, céphalées, hypoacousie) pouvant aller jusqu'au coma et aux convulsions. Des troubles digestifs sont aussi retrouvés, ainsi que des troubles cardiovasculaires (vasodilatation périphérique et tachycardie), amenant parfois jusqu'au collapsus cardiovasculaire.

III.3.2. Les dérivés de l'acide anthranilique

Cette catégorie d'anti-inflammatoires ne comporte aujourd'hui plus que deux représentants, l'acide niflumique et l'acide méfénamique. Ils possèdent une homologie structurale avec les dérivés salicylés (figure 12).

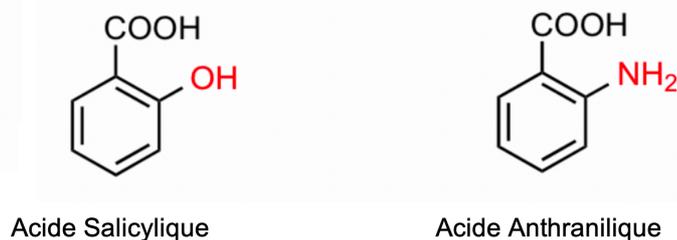


Figure 12 : Structures de l'acide salicylique et anthranilique

Sur le plan pharmacologique, ces molécules sont mieux tolérées que l'aspirine car elles possèdent des effets antiagrégants plaquettaires moins marqués. Leur risque hémorragique est ainsi relativement faible. En parallèle de leurs indications communes (traitement symptomatique des douleurs traumatiques bénignes : tendinites, entorses, contusions), ces molécules ont des indications thérapeutiques particulières. L'acide niflumique est indiqué dans les douleurs post-opératoires au niveau de la sphère ORL et en stomatologie. L'acide méfénamique est indiqué en cas de menstruations douloureuses.

III.3.3. Les dérivés arylpropioniques

L'ibuprofène est le chef de file de cette catégorie d'AINS qui comporte aussi le kétoprofène, le flurbiprofène et le naproxène.

L'ibuprofène est l'un des médicaments anti-inflammatoires les plus largement utilisés de nos jours. D'un point de vue chimique, il présente un carbone asymétrique et est commercialisé sous forme d'un mélange racémique (50% de forme R et 50% de forme S). L'énantiomère S (+) inhibe la COX-1 et la COX-2. L'isomère R (-) a peu d'effets directs sur les deux activités de la COX, hormis après une absorption d'environ 40 à 60% de la transformation métabolique en une forme inhibitrice active S (+).

L'inhibition de la COX-1 par l'ibuprofène S (+) dans l'estomac est masquée par l'énantiomère R (-), qui peut entrer en compétition avec l'énantiomère S (+) au niveau du site actif de l'enzyme COX-1 [127].

L'ibuprofène possède un profil de tolérance remarquable, ce qui en fait un anti-inflammatoire de choix. Les rapports de déclaration d'effets indésirables lors de multiples essais comparatifs montrent que les risques digestifs, rénaux et autres effets indésirables sont relativement faibles avec l'ibuprofène, par rapport aux autres AINS [127].

III.3.4. Les dérivés arylacétiques

Ces anti-inflammatoires sont apparentés aux précédents et comprennent l'indométacine, le sulindac, l'étodolac et le diclofénac.

L'indométacine est un puissant inhibiteur des deux isoformes de la COX. Il possède des effets anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques. Cependant, son utilisation en thérapeutique demeure limitée en raison de la sévérité de ses effets indésirables [128].

Du fait d'une bonne diffusion dans le liquide synovial, le diclofénac est surtout utilisé dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques. Son activité inhibitrice préférentielle sur la COX-2 contribue à une assez bonne tolérance digestive mais présente des inconvénients d'ordre cardiovasculaire. L'augmentation du risque cardiovasculaire avec le diclofénac semble comparable à celui observé avec les coxibs [129].

III.3.5. Les coxibs

Cette classe d'anti-inflammatoires possède une plus grande sélectivité d'inhibition de COX-2 et agirait donc plus spécifiquement sur l'inflammation (induction de COX-2 lors d'évènements inflammatoires, figure 13). Ils possèdent néanmoins une importante toxicité cardiaque par rapport aux autres AINS, rendant leur utilisation délicate.

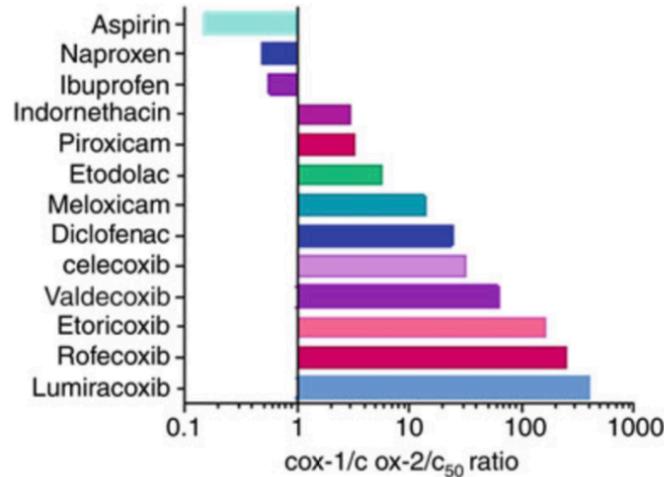


Figure 13 : Sélectivité relative des AINS pour COX1/2

La sélectivité biochimique est évaluée pour COX-1/2 par les valeurs d'IC50. La valeur 1 correspond à une puissance équivalente pour inhiber les deux isozymes COX. Des valeurs plus élevées (>1) reflètent une sélectivité plus élevée par rapport à COX-2. Les valeurs inférieures (< 1) reflètent une sélectivité plus élevée pour COX-1

Source Luis A. Garcia Rodriguez et al 2013 [130]

Le premier essai sur les coxibs (essai VIGOR) portait sur la caractérisation du profil de sécurité (principalement sur les effets digestifs) chez des utilisateurs à long terme de ces médicaments, comparés aux autres AINS, avec une durée de suivi moyenne d'un an. Les groupes témoins étaient composés de patients traités par naproxène, ibuprofène ou diclofénac et/ou un placebo. Dans certains cas, comme chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde, l'utilisation d'un placebo n'était pas envisageable. Ainsi, cette étude était la première à montrer un risque augmenté d'infarctus du myocarde en lien avec l'utilisation des coxibs [131]. Les effets indésirables cardiovasculaires associés à l'utilisation de rofécoxib et de valdécoxib ont conduit à leur retrait des marchés américain et européen, en 2004 et 2005 respectivement [130]. Il ne reste à ce jour plus que deux coxibs sur le marché français : le célécoxib et l'étoricoxib, ayant une indication restreinte aux pathologies inflammatoires chroniques (arthrose, spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde).

III.3.6. Les oxicams

Les oxicams sont une classe d'AINS structurellement apparentés à la classe d'acide énoïque, 4-hydroxy-1,2-benzothiazine carboxamides. Ils sont capables d'inhiber COX1/2 mais aussi la microsomal PGE2 synthase 1 (mPGES-1) responsable de la conversion de PGH2 en PGE2 [132].

Ils sont au nombre de trois sur le marché français (méloxicam, piroxicam et ténoxica) et ont également une indication limitée aux pathologies inflammatoires chroniques (arthrose, spondylarthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde).

Plusieurs essais cliniques ont étudié le risque d'ulcère gastro-intestinal du méloxicam par rapport aux AINS non spécifiques inhibiteurs de COX. Le méloxicam semble présenter un risque d'ulcère gastro-intestinal supérieur à celui des AINS hautement spécifiques de la COX-2.

Il possède une demi-vie plasmatique d'environ 20 heures et convient à une administration quotidienne unique. Aucune insuffisance rénale ni hépatique modérée ne modifie de manière significative la pharmacocinétique du méloxicam, dans les études réalisées sur de courtes durées. En outre, aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Des études récentes sur les interactions médicamenteuses ont montré que le méloxicam interagissait avec certains médicaments, notamment la cholestyramine, le lithium et certains inhibiteurs du cytochrome P450 2C9 et 3A4 [133].

En résumé, les AINS présentent une activité anti-inflammatoire due à l'inhibition des enzymes cyclooxygénases, mais également une action antalgique et antiagrégante plaquettaire. Leur profil de tolérance est variable d'une molécule à l'autre. Ils ont cependant des effets indésirables communs, à savoir une toxicité digestive, cardiaque et rénale.

III.4. Relation AINS et transporteur MRP4

III.4.1. MRP4 : un des mécanismes de résistance à l'aspirine

Récemment, il a été mis en évidence le rôle de MRP4 comme un des mécanismes de résistance à l'aspirine [134]. En effet, dans les plaquettes, MRP4 est fortement exprimé dans les membranes des granules denses et, à un degré moindre, au niveau de la membrane plasmique [81].

Zimmermann et al. [135] ont observé que des patients ayant subi un pontage coronarien présentaient une forte incidence de résistance transitoire à l'aspirine (ne pouvant être surmontée par de fortes concentrations d'aspirine *in vitro*). Ils concluent que la résistance provenait probablement d'un défaut d'inhibition de l'enzyme COX-1.

Après avoir démontré que la forme anionique de l'aspirine, l'acétylsalicylate, était un substrat de MRP4 (dans des préparations de granules denses), Mattiello et al. ont observé que l'utilisation d'inhibiteurs de MRP4 *in vitro* renforçait l'inhibition de la COX-1 par l'aspirine chez des patients ayant subi un pontage coronarien [84]. Par l'analyse des plaquettes des patients au 5ème jour post-pontage coronarien, ils ont montré une surexpression de MRP4 dans la membrane plasmique par rapport aux volontaires sains. L'inhibition de la COX-1 chez ces patients en réponse à l'aspirine pouvait être surmontée *in vitro* par un pré-traitement au dipyridamole (inhibiteur de MRP4).

Cette action du dipyridamole peut expliquer dans une large mesure l'efficacité particulière du traitement combiné à base d'aspirine et de dipyridamole [136]. Au 10ème jour post-pontage coronarien, les plaquettes de ces patients étaient plus sensibles à l'aspirine, avec une expression de MRP4 et une activité de transport plus faible, reflétant ainsi l'altération transitoire de la sensibilité à l'aspirine observée précédemment par Zimmermann et al.

Cependant, l'importance de l'augmentation de l'expression de MRP4 par rapport aux autres mécanismes de résistance à l'aspirine chez de tels patients (taux de renouvellement plaquettaire élevé ou mutations de COX-1) reste à élucider. D'autre part, la situation est rendue plus complexe par le fait que MRP4 joue un rôle supplémentaire en tant que transporteur d'efflux de prostaglandines [137].

III.4.2. Les AINS : de puissants inhibiteurs de MRP4

Les AINS peuvent dans certains cas être de puissants inhibiteurs du transport médié par MRP4. Il a ainsi été démontré que l'indométacine, le kétoprofène, l'ibuprofène, le naproxène, la phénylbutazone et l'acide salicylique inhibent le transport MRP4 dépendant du méthotrexate (transport vésiculaire) de façon dose-dépendante avec des valeurs de K_i de $2,95 \pm 0,76$; $23,3 \pm 6,8$; $73,3 \pm 20,9$; $75,3 \pm 19,7$; 354 ± 54 et 218 ± 29 μM respectivement [138].

Les travaux de El-Sheikk et al. confirment ces résultats et montrent que les AINS inhibent plus spécifiquement le transport du méthotrexate médié par MRP4 que par MRP2, avec des valeurs de IC_{50} pertinentes sur le plan thérapeutique (faible) pour l'acide salicylique, le piroxicam, l'ibuprofène, le naproxène, le sulindac, la tolmétine et l'étozolac [139].

Le R-flurbiprofène est l'énantiomère du flurbiprofène qui n'inhibe pas la COX et n'est pas converti en S-flurbiprofène dans les cellules humaines. Néanmoins, il réduit les taux extracellulaires de PGE2 dans les cultures de cellules cancéreuses ou immunitaires.

Wobst et al. montrent que le R-flurbiprofène agit par un double mécanisme. D'une part, il inhibe la translocation de la phospholipase A2 vers la membrane plasmique, réduisant ainsi la disponibilité d'acide arachidonique ; et d'autre part, il piège la PGE2 à l'intérieur des cellules en inhibant MRP4, qui a la capacité de transporter les prostaglandines [140]. Ces données montrent un nouveau mécanisme par lequel le R-flurbiprofène, à des concentrations physiologiques, réduit le transport des prostaglandines vers l'extérieur de la cellule, en particulier dans les cellules cancéreuses, où l'expression de MRP4 est élevée.

De la même manière, Reid et al. démontrent que MRP4 transporte les prostaglandines PGE1 et PGE2 avec une forte affinité ($2,1$ and $3,4$ μM , respectivement). L'indométacine, en inhibant MRP4 (dans des cellules HEK surexprimant MRP4), augmente quant à elle les quantités intracellulaires de PGE2 (inhibition de l'efflux) [137].

Clemente et al. ont étudié des lymphocytes infectés par le VIH de type 1 qui surexprimaient ou non MRP4 [141]. Ces cellules étaient traitées par zidovudine, emtricitabine et ténofovir (antirétroviraux substrats de MRP4) avec ou sans AINS : ibuprofène, indométacine et probénécide (inhibiteur MRP4). Une diminution de l'efflux de zidovudine en présence des AINS a été observée. Dans les lymphocytes infectés et dans les cellules surexprimant MRP4, l'activité antirétrovirale (mesurée par la diminution de l'antigénémie p24) était ainsi significativement augmentée avec les traitements AINS. Les auteurs ont aussi remarqué que l'activation des lymphocytes par la phytohématagglutinine chez les volontaires sains s'accompagnait d'une augmentation de l'expression de MRP4 pouvant aller de 6-8% à 25-60%. De plus, après incubation des cellules par zidovudine, ils ont également observé une augmentation de près de 10% de l'expression de MRP4 dans les lymphocytes.

Les résultats de cette étude suggèrent que l'inhibition de MRP4 peut accroître l'efficacité antirétrovirale d'un traitement, alors que l'augmentation de son expression est en faveur de la résistance au traitement.

Adachi et al. ont observé le même phénomène en démontrant que les cellules surexprimant MRP4 étaient plus résistantes aux effets cytotoxiques du ganciclovir [142].

Comme mentionné précédemment, il a été mis en évidence que dans les lymphocytes T infectés par le VIH, l'inhibition de MRP4 par les AINS (ibuprofène et indométacine) pouvait augmenter l'activité antirétrovirale de la zidovudine, de l'abacavir, de la lamivudine et du ténofovir [141].

Le diclofénac est connu comme inhibiteur de MRP4 [139] et le ténofovir comme substrat de ce dernier [65]. Chez un patient atteint du VIH, traité pendant une longue durée par ténofovir, il a été rapporté la survenue d'une nécrose tubulaire aiguë accompagnée d'une dysfonction tubulaire proximale après administration de diclofénac. Une étude rétrospective menée chez des patients atteints du VIH et traités par ténofovir rapporte que 14,6% des patients ont développés des lésions rénales très rapidement après administration de diclofénac [143]. Ces deux exemples suggèrent que l'inhibition de MRP4 par le diclofénac est cliniquement assez pertinente, notamment dans le cas d'administration concomitante de ténofovir.

Parmi les anticancéreux, le méthotrexate est un substrat des transporteurs MRP2 et MRP4. A l'aide de modèles de transport vésiculaire, il a été montré que les AINS pouvaient inhiber son transport et celui de ses métabolites glucuroconjugés [139], [144]. Plus précisément, l'administration concomitante d'AINS (ibuprofène, indométacine et naproxène) augmente l'exposition et la toxicité du méthotrexate. A titre d'exemple, Dupuis et al. ont mis en évidence une augmentation de la demi-vie d'élimination du méthotrexate après administration d'AINS chez un patient [145]. Thyss et al. ont eux démontré, après analyse rétrospective de 118 cycles de hautes doses de méthotrexate, que l'administration de kétoprofène était associée à des concentrations de méthotrexate dont la durée de détection était allongée [146]. Tracy et al. ont également rapporté que la clairance plasmatique apparente du méthotrexate était diminuée chez des patients traités par magnésium trisalicylate, ibuprofène et naproxène [147].

Conclusion

Le transporteur MRP4 est une protéine transmembranaire participant au transport de certains médicaments et xénobiotiques, principalement au niveau intestinal, hépatique, rénal et au niveau de la barrière hémato-encéphalique.

MRP4 joue un rôle clé dans les phénomènes d'agrégation plaquettaire en interagissant sur les voies de signalisation du GMPc. Son absence au niveau des plaquettes est observée dans une pathologie rarissime, qu'est le syndrome d'Hermansky-Pudlak.

Il est soumis à des polymorphismes génétiques en lien avec la variabilité interindividuelle et interethnique de son activité. Ces polymorphismes peuvent expliquer en partie les différences de biodisponibilité de certains médicaments d'un individu à un autre, conduisant à une augmentation de la toxicité ou à une diminution d'efficacité d'un traitement, et peut-être aussi les susceptibilités de chaque individu face à certains traitements.

MRP4 offre une cible potentielle pour les interactions médicamenteuses, et notamment avec les AINS qui semblent être de puissants inhibiteurs du transport MRP4 dépendant. De telles interactions ne sont communément pas attendues ni suspectées car ce transporteur est peu étudié. Il faut donc être prudent lors de co-administrations de substrats de MRP4 et d'AINS.

Le problème majeur réside dans la corrélation que l'on peut établir entre le génotype et le phénotype, mais aussi dans la sélectivité relative des substrats pour le transporteur.

Références bibliographiques

- [1] M. Maliepaard, G. L. Scheffer, I. F. Faneyte, M. A. van Gastelen, A. C. Pijnenborg, A. H. Schinkel, M. J. van De Vijver, R. J. Scheper, and J. H. Schellens, "Subcellular localization and distribution of the breast cancer resistance protein transporter in normal human tissues.," *Cancer Res.*, vol. 61, no. 8, pp. 3458–3464, Apr. 2001.
- [2] J. W. Jonker, J. W. Smit, R. F. Brinkhuis, M. Maliepaard, J. H. Beijnen, J. H. Schellens, and A. H. Schinkel, "Role of breast cancer resistance protein in the bioavailability and fetal penetration of topotecan.," *J. Natl. Cancer Inst.*, vol. 92, no. 20, pp. 1651–1656, Oct. 2000.
- [3] T. Yamagata, H. Kusuhara, M. Morishita, K. Takayama, H. Benameur, and Y. Sugiyama, "Improvement of the oral drug absorption of topotecan through the inhibition of intestinal xenobiotic efflux transporter, breast cancer resistance protein, by excipients.," *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 35, no. 7, pp. 1142–1148, Jul. 2007.
- [4] J. W. Jonker, G. Merino, S. Musters, A. E. van Herwaarden, E. Bolscher, E. Wagenaar, E. Mesman, T. C. Dale, and A. H. Schinkel, "The breast cancer resistance protein BCRP (ABCG2) concentrates drugs and carcinogenic xenotoxins into milk.," *Nat. Med.*, vol. 11, no. 2, pp. 127–129, Feb. 2005.
- [5] S. Kawabata, M. Oka, K. Shiozawa, K. Tsukamoto, K. Nakatomi, H. Soda, M. Fukuda, Y. Ikegami, K. Sugahara, Y. Yamada, S. Kamihira, L. A. Doyle, D. D. Ross, and S. Kohno, "Breast cancer resistance protein directly confers SN-38 resistance of lung cancer cells.," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 280, no. 5, pp. 1216–1223, Feb. 2001.
- [6] R. W. Robey, W. Y. Medina-Pérez, K. Nishiyama, T. Lahusen, K. Miyake, T. Litman, A. M. Senderowicz, D. D. Ross, and S. E. Bates, "Overexpression of the ATP-binding cassette half-transporter, ABCG2 (Mxr/BCrp/ABCP1), in flavopiridol-resistant human breast cancer cells.," *Clin. Cancer Res.*, vol. 7, no. 1, pp. 145–152, Jan. 2001.
- [7] A. H. Van Hattum, H. M. M. Schlüper, F. H. Hausheer, H. M. Pinedo, and E. Boven, "Novel camptothecin derivative BNP1350 in experimental human ovarian cancer: determination of efficacy and possible mechanisms of resistance.," *Int. J. Cancer*, vol. 100, no. 1, pp. 22–29, Jul. 2002.
- [8] I. Leier, G. Jedlitschky, U. Buchholz, S. P. Cole, R. G. Deeley, and D. Keppler, "The MRP gene encodes an ATP-dependent export pump for leukotriene C4 and structurally related conjugates.," *J. Biol. Chem.*, vol. 269, no. 45, pp. 27807–27810, Nov. 1994.
- [9] Y. Cui, J. König, J. K. Buchholz, H. Spring, I. Leier, and D. Keppler, "Drug resistance and ATP-dependent conjugate transport mediated by the apical multidrug resistance protein, MRP2, permanently expressed in human and canine cells.," *Molecular Pharmacology*, vol. 55, no. 5, pp. 929–937, May 1999.
- [10] M. Rius, J. Hummel-Eisenbeiss, and D. Keppler, "ATP-dependent transport of leukotrienes B4 and C4 by the multidrug resistance protein ABCC4 (MRP4).," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 324, no. 1, pp. 86–94, Jan. 2008.
- [11] Y.-M. A. Lee, Y. Cui, J. König, A. Risch, B. Jäger, P. Drings, H. Bartsch, D. Keppler, and A. T. Nies, "Identification and functional characterization of the natural variant MRP3-Arg1297His of human multidrug resistance protein 3 (MRP3/ABCC3).," *Pharmacogenetics*, vol. 14, no. 4, pp. 213–223, Apr. 2004.
- [12] T. Hirohashi, H. Suzuki, H. Takikawa, and Y. Sugiyama, "ATP-dependent transport of bile salts by rat multidrug resistance-associated protein 3 (Mrp3).," *J. Biol. Chem.*, vol. 275, no. 4, pp. 2905–2910, Jan. 2000.
- [13] Z. S. Chen, K. Lee, and G. D. Kruh, "Transport of cyclic nucleotides and estradiol 17-beta-D-glucuronide by multidrug resistance protein 4. Resistance to 6-

- mercaptapurine and 6-thioguanine.," *J. Biol. Chem.*, vol. 276, no. 36, pp. 33747–33754, Sep. 2001.
- [14] L. LAI and T. M. C. TAN, "Role of glutathione in the multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4)-mediated efflux of cAMP and resistance to purine analogues," *Biochemical Journal*, vol. 361, no. 3, pp. 497–503, Feb. 2002.
- [15] R. A. M. H. van Aubel, P. H. E. Smeets, J. G. P. Peters, R. J. M. Bindels, and F. G. M. Russel, "The MRP4/ABCC4 gene encodes a novel apical organic anion transporter in human kidney proximal tubules: putative efflux pump for urinary cAMP and cGMP.," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 13, no. 3, pp. 595–603, Mar. 2002.
- [16] J. Renes, E. G. de Vries, E. F. Nienhuis, P. L. Jansen, and M. Müller, "ATP- and glutathione-dependent transport of chemotherapeutic drugs by the multidrug resistance protein MRP1.," *Br. J. Pharmacol.*, vol. 126, no. 3, pp. 681–688, Feb. 1999.
- [17] J. König, D. Rost, Y. Cui, and D. Keppler, "Characterization of the human multidrug resistance protein isoform MRP3 localized to the basolateral hepatocyte membrane.," *Hepatology*, vol. 29, no. 4, pp. 1156–1163, Apr. 1999.
- [18] A. A. B. Bergen, A. S. Plomp, X. Hu, P. T. V. M. de Jong, and T. G. M. F. Gorgels, "ABCC6 and pseudoxanthoma elasticum.," *Pflugers Arch.*, vol. 453, no. 5, pp. 685–691, Feb. 2007.
- [19] O. Le Saux, Z. Urban, C. Tschuch, K. Csiszar, B. Bacchelli, D. Quaglino, I. Pasquali-Ronchetti, F. M. Pope, A. Richards, S. Terry, L. Bercovitch, A. de Paepe, and C. D. Boyd, "Mutations in a gene encoding an ABC transporter cause pseudoxanthoma elasticum.," *Nat. Genet.*, vol. 25, no. 2, pp. 223–227, Jun. 2000.
- [20] F. Ringpfeil, M. G. Lebowitz, A. M. Christiano, and J. Uitto, "Pseudoxanthoma elasticum: mutations in the MRP6 gene encoding a transmembrane ATP-binding cassette (ABC) transporter.," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 97, no. 11, pp. 6001–6006, May 2000.
- [21] R. Canaparo, N. Finnström, L. Serpe, A. Nordmark, E. Muntoni, M. Eandi, A. Rane, and G. P. Zara, "Expression of CYP3A isoforms and P-glycoprotein in human stomach, jejunum and ileum.," *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, vol. 34, no. 11, pp. 1138–1144, Nov. 2007.
- [22] O. von Richter, O. Burk, M. F. Fromm, K. P. Thon, M. Eichelbaum, and K. T. Kivistö, "Cytochrome P450 3A4 and P-glycoprotein expression in human small intestinal enterocytes and hepatocytes: a comparative analysis in paired tissue specimens.," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 75, no. 3, pp. 172–183, Mar. 2004.
- [23] R. G. del Moral, A. Olmo, M. Aguilar, and F. O'Valle, "P glycoprotein: a new mechanism to control drug-induced nephrotoxicity.," *Exp. Nephrol.*, vol. 6, no. 2, pp. 89–97, Mar. 1998.
- [24] M. F. Fromm, "P-glycoprotein: a defense mechanism limiting oral bioavailability and CNS accumulation of drugs.," *Int J Clin Pharmacol Ther*, vol. 38, no. 2, pp. 69–74, Feb. 2000.
- [25] B. Greiner, M. Eichelbaum, P. Fritz, H. P. Kreichgauer, O. von Richter, J. Zundler, and H. K. Kroemer, "The role of intestinal P-glycoprotein in the interaction of digoxin and rifampin.," *J. Clin. Invest.*, vol. 104, no. 2, pp. 147–153, Jul. 1999.
- [26] K. Westphal, A. Weinbrenner, T. Giessmann, M. Stuhr, G. Franke, M. Zschiesche, R. Oertel, B. Terhaag, H. K. Kroemer, and W. Siegmund, "Oral bioavailability of digoxin is enhanced by talinolol: evidence for involvement of intestinal P-glycoprotein.," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 68, no. 1, pp. 6–12, Jul. 2000.
- [27] M. Eichelbaum, M. F. Fromm, and M. Schwab, "Clinical aspects of the MDR1 (ABCB1) gene polymorphism.," *Ther Drug Monit*, vol. 26, no. 2, pp. 180–185, Apr. 2004.
- [28] K. M. Hillgren, D. Keppler, A. A. Zur, K. M. Giacomini, B. Stieger, C. E. Cass, and L. Zhang, "Emerging Transporters of Clinical Importance: An Update From the

- International Transporter Consortium," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 94, no. 1, pp. 52–63, Apr. 2013.
- [29] M. Hirano, K. Maeda, Y. Shitara, and Y. Sugiyama, "Contribution of OATP2 (OATP1B1) and OATP8 (OATP1B3) to the hepatic uptake of pitavastatin in humans.," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 311, no. 1, pp. 139–146, Oct. 2004.
- [30] B. Hsiang, Y. Zhu, Z. Wang, Y. Wu, V. Sasseville, W. P. Yang, and T. G. Kirchgessner, "A novel human hepatic organic anion transporting polypeptide (OATP2). Identification of a liver-specific human organic anion transporting polypeptide and identification of rat and human hydroxymethylglutaryl-CoA reductase inhibitor transporters.," *J. Biol. Chem.*, vol. 274, no. 52, pp. 37161–37168, Dec. 1999.
- [31] D. W. Schneck, B. K. Birmingham, J. A. Zalikowski, P. D. Mitchell, Y. Wang, P. D. Martin, K. C. Lasseter, C. D. A. Brown, A. S. Windass, and A. Raza, "The effect of gemfibrozil on the pharmacokinetics of rosuvastatin.," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 75, no. 5, pp. 455–463, May 2004.
- [32] S. R. Vavricka, J. Van Montfoort, H. R. Ha, P. J. Meier, and K. Fattinger, "Interactions of rifamycin SV and rifampicin with organic anion uptake systems of human liver.," *Hepatology*, vol. 36, no. 1, pp. 164–172, Jul. 2002.
- [33] R. G. Tirona, B. F. Leake, A. W. Wolkoff, and R. B. Kim, "Human organic anion transporting polypeptide-C (SLC21A6) is a major determinant of rifampin-mediated pregnane X receptor activation.," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 304, no. 1, pp. 223–228, Jan. 2003.
- [34] W. Yamashiro, K. Maeda, M. Hirouchi, Y. Adachi, Z. Hu, and Y. Sugiyama, "Involvement of transporters in the hepatic uptake and biliary excretion of valsartan, a selective antagonist of the angiotensin II AT1-receptor, in humans.," *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 34, no. 7, pp. 1247–1254, Jul. 2006.
- [35] Y. Shitara, T. Itoh, H. Sato, A. P. Li, and Y. Sugiyama, "Inhibition of transporter-mediated hepatic uptake as a mechanism for drug-drug interaction between cerivastatin and cyclosporin A.," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 304, no. 2, pp. 610–616, Feb. 2003.
- [36] W. Mück, I. Mai, L. Fritsche, K. Ochmann, G. Rohde, S. Unger, A. Johne, S. Bauer, K. Budde, I. Roots, H. H. Neumayer, and J. Kuhlmann, "Increase in cerivastatin systemic exposure after single and multiple dosing in cyclosporine-treated kidney transplant recipients.," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 65, no. 3, pp. 251–261, Mar. 1999.
- [37] J. T. Backman, C. Kyrklund, M. Neuvonen, and P. J. Neuvonen, "Gemfibrozil greatly increases plasma concentrations of cerivastatin.," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 72, no. 6, pp. 685–691, Dec. 2002.
- [38] C. Oshiro, L. Mangravite, T. Klein, and R. Altman, "PharmGKB very important pharmacogene: SLCO1B1.," *Pharmacogenet. Genomics*, vol. 20, no. 3, pp. 211–216, Mar. 2010.
- [39] B. Hagenbuch and C. Gui, "Xenobiotic transporters of the human organic anion transporting polypeptides (OATP) family.," *Xenobiotica*, vol. 38, no. 7, pp. 778–801, Jul. 2008.
- [40] H. Koepsell, "The SLC22 family with transporters of organic cations, anions and zwitterions.," *Mol. Aspects Med.*, vol. 34, no. 2, pp. 413–435, Apr. 2013.
- [41] M. Nishimura and S. Naito, "Tissue-specific mRNA expression profiles of human ATP-binding cassette and solute carrier transporter superfamilies.," *Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 20, no. 6, pp. 452–477, Dec. 2005.
- [42] A. Ayrton and P. Morgan, "Role of transport proteins in drug discovery and development: a pharmaceutical perspective.," *Xenobiotica*, vol. 38, no. 7, pp. 676–708, Jul. 2008.
- [43] J. Kindla, M. F. Fromm, and J. König, "In vitro evidence for the role of OATP and OCT uptake transporters in drug-drug interactions.," *Expert Opin Drug Metab*

- Toxicol*, vol. 5, no. 5, pp. 489–500, May 2009.
- [44] J. van Crugten, F. Bochner, J. Keal, and A. Somogyi, “Selectivity of the cimetidine-induced alterations in the renal handling of organic substrates in humans. Studies with anionic, cationic and zwitterionic drugs.,” *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 236, no. 2, pp. 481–487, Feb. 1986.
- [45] M. Y. Lai, F. M. Jiang, C. H. Chung, H. C. Chen, and P. D. Chao, “Dose dependent effect of cimetidine on procainamide disposition in man.,” *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol*, vol. 26, no. 3, pp. 118–121, Mar. 1988.
- [46] S. Abel, D. J. Nichols, C. J. Brearley, and M. D. Eve, “Effect of cimetidine and ranitidine on pharmacokinetics and pharmacodynamics of a single dose of dofetilide.,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 49, no. 1, pp. 64–71, Jan. 2000.
- [47] B. Feng, R. S. Obach, A. H. Burstein, D. J. Clark, S. M. de Morais, and H. M. Faessel, “Effect of human renal cationic transporter inhibition on the pharmacokinetics of varenicline, a new therapy for smoking cessation: an in vitro-in vivo study.,” *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 83, no. 4, pp. 567–576, Apr. 2008.
- [48] A. Somogyi, C. Stockley, J. Keal, P. Rolan, and F. Bochner, “Reduction of metformin renal tubular secretion by cimetidine in man.,” *Br J Clin Pharmacol*, vol. 23, no. 5, pp. 545–551, May 1987.
- [49] Z.-J. Wang, O. Q. P. Yin, B. Tomlinson, and M. S. S. Chow, “OCT2 polymorphisms and in-vivo renal functional consequence: studies with metformin and cimetidine.,” *Pharmacogenet. Genomics*, vol. 18, no. 7, pp. 637–645, Jul. 2008.
- [50] K. H. Moore, G. J. Yuen, R. H. Raasch, J. J. Eron, D. Martin, P. K. Mydlow, and E. K. Hussey, “Pharmacokinetics of lamivudine administered alone and with trimethoprim-sulfamethoxazole.,” *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 59, no. 5, pp. 550–558, May 1996.
- [51] Y. Tanihara, S. Masuda, T. Katsura, and K.-I. Inui, “Protective effect of concomitant administration of imatinib on cisplatin-induced nephrotoxicity focusing on renal organic cation transporter OCT2.,” *Biochemical Pharmacology*, vol. 78, no. 9, pp. 1263–1271, Nov. 2009.
- [52] G. Ciarimboli, D. Deuster, A. Knief, M. Sperling, M. Holtkamp, B. Edemir, H. Pavenstädt, C. Lanvers-Kaminsky, A. am Zehnhoff-Dinnesen, A. H. Schinkel, H. Koepsell, H. Jürgens, and E. Schlatter, “Organic cation transporter 2 mediates cisplatin-induced oto- and nephrotoxicity and is a target for protective interventions.,” *Am. J. Pathol.*, vol. 176, no. 3, pp. 1169–1180, Mar. 2010.
- [53] M. Otsuka, T. Matsumoto, R. Morimoto, S. Arioka, H. Omote, and Y. Moriyama, “A human transporter protein that mediates the final excretion step for toxic organic cations.,” *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 102, no. 50, pp. 17923–17928, Dec. 2005.
- [54] Y. Tanihara, S. Masuda, T. Sato, T. Katsura, O. Ogawa, and K.-I. Inui, “Substrate specificity of MATE1 and MATE2-K, human multidrug and toxin extrusions/H(+)-organic cation antiporters.,” *Biochemical Pharmacology*, vol. 74, no. 2, pp. 359–371, Jul. 2007.
- [55] S. Masuda, T. Terada, A. Yonezawa, Y. Tanihara, K. Kishimoto, T. Katsura, O. Ogawa, and K.-I. Inui, “Identification and functional characterization of a new human kidney-specific H+/organic cation antiporter, kidney-specific multidrug and toxin extrusion 2.,” *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 17, no. 8, pp. 2127–2135, Aug. 2006.
- [56] S. Matsushima, K. Maeda, K. Inoue, K.-Y. Ohta, H. Yuasa, T. Kondo, H. Nakayama, S. Horita, H. Kusuhara, and Y. Sugiyama, “The inhibition of human multidrug and toxin extrusion 1 is involved in the drug-drug interaction caused by cimetidine.,” *Drug Metab. Dispos.*, vol. 37, no. 3, pp. 555–559, Mar. 2009.
- [57] M. Tsuda, T. Terada, M. Ueba, T. Sato, S. Masuda, T. Katsura, and K.-I. Inui, “Involvement of human multidrug and toxin extrusion 1 in the drug interaction between cimetidine and metformin in renal epithelial cells.,” *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 329, no. 1, pp. 185–191, Apr. 2009.

- [58] S. K. Nigam, "What do drug transporters really do?," *Nature Publishing Group*, vol. 14, no. 1, pp. 29–44, Jan. 2015.
- [59] K. Lee, M. G. Belinsky, D. W. Bell, J. R. Testa, and G. D. Kruh, "Isolation of MOAT-B, a widely expressed multidrug resistance-associated protein/canalicular multispecific organic anion transporter-related transporter.," *Cancer Res.*, vol. 58, no. 13, pp. 2741–2747, Jul. 1998.
- [60] "Membrane transporters in drug development," *Nature Publishing Group*, vol. 9, no. 3, pp. 215–236, Mar. 2010.
- [61] F. RUSSEL, J. KOENDERINK, and R. MASEREEUW, "Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4): a versatile efflux transporter for drugs and signalling molecules," *Trends in Pharmacological Sciences*, vol. 29, no. 4, pp. 200–207, Apr. 2008.
- [62] B. Chantemargue, F. Di Meo, K. Berka, N. Picard, H. Arnion, M. Essig, P. Marquet, M. Otyepka, and P. Trouillas, "Structural patterns of the human ABCC4/MRP4 exporter in lipid bilayers rationalize clinically observed polymorphisms.," *Pharmacological Research*, vol. 133, pp. 318–327, Jul. 2018.
- [63] L. Ci, H. Kusuhara, M. Adachi, J. D. Schuetz, K. Takeuchi, and Y. Sugiyama, "Involvement of MRP4 (ABCC4) in the luminal efflux of ceftizoxime and cefazolin in the kidney.," *Molecular Pharmacology*, vol. 71, no. 6, pp. 1591–1597, Jun. 2007.
- [64] M. Hasegawa, H. Kusuhara, M. Adachi, J. D. Schuetz, K. Takeuchi, and Y. Sugiyama, "Multidrug Resistance-Associated Protein 4 Is Involved in the Urinary Excretion of Hydrochlorothiazide and Furosemide," *J. Am. Soc. Nephrol.*, vol. 18, no. 1, pp. 37–45, Dec. 2006.
- [65] T. Imaoka, H. Kusuhara, M. Adachi, J. D. Schuetz, K. Takeuchi, and Y. Sugiyama, "Functional involvement of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in the renal elimination of the antiviral drugs adefovir and tenofovir.," *Molecular Pharmacology*, vol. 71, no. 2, pp. 619–627, Feb. 2007.
- [66] A. T. Nies, G. Jedlitschky, J. König, C. Herold-Mende, H. H. Steiner, H. P. Schmitt, and D. Keppler, "Expression and immunolocalization of the multidrug resistance proteins, MRP1–MRP6 (ABCC1–ABCC6), in human brain," *Neuroscience*, vol. 129, no. 2, pp. 349–360, Jan. 2004.
- [67] M. Leggas, M. Adachi, G. L. Scheffer, D. Sun, P. Wielinga, G. Du, K. E. Mercer, Y. Zhuang, J. C. Panetta, B. Johnston, R. J. Scheper, C. F. Stewart, and J. D. Schuetz, "Mrp4 confers resistance to topotecan and protects the brain from chemotherapy.," *Mol. Cell. Biol.*, vol. 24, no. 17, pp. 7612–7621, Sep. 2004.
- [68] N. A. de Vries, J. Zhao, E. Kroon, T. Buckle, J. H. Beijnen, and O. van Tellingen, "P-glycoprotein and breast cancer resistance protein: two dominant transporters working together in limiting the brain penetration of topotecan.," *Clin. Cancer Res.*, vol. 13, no. 21, pp. 6440–6449, Nov. 2007.
- [69] K. Kanamitsu, H. Kusuhara, J. D. Schuetz, K. Takeuchi, and Y. Sugiyama, "Investigation of the Importance of Multidrug Resistance-Associated Protein 4 (Mrp4/Abcc4) in the Active Efflux of Anionic Drugs Across the Blood-Brain Barrier," *Journal of Pharmaceutical Sciences*, vol. 106, no. 9, pp. 2566–2575, Sep. 2017.
- [70] A. Ose, M. Ito, H. Kusuhara, K. Yamatsugu, M. Kanai, M. Shibasaki, M. Hosokawa, J. D. Schuetz, and Y. Sugiyama, "Limited brain distribution of [3R,4R,5S]-4-acetamido-5-amino-3-(1-ethylpropoxy)-1-cyclohexene-1-carboxylate phosphate (Ro 64-0802), a pharmacologically active form of oseltamivir, by active efflux across the blood-brain barrier mediated by organic anion transporter 3 (Oat3/Slc22a8) and multidrug resistance-associated protein 4 (Mrp4/Abcc4).," *Drug Metab. Dispos.*, vol. 37, no. 2, pp. 315–321, Feb. 2009.
- [71] M. Rius, "Cotransport of reduced glutathione with bile salts by MRP4 (ABCC4) localized to the basolateral hepatocyte membrane," *Hepatology*, vol. 38, no. 2, pp. 374–384, Aug. 2003.
- [72] B. C. Ferslew, K. Köck, A. S. Bridges, and K. L. R. Brouwer, "Role of multidrug resistance-associated protein 4 in the basolateral efflux of hepatically derived

- enalaprilat.," *Drug Metab. Dispos.*, vol. 42, no. 9, pp. 1567–1574, Sep. 2014.
- [73] S. N. Barnes, L. M. Aleksunes, L. Augustine, G. L. Scheffer, M. J. Goedken, A. B. Jakowski, I. M. Pruijboom-Brees, N. J. Cherrington, and J. E. Manautou, "Induction of hepatobiliary efflux transporters in acetaminophen-induced acute liver failure cases.," *Drug Metabolism and Disposition*, vol. 35, no. 10, pp. 1963–1969, Oct. 2007.
- [74] L. M. Aleksunes, A. M. Slitt, N. J. Cherrington, M. S. Thibodeau, C. D. Klaassen, and J. E. Manautou, "Differential expression of mouse hepatic transporter genes in response to acetaminophen and carbon tetrachloride.," *Toxicological Sciences*, vol. 83, no. 1, pp. 44–52, Jan. 2005.
- [75] L. M. Aleksunes, G. L. Scheffer, A. B. Jakowski, I. M. Pruijboom-Brees, and J. E. Manautou, "Coordinated expression of multidrug resistance-associated proteins (Mrps) in mouse liver during toxicant-induced injury.," *Toxicological Sciences*, vol. 89, no. 2, pp. 370–379, Feb. 2006.
- [76] L. M. Aleksunes, S. N. Campion, M. J. Goedken, and J. E. Manautou, "Acquired Resistance to Acetaminophen Hepatotoxicity is Associated with Induction of Multidrug Resistance-Associated Protein 4 (Mrp4) in Proliferating Hepatocytes," *Toxicological Sciences*, vol. 104, no. 2, pp. 261–273, May 2008.
- [77] L. Wang, L. Ma, Y. Lin, X. Liu, L. Xiao, Y. Zhang, Y. Xu, H. Zhou, and G. Pan, "Leflunomide Increases Hepatic Exposure to Methotrexate and Its Metabolite by Differentially Regulating Multidrug Resistance-Associated Protein Mrp2/3/4 Transporters via Peroxisome Proliferator-Activated Receptor α Activation.," *Molecular Pharmacology*, vol. 93, no. 6, pp. 563–574, Jun. 2018.
- [78] A. Hahn, T. Fukuda, D. Hahn, T. Mizuno, R. W. Frenck, and A. A. Vinks, "Pharmacokinetics and pharmacogenomics of β -lactam-induced neutropenia.," *Pharmacogenomics*, vol. 17, no. 6, pp. 547–559, Apr. 2016.
- [79] P.-A. Billat, J.-B. Woillard, M. Essig, F.-L. Sauvage, N. Picard, S. Alain, M. Neely, P. Marquet, and F. Saint-Marcoux, "Plasma and intracellular exposure to ganciclovir in adult renal transplant recipients: is there an association with haematological toxicity?," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 71, no. 2, pp. 484–489, Jan. 2016.
- [80] P.-A. Billat, T. Ossman, F. Saint-Marcoux, M. Essig, J.-P. Rerolle, N. Kamar, L. Rostaing, H. Kaminski, G. Fabre, M. Otyepka, J.-B. Woillard, P. Marquet, P. Trouillas, and N. Picard, "Multidrug Resistance-Associated Protein 4 (MRP4) controls ganciclovir intracellular accumulation and contributes to ganciclovir-induced neutropenia in renal transplant patients.," *Pharmacological Research*, pp. 1–29, May 2017.
- [81] G. Jedlitschky, "The nucleotide transporter MRP4 (ABCC4) is highly expressed in human platelets and present in dense granules, indicating a role in mediator storage," *Blood*, vol. 104, no. 12, pp. 3603–3610, Dec. 2004.
- [82] B. Decouture, E. Dreano, T. Belleville-Rolland, O. Kuci, B. Dizier, A. Bazaa, B. Coqueran, A.-M. Lompré, C. V. Denis, J.-S. Hulot, C. Bachelot-Loza, and P. Gaussem, "Impaired platelet activation and cAMP homeostasis in MRP4-deficient mice.," *Blood*, vol. 126, no. 15, pp. 1823–1830, Oct. 2015.
- [83] G. Jedlitschky, M. Cattaneo, L. E. Lubenow, D. Roskopf, A. Lecchi, A. Artoni, G. Motta, J. Niessen, H. K. Kroemer, and A. Greinacher, "Role of MRP4 (ABCC4) in platelet adenine nucleotide-storage: evidence from patients with delta-storage pool deficiencies.," *Am. J. Pathol.*, vol. 176, no. 3, pp. 1097–1103, Mar. 2010.
- [84] T. Mattiello, R. Guerriero, L. V. Lotti, E. Trifirò, M. P. Felli, A. Barbarulo, B. Pucci, P. Gazzaniga, C. Gaudio, L. Frati, and F. M. Pulcinelli, "Aspirin extrusion from human platelets through multidrug resistance protein-4-mediated transport: evidence of a reduced drug action in patients after coronary artery bypass grafting.," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 58, no. 7, pp. 752–761, Aug. 2011.
- [85] I. Massimi, L. V. Lotti, F. Temperilli, M. Mancone, G. Sardella, S. Calcagno, O. Turriziani, L. Frati, and F. M. Pulcinelli, "Enhanced platelet MRP4 expression and

- correlation with platelet function in patients under chronic aspirin treatment.," *Thromb. Haemost.*, vol. 116, no. 6, pp. 1100–1110, Nov. 2016.
- [86] F. Temperilli, M. Di Franco, I. Massimi, M. L. Guarino, M. P. Guzzo, G. Valesini, L. Frati, and F. M. Pulcinelli, "Nonsteroidal anti-inflammatory drugs in-vitro and in-vivo treatment and Multidrug Resistance Protein 4 expression in human platelets," *Vascul. Pharmacol.*, vol. 76, no. C, pp. 11–17, Jan. 2016.
- [87] C. B. Mendes-Silverio, L. O. S. Leiria, R. P. Morganti, G. F. Anhô, S. Marcondes, F. Z. Mónica, G. De Nucci, and E. Antunes, "Activation of haem-oxidized soluble guanylyl cyclase with BAY 60-2770 in human platelets lead to overstimulation of the cyclic GMP signaling pathway.," *PLoS ONE*, vol. 7, no. 11, p. e47223, 2012.
- [88] C. B. Mendes-Silverio, C. H. Lescano, T. Zaminelli, C. Sollon, G. F. Anhô, E. Antunes, and F. Z. Mónica, "Activation of soluble guanylyl cyclase with inhibition of multidrug resistance protein inhibitor-4 (MRP4) as a new antiplatelet therapy.," *Biochemical Pharmacology*, vol. 152, pp. 165–173, Jun. 2018.
- [89] L. L. Ho, J. G. Kench, D. J. Handelsman, G. L. Scheffer, P. D. Stricker, J. G. Grygiel, R. L. Sutherland, S. M. Henshall, J. D. Allen, and L. G. Horvath, "Androgen regulation of multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4/ABCC4) in prostate cancer," *The Prostate*, vol. 68, no. 13, pp. 1421–1429, Sep. 2008.
- [90] Y.-F. Li, H.-H. Ji, Z.-L. Zhang, T.-T. Zhang, W. Gan, and S.-F. Zhang, "Targeting MRP4 expression by anti-androgen treatment reverses MRP4-mediated docetaxel resistance in castration-resistant prostate cancer.," *Oncol Lett*, vol. 14, no. 2, pp. 1748–1756, Aug. 2017.
- [91] X.-X. Peng, Z. Shi, V. L. Damaraju, X.-C. Huang, G. D. Kruh, H.-C. Wu, Y. Zhou, A. Tiwari, L. Fu, C. E. Cass, and Z.-S. Chen, "Up-regulation of MRP4 and down-regulation of influx transporters in human leukemic cells with acquired resistance to 6-mercaptopurine," *Leukemia Research*, vol. 32, no. 5, pp. 799–809, May 2008.
- [92] M. D. Norris, J. Smith, K. Tanabe, P. Tobin, C. Flemming, G. L. Scheffer, P. Wielinga, S. L. Cohn, W. B. London, G. M. Marshall, J. D. Allen, and M. Haber, "Expression of multidrug transporter MRP4/ABCC4 is a marker of poor prognosis in neuroblastoma and confers resistance to irinotecan in vitro.," *Mol. Cancer Ther.*, vol. 4, no. 4, pp. 547–553, Apr. 2005.
- [93] M. D. Norris, S. B. Bordow, G. M. Marshall, P. S. Haber, S. L. Cohn, and M. Haber, "Expression of the gene for multidrug-resistance-associated protein and outcome in patients with neuroblastoma.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 334, no. 4, pp. 231–238, Jan. 1996.
- [94] S. Copsel, C. Garcia, F. Diez, M. Vermeulem, A. Baldi, L. G. Bianciotti, F. G. M. Russel, C. Shayo, and C. Davio, "Multidrug resistance protein 4 (MRP4/ABCC4) regulates cAMP cellular levels and controls human leukemia cell proliferation and differentiation.," *J. Biol. Chem.*, vol. 286, no. 9, pp. 6979–6988, Mar. 2011.
- [95] X. Zhao, Y. Guo, W. Yue, L. Zhang, M. Gu, and Y. Wang, "ABCC4 is required for cell proliferation and tumorigenesis in non-small cell lung cancer.," *Onco Targets Ther*, vol. 7, pp. 343–351, 2014.
- [96] O. Turriziani, N. Gianotti, F. Falasca, A. Boni, A. R. Vestri, A. Zoccoli, A. Lazzarin, and G. Antonelli, "Expression levels of MDR1, MRP1, MRP4, and MRP5 in peripheral blood mononuclear cells from HIV infected patients failing antiretroviral therapy.," *J. Med. Virol.*, vol. 80, no. 5, pp. 766–771, May 2008.
- [97] M. P. Lê, R. Landman, S. Koulla-Shiro, C. Charpentier, P.-S. Sow, M.-B. Diallo, N. F. Ngom Gueye, M. Ngolle, V. Le Moing, S. Eymard-Duvernay, A. Benalycherif, E. Delaporte, P.-M. Girard, and G. Peytavin, "Tenofovir plasma concentrations related to estimated glomerular filtration rate changes in first-line regimens in African HIV-infected patients: ANRS 12115 DAYANA substudy," *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 70, no. 5, pp. 1517–1521, Apr. 2015.
- [98] T. Cihlar, A. S. Ray, G. Laflamme, J. E. Vela, L. Tong, M. D. Fuller, A. Roy, and G. R. Rhodes, "Molecular assessment of the potential for renal drug interactions between tenofovir and HIV protease inhibitors.," *Antivir. Ther. (Lond.)*, vol. 12, no.

- 2, pp. 267–272, 2007.
- [99] W. F. W. Bierman, G. L. Scheffer, A. Schoonderwoerd, G. Jansen, M. A. van Agtmael, S. A. Danner, and R. J. Scheper, “Protease inhibitors atazanavir, lopinavir and ritonavir are potent blockers, but poor substrates, of ABC transporters in a broad panel of ABC transporter-overexpressing cell lines,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 65, no. 8, pp. 1672–1680, Jul. 2010.
- [100] J. J. Kohler, S. H. Hosseini, E. Green, A. Abuin, T. Ludaway, R. Russ, R. Santoianni, and W. Lewis, “Tenofovir renal proximal tubular toxicity is regulated by OAT1 and MRP4 transporters,” *Lab. Invest.*, vol. 91, no. 6, pp. 852–858, Jun. 2011.
- [101] J. J. Kiser, M. L. Carten, C. L. Aquilante, P. L. Anderson, P. Wolfe, T. M. King, T. Delahunty, L. R. Bushman, and C. V. Fletcher, “The Effect of Lopinavir/Ritonavir on the Renal Clearance of Tenofovir in HIV-infected Patients,” *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 83, no. 2, pp. 265–272, Jun. 2007.
- [102] C. Moon, W. Zhang, A. Ren, K. Arora, C. Sinha, S. Yarlagadda, K. Woodroffe, J. D. Schuetz, K. R. Valasani, H. R. de Jonge, S. K. Shanmukhappa, M. T. M. Shata, R. K. Buddington, K. Parthasarathi, and A. P. Naren, “Compartmentalized accumulation of cAMP near complexes of multidrug resistance protein 4 (MRP4) and cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) contributes to drug-induced diarrhea,” *J. Biol. Chem.*, vol. 290, no. 18, pp. 11246–11257, May 2015.
- [103] J. Zhang, K.-Y. Ng, and P. C. Ho, “Interaction of oxazaphosphorines with multidrug resistance-associated protein 4 (MRP4),” *AAPS J.*, vol. 12, no. 3, pp. 300–308, Sep. 2010.
- [104] S. Likanonsakul, B. Suntisuklappon, R. Nitiyanontakij, W. Prasithsirikul, E. E. Nakayama, T. Shioda, and C. Sangsajja, “A Single-Nucleotide Polymorphism in ABCC4 Is Associated with Tenofovir-Related Beta2-Microglobulinuria in Thai Patients with HIV-1 Infection,” *PLoS ONE*, vol. 11, no. 1, p. e0147724, 2016.
- [105] J. J. Kiser, C. L. Aquilante, P. L. Anderson, T. M. King, M. L. Carten, and C. V. Fletcher, “Clinical and genetic determinants of intracellular tenofovir diphosphate concentrations in HIV-infected patients,” *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 47, no. 3, pp. 298–303, Mar. 2008.
- [106] K. Rungtivasuwan, A. Avihingsanon, N. Thammajaruk, S. Mitruk, D. M. Burger, K. Ruxrungham, B. Punyawudho, and T. Pengsuparp, “Influence of ABCC2 and ABCC4 polymorphisms on tenofovir plasma concentrations in Thai HIV-infected patients,” *Antimicrob. Agents Chemother.*, vol. 59, no. 6, pp. 3240–3245, 2015.
- [107] P. L. Anderson, J. Lamba, C. L. Aquilante, E. Schuetz, and C. V. Fletcher, “Pharmacogenetic characteristics of indinavir, zidovudine, and lamivudine therapy in HIV-infected adults: a pilot study,” *J. Acquir. Immune Defic. Syndr.*, vol. 42, no. 4, pp. 441–449, Aug. 2006.
- [108] L.-C. Gao, D. Wang, F.-Q. Liu, Z.-Y. Huang, H.-G. Huang, G.-H. Wang, X. Chen, Q.-Z. Shi, L. Hong, L.-P. Wu, and J. Tang, “Influence of PTGS1, PTGFR, and MRP4 genetic variants on intraocular pressure response to latanoprost in Chinese primary open-angle glaucoma patients,” *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 71, no. 1, pp. 43–50, Jan. 2015.
- [109] M. Banerjee, V. Marensi, G. Conseil, X. C. Le, Susan P.C. Cole, and E. M. Leslie, “Polymorphic variants of MRP4/ABCC4 differentially modulate the transport of methylated arsenic metabolites and physiological organic anions,” *Biochemical Pharmacology*, vol. 120, no. C, pp. 72–82, Nov. 2016.
- [110] P. Nicoletti, V. M. Carstos, P. K. Palaska, Y. Shen, A. Floratos, and A. I. Zavras, “Genomewide pharmacogenetics of bisphosphonate-induced osteonecrosis of the jaw: the role of RBMS3,” *Oncologist*, vol. 17, no. 2, pp. 279–287, 2012.
- [111] J.-Y. Han, Y.-S. Lee, E. S. Shin, J.-A. Hwang, S. Nam, S.-H. Hong, H. Y. Ghang, J. Y. Kim, S. J. Yoon, and J. S. Lee, “A genome-wide association study of survival in small-cell lung cancer patients treated with irinotecan plus cisplatin

- chemotherapy.," *Pharmacogenomics J.*, vol. 14, no. 1, pp. 20–27, Feb. 2014.
- [112] S. de Denus, J. L. Rouleau, D. L. Mann, G. S. Huggins, T. P. Cappola, S. H. Shah, J. Keleti, Y. F. Zada, S. Provost, A. Bardhadi, M. S. Phillips, V. Normand, I. Mongrain, and M.-P. Dubé, "A pharmacogenetic investigation of intravenous furosemide in decompensated heart failure: a meta-analysis of three clinical trials.," *Pharmacogenomics J.*, vol. 17, no. 2, pp. 192–200, Mar. 2017.
- [113] H. Ban, A. Andoh, H. Imaeda, A. Kobori, S. Bamba, T. Tsujikawa, M. Sasaki, Y. Saito, and Y. Fujiyama, "The multidrug-resistance protein 4 polymorphism is a new factor accounting for thiopurine sensitivity in Japanese patients with inflammatory bowel disease," *J. Gastroenterol.*, vol. 45, no. 10, pp. 1014–1021, Apr. 2010.
- [114] M. A. H. den Hoed, E. Lopez-Lopez, M. L. te Winkel, W. Tissing, J. D. E. de Rooij, A. Gutierrez-Camino, A. Garcia-Orad, E. den Boer, R. Pieters, S. M. F. Pluijm, R. de Jonge, and M. M. van den Heuvel-Eibrink, "Genetic and metabolic determinants of methotrexate-induced mucositis in pediatric acute lymphoblastic leukemia.," *Pharmacogenomics J.*, vol. 15, no. 3, pp. 248–254, Jun. 2015.
- [115] E. Lopez-Lopez, J. Ballesteros, M. A. Piñan, J. Sanchez de Toledo, N. Garcia de Andoin, P. Garcia-Miguel, A. Navajas, and A. Garcia-Orad, "Polymorphisms in the methotrexate transport pathway: a new tool for MTX plasma level prediction in pediatric acute lymphoblastic leukemia.," *Pharmacogenet. Genomics*, vol. 23, no. 2, pp. 53–61, Feb. 2013.
- [116] S. Angelini, M. A. Pantaleo, G. Ravegnini, C. Zenesini, G. Cavrini, M. Nannini, E. Fumagalli, E. Palassini, M. Saponara, M. Di Battista, P. G. Casali, P. Hrelia, G. Cantelli-Forti, and G. Biasco, "Polymorphisms in OCTN1 and OCTN2 transporters genes are associated with prolonged time to progression in unresectable gastrointestinal stromal tumours treated with imatinib therapy.," *Pharmacological Research*, vol. 68, no. 1, pp. 1–6, Feb. 2013.
- [117] S.-K. Low, K. Kiyotani, T. Mushiroda, Y. Daigo, Y. Nakamura, and H. Zembutsu, "Association study of genetic polymorphism in ABCC4 with cyclophosphamide-induced adverse drug reactions in breast cancer patients.," *J. Hum. Genet.*, vol. 54, no. 10, pp. 564–571, Oct. 2009.
- [118] M. Whirl-Carrillo, E. M. McDonagh, J. M. Hebert, L. Gong, K. Sangkuhl, C. F. Thorn, R. B. Altman, and T. E. Klein, "Pharmacogenomics Knowledge for Personalized Medicine," *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, vol. 92, no. 4, pp. 414–417, Oct. 2012.
- [119] A. A. K. El-Sheikh, R. Greupink, H. M. Wortelboer, J. J. M. W. van den Heuvel, M. Schreurs, J. B. Koenderink, R. Masereeuw, and F. G. M. Russel, "Interaction of immunosuppressive drugs with human organic anion transporter (OAT) 1 and OAT3, and multidrug resistance-associated protein (MRP) 2 and MRP4," *Translational Research*, pp. 1–11, Dec. 2016.
- [120] K. Takenaka, J. A. Morgan, G. L. Scheffer, M. Adachi, C. F. Stewart, D. Sun, M. Leggas, K. F. K. Ejendal, C. A. Hrycyna, and J. D. Schuetz, "Substrate overlap between Mrp4 and Abcg2/Bcrp affects purine analogue drug cytotoxicity and tissue distribution.," *Cancer Res.*, vol. 67, no. 14, pp. 6965–6972, Jul. 2007.
- [121] C. Chen, A. L. Slitt, M. Z. Dieter, Y. Tanaka, G. L. Scheffer, and C. D. Klaassen, "Up-regulation of Mrp4 expression in kidney of Mrp2-deficient TR- rats.," *Biochemical Pharmacology*, vol. 70, no. 7, pp. 1088–1095, Oct. 2005.
- [122] M. Huber, A. Guhlmann, P. L. Jansen, and D. Keppler, "Hereditary defect of hepatobiliary cysteinyl leukotriene elimination in mutant rats with defective hepatic anion excretion.," *Hepatology*, vol. 7, no. 2, pp. 224–228, Mar. 1987.
- [123] E. Mayatepek and W. D. Lehmann, "Defective hepatobiliary leukotriene elimination in patients with the Dubin-Johnson syndrome," *Clin. Chim. Acta*, vol. 249, no. 1, pp. 37–46, May 1996.
- [124] C. Chen, G. E. Hennig, and J. E. Manautou, "Hepatobiliary excretion of acetaminophen glutathione conjugate and its derivatives in transport-deficient (TR-) hyperbilirubinemic rats.," *Drug Metab. Dispos.*, vol. 31, no. 6, pp. 798–804, Jun.

- 2003.
- [125] A. K. Bhandary, G. P. Chimes, and G. A. Malanga, "Investigational pharmacology for low back pain.," *J Pain Res*, vol. 3, pp. 169–181, Sep. 2010.
- [126] L. J. Crofford, "Prostaglandin biology.," *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 30, no. 4, pp. 863–876, Dec. 2001.
- [127] K. D. Rainsford, "Fifty years of ibuprofen: advancing pain and fever management.," *Int J Clin Pract Suppl*, vol. 67, no. 178, pp. 1–2, Jan. 2013.
- [128] S. Lucas, "The Pharmacology of Indomethacin," *Headache*, vol. 56, no. 2, pp. 436–446, Feb. 2016.
- [129] P. McGettigan and D. Henry, "Cardiovascular risk with non-steroidal anti-inflammatory drugs: systematic review of population-based controlled observational studies.," *PLoS Med.*, vol. 8, no. 9, p. e1001098, Sep. 2011.
- [130] L. A. Garcia Rodriguez, L. Cea-Soriano, S. Tacconelli, and P. Patrignani, "Coxibs: pharmacology, toxicity and efficacy in cancer clinical trials.," *Recent Results Cancer Res.*, vol. 191, no. 6, pp. 67–93, 2013.
- [131] C. Bombardier, L. Laine, A. Reicin, D. Shapiro, R. Burgos-Vargas, B. Davis, R. Day, M. B. Ferraz, C. J. Hawkey, M. C. Hochberg, T. K. Kvien, T. J. Schnitzer, VIGOR Study Group, "Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group.," *N. Engl. J. Med.*, vol. 343, no. 21, pp. 1520–8– 2 p following 1528, Nov. 2000.
- [132] S. Xu, C. A. Rouzer, and L. J. Marnett, "Oxicams, a class of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and beyond.," *IUBMB Life*, vol. 66, no. 12, pp. 803–811, Dec. 2014.
- [133] B. J. Gates, T. T. Nguyen, S. M. Setter, and N. M. Davies, "Meloxicam: a reappraisal of pharmacokinetics, efficacy and safety.," *Expert Opin Pharmacother*, vol. 6, no. 12, pp. 2117–2140, Oct. 2005.
- [134] C. N. Floyd and A. Ferro, "Mechanisms of aspirin resistance.," *Pharmacol. Ther.*, vol. 141, no. 1, pp. 69–78, Jan. 2014.
- [135] N. Zimmermann, A. Wenk, U. Kim, P. Kienzle, A.-A. Weber, E. Gams, K. Schrör, and T. Hohlfeld, "Functional and biochemical evaluation of platelet aspirin resistance after coronary artery bypass surgery.," *Circulation*, vol. 108, no. 5, pp. 542–547, Aug. 2003.
- [136] B. Aktas, A. Utz, P. Hoenig-Liedl, U. Walter, and J. Geiger, "Dipyridamole enhances NO/cGMP-mediated vasodilator-stimulated phosphoprotein phosphorylation and signaling in human platelets: in vitro and in vivo/ex vivo studies.," *Stroke*, vol. 34, no. 3, pp. 764–769, Mar. 2003.
- [137] G. Reid, P. Wielinga, N. Zelcer, I. van der Heijden, A. Kuil, M. de Haas, J. Wijnholds, and P. Borst, "The human multidrug resistance protein MRP4 functions as a prostaglandin efflux transporter and is inhibited by nonsteroidal antiinflammatory drugs.," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, vol. 100, no. 16, pp. 9244–9249, Aug. 2003.
- [138] Y. Nozaki, H. Kusuhara, T. Kondo, M. Iwaki, Y. Shiroyanagi, H. Nakayama, S. Horita, H. Nakazawa, T. Okano, and Y. Sugiyama, "Species difference in the inhibitory effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the uptake of methotrexate by human kidney slices.," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 322, no. 3, pp. 1162–1170, Sep. 2007.
- [139] A. A. K. El-Sheikh, J. J. M. W. van den Heuvel, J. B. Koenderink, and F. G. M. Russel, "Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with multidrug resistance protein (MRP) 2/ABCC2- and MRP4/ABCC4-mediated methotrexate transport.," *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, vol. 320, no. 1, pp. 229–235, Jan. 2007.
- [140] I. Wobst, L. Ebert, K. Birod, M.-S. Wegner, M. Hoffmann, D. Thomas, C. Angioni, M. J. Parnham, D. Steinhilber, I. Tegeder, G. Geisslinger, and S. Grösch, "R-Flurbiprofen Traps Prostaglandins within Cells by Inhibition of Multidrug Resistance-Associated Protein-4.," *Int J Mol Sci*, vol. 18, no. 1, p. 68, Dec. 2016.

- [141] M. I. Clemente, S. Álvarez, M. J. Serramía, O. Turriziani, M. Genebat, M. Leal, M. Fresno, and M. Á. Muñoz-Fernández, "Non-steroidal anti-inflammatory drugs increase the antiretroviral activity of nucleoside reverse transcriptase inhibitors in HIV type-1-infected T-lymphocytes: role of multidrug resistance protein 4," *Antivir. Ther. (Lond.)*, vol. 14, no. 8, pp. 1101–1111, 2008.
- [142] M. Adachi, J. Sampath, L.-B. Lan, D. Sun, P. Hargrove, R. Flatley, A. Tatum, M. Z. Edwards, M. Wezeman, L. Matherly, R. Drake, and J. Schuetz, "Expression of MRP4 confers resistance to ganciclovir and compromises bystander cell killing.," *J. Biol. Chem.*, vol. 277, no. 41, pp. 38998–39004, Oct. 2002.
- [143] M. Bickel, P. Khaykin, C. Stephan, K. Schmidt, M. Buettner, K. Amann, T. Lutz, P. Gute, A. Haberl, H. Geiger, H. R. Brodt, and O. Jung, "Acute kidney injury caused by tenofovir disoproxil fumarate and diclofenac co-administration," *HIV Medicine*, vol. 14, no. 10, pp. 633–638, Aug. 2013.
- [144] A. Kawase, T. Yamamoto, S. Egashira, and M. Iwaki, "Stereoselective Inhibition of Methotrexate Excretion by Glucuronides of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs via Multidrug Resistance Proteins 2 and 4.," *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, vol. 356, no. 2, pp. 366–374, Feb. 2016.
- [145] L. L. Dupuis, G. Koren, A. Shore, E. D. Silverman, and R. M. Laxer, "Methotrexate-nonsteroidal antiinflammatory drug interaction in children with arthritis.," *J. Rheumatol.*, vol. 17, no. 11, pp. 1469–1473, Nov. 1990.
- [146] A. Thyss, G. Milano, J. Kubar, M. Namer, and M. Schneider, "Clinical and pharmacokinetic evidence of a life-threatening interaction between methotrexate and ketoprofen.," *Lancet*, vol. 1, no. 8475, pp. 256–258, Feb. 1986.
- [147] T. S. Tracy, K. Krohn, D. R. Jones, J. D. Bradley, S. D. Hall, and D. C. Brater, "The effects of a salicylate, ibuprofen, and naproxen on the disposition of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.," *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 42, no. 2, pp. 121–125, 1992.
- [148] A. Ivanyuk, F. Livio, J. Biollaz, and T. Buclin, "Renal Drug Transporters and Drug Interactions," *Clinical Pharmacokinetics*, pp. 1–68, Feb. 2017.

Annexes

Annexe 1. Liste des substrats médicamenteux des transporteurs membranaires rénaux les plus importants en pharmacologie clinique	64
Annexe 2. Rappel des règles de bon usage des AINS (ANSM, Juillet 2013)	85

Annexe 1. Liste des substrats médicamenteux des transporteurs membranaires rénaux les plus importants en pharmacologie clinique

Les tableaux ci-dessous sont tirés de l'article Renal Drug Transporters and Drug Interactions écrit par Ivanyuk et al. [148].

Renal Drug Transporters

Table 2 Exogenous substrates and inhibitors of renal transporters

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MAT E2/M ATE 2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Gastrointestinal drugs															
<i>Antisecretory agents</i>															
Cimetidine	X	X		X	X	0	0		XX	XX		X	X		[20, 28, 101, 114, 115, 133, 134, 142, 154, 167, 204, 331, 349–359]
Famotidine	0	X		X		0	0	0	XX	X					[112, 115, 154, 352, 354, 359–363]
Lansoprazole	XX	XX		XX	X		X				X		X		[178, 360, 363–370]
Nizatidine				X		0	0	X	XX						[371, 372]
Omeprazole	XX	XX		X	X+	X	X	X	0	XX					[80, 139, 178, 364–368, 373–376]
Pantoprazole	X	XX		XX	0	0	X	X	0	X					[360, 364–369, 374]
Pirenzepine															[167]
Rabeprazole				X	0	0	X	0	X						[365, 368, 372, 377–379]
Ranitidine	X			X	0	0	0	XX	XX				X		[112, 115, 154, 349, 354, 356, 363, 372, 373, 380–386]
Tenatoprazole				X											[365]
<i>Antiemetics</i>															
Diphenidol				XX					X	0					[360, 372]
Domperidone				X				XX	X	X	X				[167, 173, 360, 375, 383, 387, 388]
Granisetron				X					X	X					[360, 387, 389, 390]
Metoclopramide	X	X		X		0	0	X					X		[360, 363, 369, 376, 386, 388, 389, 391–393]
Ondansetron				X					XX	XX					[149, 360, 372, 377, 394]
<i>Antispasmodic agents</i>															
Dicycloverine				X											[377]
Mebeverine				X					X						[360, 377];
Propantheline				X					X		X		X		[360, 377, 386, 395]
<i>Antidiarrheics</i>															
Eluxadoline															[396]
Loperamide	0	X		X	X		X	X		X					[167, 173, 178, 353, 360, 377, 397, 398]
Metabolism															
<i>Vitamins</i>															
5-MTHF	0	0				X									[22, 399]
Carnitine	0				0		0			0	X	X			[133, 178, 204, 211, 214, 355, 373, 400–402]
Folate	X	0		0	0	X		0		0				0	[53, 360, 373, 387, 403–405]
Thiamine				X				XX	XX						[100, 134, 141, 142, 357, 400]
<i>Antidiabetics</i>															
Anagliptin				0											[406]
Canagliflozin	0	0		0	X					X					[407, 408]

△ Adis

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters								References		
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1		OC TN 2	OA TP 1A 2
Chlorpropamide	X			0			0		X		0				[360, 363, 387, 409]
Dapagliflozin	0	0		0											[375, 410]
Empagliflozin	0			0											[411, 412]
Glibenclamide	XX	0		X		X	0	X			X				[178, 369, 375, 409, 413, 414]
Glimepiride				X		+	X	X	X		0				[360, 369, 379, 387, 388]
Glyburide	0					+	X		X						[360, 363, 379, 415–417]
Linagliptin	0	0		X	0	0		0	0	0	X	0	0		[418]
Metformin	0	0		X		0	0	0	X	X	0		0		[112, 114, 119, 134, 141, 144, 153, 154, 160, 354, 361, 419–422]
Nateglinid	X			0					0						[360, 387, 409, 423, 424]
Phenformin				XX			0		X	X					[354, 361, 363, 420, 421, 425–427]
Sitagliptin	0			X		0	0								[37, 369, 375, 428]
Tolbutamide	X			0		0	0		X		0				[139, 360, 363, 387, 409, 429]
Hypolipidemic agents															
Atorvastatin	0	X				X	X				X		X		[169, 170, 192, 379, 386, 430–434]
Bezafibrate	X			0		+	X		X		+				[360, 363, 373, 387, 423, 435]
Fenofibrate		X		X		0	X	X	0		X	0	0		[37, 360, 363, 369, 436–439]
Fluvastatin	X	X		0		+	X						X		[75, 363, 369, 370, 375, 379, 440–443]
Gemfibrozil		XX		0							0				[360, 387, 444–446]
Lovastatin				0		X	0	0	X		X		X	X	[170, 181, 360, 370, 375, 379, 387, 430, 441, 447]
Pitavastatin	0						0								[441, 448–452]
Pravastatin	X	X	0	0	X				X						[75, 170, 351, 360, 373, 423, 430, 444, 453–458]
Rosuvastatin	0	X													[431, 432, 441, 453, 459–462]
Simvastatin	X	X		0		X	XX	X	X		X		X		[75, 169, 170, 178, 188, 360, 363, 369, 370, 430, 441, 453, 463, 464]
Hematology															
Antithrombotic agents															
Acetylsalicylate	X		0	0	0	0	X		X		+				[23, 24, 360, 363, 369, 458, 465–467]
Acenocoumarol															[468]
Apixaban	0	0				0	0								[190, 469]
Cilostazol	0			X			X	X	X		X				[360, 387, 388, 470–472]
Clopidogrel	X			X				X	0						[360, 369, 387, 439, 473, 474]
Dabigatran	0	0		X		0	0	0	X	X					[360, 475]
Dipyridamole				X		X	X	X	X	X	XX				[43, 52, 56, 139, 178, 353, 377, 379, 476–481]
Edoxaban	0	0		0											[482]
Phenprocoumon															[468]
Rivaroxaban	0	X		0											[468, 483–486]

△ Adis

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters								References		
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1		OC TN 2	OA TP 1A 2
Ticagrelor	X	XX									XX				[487–490]
Ticlopidine				0			X		0	0	0				[361, 363, 387, 491]
Warfarin	0	0		0		0	0		X		X				[178, 360, 387, 423, 468, 492–495]
Cardiovascular system															
<i>Cardiac glycosides</i>															
Digitoxin			X	0					0						[36, 360, 369, 496, 497]
Digoxin			X	0		0		X	0			0	0		[36, 168, 178, 210, 339, 360, 387, 498–500]
Ouabain		0	X	0		0			0		0		X		[36, 360, 370, 387, 501–503]
<i>Antiarrhythmics</i>															
Amiodarone				X		0	0	X	X		XX	X	X		[178, 181, 189, 360, 375, 379, 386, 387, 434, 499]
Bretylum				X					0	0			X		[372, 386, 387]
Disopyramide				X		0			X						[26, 154, 372, 377, 504–507]
Dofetilide															[152]
Dronedaronone	0	0		XX		0	0	0	XX	XX	XX				[256, 375, 379]
Flecainide				X							XX	X	0		[129, 375, 385, 434, 508–511]
Lidocaine				X					0	0	X	X	X		[26, 129, 210, 360, 434, 512, 513]
Nifekalant				X					X	XX					[360, 387]
Pilsicainide				XX	0					XX	0				[26, 125, 126, 514, 515]
Procainamide	0	X		XX			0	X	XX			X	X		[26, 100, 107, 114, 127–129, 133, 134, 141, 142, 154, 155, 204, 214, 349, 355, 372, 505, 511, 516–520]
Propafenone				0		0	X	X	X	X	X	X	X		[178, 360, 370, 387, 434, 500, 521]
Quinidine	X	X		X		0	X	0	X	X	XX	X	X	X	[20, 26, 100, 112, 114, 129, 133, 134, 141, 142, 154, 168, 170, 192, 204, 214, 363, 381–383, 447, 463, 499, 501, 520, 522–532]
Sparteine				X					X						[360, 377]
<i>Adrenergic drugs</i>															
Brimonidine				X					X						[360, 387, 533]
Clonidine	X	X		XX			0	X	X	0	X	X	0		[142, 167, 204, 214, 355, 357, 361, 383, 384, 389, 392, 425, 534–537]
Diazoxide				0			X	0	X						[360, 372, 387] 21098040
Ephedrine				X									X		[425, 538, 539]
Guanabenz				X					X		0				[167, 360, 377]
Guanfacine	X	X		X					X	X			X		[361, 375, 386, 387, 392, 540, 541]
Midodrine				0					X	X					[361, 387]
Phenoxybenzamine				X					0						[360, 387, 542]
Phentolamine				X					X	X	0				[360, 361, 387, 543]

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Prazosin				X		0		X	XX	X					[63, 178, 360, 375, 387, 544]
Reserpine						X	0	X			XX				[178, 379, 545, 546]
<i>Diuretics</i>															
Acetazolamide	XX	X		0	X		0	X	0		X				[26, 360, 387, 547–551]
Amiloride	X	X		XX	X	0		0	XX	XX	0	X	X		[83, 101, 142, 178, 355, 357, 361, 392, 519, 534, 552–554]
Bendroflumethiazide	X	X							X						[360, 398, 555]
Bumetanide	X	XX			X			X			0				[20, 26, 423, 501, 556–558]
Ethacrynic acid	X	XX		0	X	X	X	X	0		0		X		[26, 360, 387, 423, 549, 559, 560]
Furosemide	X	XX		0	X	X	X	X	X	X				0	[10, 20, 26, 46, 214, 372, 423, 501, 549, 554, 561–563]
Hydrochlorothiazide	XX	X		0	X	0	XX		X				X		[26, 178, 360, 375, 386, 387, 423, 548, 549, 561, 564]
Indapamide		X		X					0	0					[37, 372, 387]
Spirolactone				X		+		X	X		X	X	X		[188, 210, 360, 434, 499, 500, 562, 565, 566]
Toraseamide	X	X		0	X		0		X						[84, 360, 369, 561, 567]
Triamterene				X			X				0				[349, 353, 363, 369, 385, 568]
Trichlormethiazide	XX	X		0	0		0	0	X	X	+				[360, 361, 387, 445, 569, 570]
<i>β-blockers</i>															
Acebutolol													0	X	[210, 382, 571, 572]
Alprenolol				X			0		0		X			X	[167, 360, 363, 387, 572]
Atenolol	0	0		X					X		0	0	0		[167, 369, 373, 434, 571, 573–575]
Bisoprolol				X				0			X	0	0		[369, 434, 576–579]
Carazolol														XX	[572, 580]
Carvedilol				X					X	0	XX	X	0X	XX	[188, 210, 360, 375, 386, 434, 572, 578, 581]
Celiprolol														X	[571, 572]
Labetalol				0					X				X		[167, 360, 375, 386, 387, 571, 582]
Metoprolol				X			0		0		0	0	0	X	[111, 129, 178, 210, 360, 369, 428, 434, 500, 572, 578]
Nadolol							0		X			0	0	X	[360, 363, 434, 571, 572, 583]
Nebivolol	0	X		X							0				[369, 398, 584]
Oxprenolol				X							0			0	[111, 129, 167]
Pindolol	X			X				0	0					0	[111, 129, 318, 360, 373, 425, 500, 504]
Propranolol				X			0		0	X	X	X	X	X	[111, 129, 210, 361, 434, 526, 572, 577, 578, 585, 586]
Sotalol				0			0		X		0	0	0		[178, 360, 387, 434, 500, 571, 587, 588]
Talinolol											XX	0	0		[375, 382, 434, 527, 589–592]
<i>Calcium antagonists</i>															

△ Adis

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters									References	
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2		OA TP 1A 2
Amlodipine				0				XX	X		X		X		[360, 370, 375, 388, 593, 594]
Bepidil								0			X				[391, 595]
Cilnidipine															[596]
Diltiazem				0		X		X	X	X	XX	X	X		[129, 142, 154, 167, 172, 178, 192, 353, 357, 370, 387, 391, 392, 434, 500, 536, 594, 597]
Felodipine				0		0	0	XX	X		X				[360, 375, 379, 387, 500, 594]
Isradipine						X	0	X			X				[178, 192, 379, 500]
Mibefradil						0	X	X			XX				[363, 375, 379]
Nicardipine				X		0	X	XX			XX		0X		[178, 188, 353, 356, 370, 379, 386, 387, 391, 593, 594, 597, 598]
Nifedipine	0			0		0	X	X	X		X	X	X		[181, 188, 353, 360, 363, 370, 379, 391, 434, 593, 594, 597, 599, 600]
Nimodipine				0				X	X		X				[360, 387, 391, 595]
Nitrendipine				0		0	X	XX	X		XX				[178, 353, 360, 363, 369, 375, 594, 597]
Verapamil	X	X		X		X	X	X	X	X	XX	X	X	X	[53, 133, 141, 142, 154, 167, 178, 179, 188, 192, 204, 210, 211, 214, 278, 353, 355, 381–383, 391, 392, 398, 447, 499, 519, 520, 526, 597, 601–617]
<i>Renin-angiotensin system</i>															
Alacepril															[423]
Aliskiren															[618, 619]
Candesartan	X	X		X	X	0	X	0	X		XX				[27, 360, 369, 375, 620–622]
Captopril	X			0	X	0		0	X	0	XX		0		[28, 139, 210, 360, 369, 373, 375, 423, 500, 623]
Enalapril		X		0					0		0		X		[37, 210, 360, 423, 624–626]
Eplerenone				X					X	X	0				[372, 627]
Eprosartan	XX	X						0			0				[388, 622, 628, 629]
Fimasartan															[630–632]
Fosinopril								XX							[388, 633]
Irbesartan	XX	X		X	X	+	X	0	0		X				[369, 379, 510, 621, 622, 629, 634–636]
Lisinopril				0							0		0		[369, 386, 624]
Losartan	X	X		0	X	X+	XX	0	0					X	[27, 379, 388, 392, 554, 604, 620, 634, 637–639]
Olmesartan	X	XX		0	X	+	X				0				[27, 379, 622, 636, 640–642]
Prasartan	X	XX			X		0								[27]
Quinapril		X		0					X						[37, 360, 387, 643]
Sacubitril		XX													[644]
Telmisartan	X	X		X	X	X	X	X	X		XX				[27, 343, 360, 369, 375, 379, 621, 622, 629, 645–648]
Temocaprilate				0		X					0				[458, 624, 649, 650]

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters								References		
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1		OC TN 2	OA TP 1A 2
Valsartan	X	XX		0	X		0	0	X						[27, 360, 620, 629, 634, 651, 652]
<i>Others</i>															
Buflomedil				X					X						[360, 377]
Hydralazine				X			0		X						[360, 387, 500]
Moxonidine				X					X		0				[360, 369, 387, 653]
Ranolazine				XX					X	X	XX				[375, 654]
Endocrinology															
<i>Catecholamines</i>															
Adrenaline				X											[105, 108, 387]
Dopamine	0	0		X											[100, 105, 106, 108, 520]
Histamine	X	X		X					X	X					[100, 105, 350, 361, 520]
Noradrenaline				X					X	X					[100, 105, 108, 357, 536]
Serotonin				X					X	X					[100, 105, 108, 133, 357, 536]
<i>Thyroid hormones</i>															
Triiodothyronine		X	X												[36, 655, 656]
Thyroxine			X				0								[36, 500, 656–658]
<i>Corticosteroids</i>															
6β-hydroxycortisol	0														[659, 660]
Betamethasone				0				X	X						[171, 360, 387, 661]
Budesonide				X	0	X	X	X							[360, 379, 387, 500, 662]
Corticosterone				X	X			X	X	X	0		X		[108, 109, 142, 214, 357, 501, 518, 534, 536, 661, 663, 664]
Cortisol	0				0	0	0								[171, 665–667]
Cortisone								X					X		[171, 210, 360]
Dexamethasone	0			0	+	+0	X	0		+				X	[171, 353, 360, 363, 387, 661, 665, 668–670]
Hydrocortisone	X	0		X	X	X	0	X		0					[360, 387, 500, 661, 669]
Methylprednisolone								X							[171, 382, 661, 671]
Prednisolone				X	0	0	X								[171, 360, 369, 382, 661]
Prednisone				X	0	0	0			X					[171, 178, 360, 387, 500, 526, 661]
<i>Sex corticosteroids</i>															
DHEAS	X	X			X	+	X	0	0	0	0				[20, 25, 54, 83, 134, 178, 423, 501, 549, 620, 649, 670, 672]
Diethylstilbestrol				0	X		X	X		X					[178, 360, 387, 673]
Estradiol-17β-glucuronide	0	X		X			X	X			0			X	[20, 47, 49, 52, 56, 178, 612, 670, 674–676]
Estrone				X			0	X		+					[175, 357, 387, 388]
Estrone sulfate	X	XX			X	0	0		X		0			X	[20, 28, 30, 32, 38, 83, 134, 357, 501, 536, 549, 670, 677, 678]
17α-ethinylestradiol	0			X		0	0	X	X	X	X				[360, 369, 379, 500, 679]

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters								References		
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1		OC TN 2	OA TP 1A 2
Letrozole				X				0	X		0				[360, 387, 680]
Mifepristone				0		X	X	X	X		X				[178, 192, 360, 379, 387, 500, 681, 682]
Progesterone		X		X		0	X	X	X		X		X	0	[175, 178, 463, 498, 526, 534, 663, 665, 683–686]
Tamoxifen				0		X	XX	X	X		X				[178, 181, 360, 363, 387, 463, 526, 687]
Testosterone				X		0		0	X	X	0				[131, 136, 178, 534, 612, 688]
<i>Others</i>															
Melatonin	X	X		X				X	0						[360, 387, 503, 689, 690]
Anti-infective agents															
<i>β-lactam antibiotics</i>															
Amoxicillin	X	XX		0				0	0	0					[94, 296, 691, 692]
Ampicillin		X		X					0	0	0		0		[213, 372, 423, 693, 694]
Avibactam				0			0	0			0				[695, 696]
Azlocillin		XX		0					0						[272, 360, 693]
Aztreonam		0		0					X						[360, 693]
Carbenicillin	X	X													[295, 692, 693]
Cefaclor	X	X		0			X		0	X					[28, 94, 372, 693, 697]
Cefadroxil	X	X		0	X		X		0	X			0		[29, 54, 213, 372, 692, 693, 698–701]
Cefamandole	XX	XX			X	0	X	0			0				[29, 54, 178, 692, 698, 700, 702]
Cefazoline	XX	XX			X	0	X		0	0					[28, 29, 54, 134, 141, 697, 703]
Cefdinir	X	X		0					X				0		[28, 213, 360, 387]
Cefepime							0						X		[54, 213]
Cefixime	X	X		0					X				0		[213, 360, 387, 704]
Cefmetazole		X		0			X		X						[54, 360, 387, 423, 693, 697]
Cefoperazone	XX	X			X		X								[29, 54, 692, 693]
Cefoselis	X	X											X		[28, 213]
Cefotaxime	X	X		0	X		X		0						[29, 54, 387, 692, 705]
Cefotiam	X	X													[28]
Cefoxitin		X													[693, 697]
Cefpodoxime				0		0	0		X	0					[372, 379, 387]
Cefsulodine	X	X		0			0						X		[54, 214, 392, 692, 693]
Ceftazidime	X	0		0				0			0		X		[214, 423, 692, 693, 696]
Ceftibuten	X	X													[28]
Ceftiofur		X													[693]
Ceftizoxime	X	X					X								[28, 54]
Ceftobiprole		0				X		0			0				[706]
Ceftriaxone	XX	X		0	X										[29, 268, 392, 692, 698, 700]
Cefuroxime		X		0					0						[269, 360, 369, 693, 707]

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Cephalexin	X	X		0					X	X			0		[54, 134, 213, 372, 692, 697, 708]
Cephaloridine	X	X		X	X		0					X	X		[28, 29, 204, 213, 214, 392, 692, 698]
Cephalothin	XX	X			X		X						0		[29, 54, 214, 692, 693, 698, 700]
Cephradine	0								X	X			0		[134, 213, 214, 697, 709]
Cloxacillin	XX	XX		0					X						[360, 387, 692, 693]
Dicloxacillin	XX	XX				0	X								[363, 379, 693]
Flucloxacillin	X					0		0			0				[178, 281, 692]
Imipenem															[710]
Meropenem				0	0				0						[360, 387, 711]
Oxacillin		XX													[244, 693]
Penicillin	X	XX		0	X	X			0			0	0		[10, 20, 30, 31, 46, 204, 213, 263, 360, 387, 392, 423, 429, 501, 672, 692, 712]
Piperacillin	XX	XX		0					X						[281, 360, 387, 423, 692, 693, 710, 713]
Sulbactam				0					0						[360, 387, 423]
Tazobactam				0					X						[360, 387, 693, 713]
Tebipenem															[714]
Ticarcillin	X	X		0											[392, 465, 547, 693, 715]
<i>Tetracyclines</i>															
Doxycycline	X	0		0	0				0		+				[360, 369, 387, 677];
Minocycline	X	0			0						X				[677, 716]
Oxytetracycline	X	0		0	0				0						[360, 387, 677]
Tetracycline	X			0		0		X	X		X				[134, 139, 178, 360, 387, 423, 500, 677, 717]
<i>Macrolides</i>															
Azithromycin				0					0	X				0	[372, 387, 718–720]
Clarithromycin	0	0		0					0		XX			0	[191, 353, 360, 387, 720–722]
Erythromycin	0			0	0	X	X	0			X		X	X	[174, 353, 363, 379, 386, 387, 447, 500, 723]
Leucomycin				X					X	X					[360]
Roxithromycin	0	0		0					0		XX				[360, 387, 722, 724]
<i>Fluoroquinolones</i>															
Cinoxacin	X														[692]
Ciprofloxacin	X	XX		0		0			X	X				X	[74, 128, 134, 139, 140, 272, 722, 725–730]
Enoxacin	X	X				0					0			X	[140, 174, 310, 727, 731]
Fleroxacin															[280]
Gatifloxacin		X													[140, 726, 727]
Gemifloxacin													X		[312, 386, 732]
Grepafloxacin	X			X		X					X		X	X	[59, 100, 174, 214, 727, 731, 733–738]

△ Adis

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Levofloxacin	X	X		X		X	X		XX	XX	X	XX	X	X	[100, 128, 134, 140, 174, 204, 524, 577, 727, 731, 738–741]
Lomefloxacin											0		X		[174, 386, 727, 730]
Moxifloxacin	0	0		X					XX	XX				X	[372, 722, 727, 742, 743]
Norfloxacin		X		X					XX	XX	0		0		[74, 140, 174, 372, 387, 423, 726, 727, 744]
Ofloxacin		X		X			0		0		0	X	X		[74, 139, 155, 174, 204, 214, 692, 726, 730, 734, 745, 746]
Sparfloxacin				0		0	0				X		0		[174, 178, 214, 734, 747, 748]
<i>Other antibacterials</i>															
Amikacin	0	X		0					0	0					[722, 743, 749, 750]
Betamipron	X	XX		0	X				X						[351, 360, 387, 751–753]
Chloramphenicol	X						0		X	X					[361, 363, 376, 692]
Cilastatin	X	X			0										[351, 753]
Clofazimine	0	0		0		X	X		XX	X	XX				[188, 372, 379, 722]
Ethambutol	0	0		X											[372, 387, 722, 743, 754]
Gentamycin	0	0													[122, 692, 755]
Isoniazide	0	0		0					X	0					[139, 360, 387, 722, 743]
Linezolid	X	X		0					0	0					[722, 743]
Metronidazole				0					0						[139]
Morindazole															[756]
Nalidixic acid	X			0					0						[360, 373, 387, 423]
Nitrofurantoin				0			XX	X	0						[360, 363, 387, 500, 757, 758]
Para-aminosalicylic acid	X	X		0					X		X				[360, 387, 722, 759]
Pipemidic acid	0														[373, 423]
Pyrazinamide	0	0		X					0	0					[372, 387, 722, 743]
Rifampicin	0	X		0		X	X	0	X		X +		X	X	[178, 191, 360, 363, 375, 379, 386, 387, 722, 754, 760–767]
Sulfasalazine	X	X		0		0	XX	X	X		0				[167, 178, 360, 363, 387, 768–770]
Trimethoprim	0	0		X		0	0	0	XX	XX					[113, 139, 167, 178, 349, 353, 361, 363, 372, 376, 500, 771–773]
Vancomycin	0												X		[386, 692]
<i>Antifungal agents</i>															
Amphotericin B	0			X				X	X		X				[360, 774, 775]
Anidulafungin							X	XX			X				[775]
Caspofungin	X							XX			X				[775, 776]
Fluconazole				0					X		0				[189, 360, 387, 775]
Isavuconazole	0	0		X			X	X	X		X				[775, 777]
Itraconazole						0	0	XX	XX		XX				[182, 188, 353, 379, 381, 721, 775, 778]

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Ketoconazole	X	X		X		0	X	XX	XX	X	XX			X	[139, 178, 181, 189, 353, 361, 379, 381, 447, 463, 477, 526, 721, 779–781]
Micafungin							XX	X			X				[775]
Miconazole				X					0		X				[189, 360, 381, 387, 781]
Pentamidine				XX					X	X			X		[113, 360, 377, 386, 782]
Posaconazole						0	X	XX			XX				[379, 775]
Voriconazole				X				X	X	0					[372, 775]
<i>Antiviral agents</i>															
Abacavir	0			XX					XX	X					[56, 64, 187, 372, 380, 783]
Acyclovir	X	X	0	0	0		X						X		[34, 43, 134, 263, 264, 386, 387, 458, 784–786]
Adefovir	XX	X		0	X		0	0	0	0					[32, 33, 55, 134, 599, 712, 787–791]
Amprenavir	0	0		X	0	0	0	X		X					[139, 167, 192, 353, 379, 478, 792–794]
Atazanavir	0	0		0		0		0	0	X					[187, 478, 792, 793]
Cabotegravir	XX	XX													[795]
Cidofovir	X			0	X	0	0	0	0	0					[32, 33, 52, 55, 134, 599, 787, 788]
Cobicistat	0	0		X	0	0	XX	XX	X	XX	XX				[117, 796–798]
Daclatasvir	X	X		X				X		X					[799]
Darunavir				X				X	0	0	XX				[372, 375, 439, 800–802]
Dasabuvir	0	0		0				X	0	0	X				[803, 804]
Delavirdine								X			X +				[187, 805]
Didanosine	X	X		0					0	0					[33, 184, 275, 360, 675, 784]
Dolutegravir	X	X		XX					XX	X					[117, 246, 797, 806]
Efavirenz				0					X	0			0		[113, 187, 360, 387, 800, 807, 808]
Emtricitabine	0	0		X					0	0					[157, 187, 372, 380, 772]
Entecavir	X														[809, 810]
Etravirine								+			X +				[811, 812]
Famciclovir/penciclovir	0	0		X					X	XX					[39, 167, 372, 375]
Ganciclovir		X		0	0		0								[34, 134, 372, 387]
Indinavir				X		0	0	XX	0				X		[113, 176, 186, 187, 353, 360, 363, 379, 447, 794, 813, 814]
Lamivudine	X	X		XX									X		[33, 63, 113, 187, 380, 386, 428, 675, 784, 815]
Lopinavir	X	X			X	X	XX				XX				[178, 187, 363, 439, 478, 792, 793, 800, 808, 816, 817]
Maraviroc				X				X	X						[360, 818]
Nelfinavir	X	X		0	0	X	X	0		XX		X	X		[113, 167, 184, 186, 187, 353, 360, 379, 386, 387, 447, 792–794, 819]
Nevirapine				X	0		X	X	X				0		[178, 372, 500, 800]

△ Adis

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Ombitasvir	0	0		0					0	0					[803, 820]
Osetamivir															[296, 821]
Paritaprevir	0	0		0				X	0	0	X				[803, 820]
Raltegravir	X	X		0					0	0					[372, 822, 823]
Rilpivirine	0	0		XX							X			0	[824, 825]
Rimantadine				X					X	0					[360]
Ritonavir	0	X		X	X	X	XX	X	X	XX				X	[113, 139, 176, 178, 180, 184, 186, 187, 196, 353, 360, 379, 381, 382, 447, 498, 599, 721, 792-794, 813, 826]
Saquinavir	0	0		X	X	X	X	X		X				X	[113, 167, 176, 178, 180, 184, 186, 187, 360, 379, 381, 382, 447, 522, 589, 599, 615, 779, 792, 794, 813, 827-830]
Stavudine	X	X		0				0	0						[33, 187, 675, 784, 831, 832]
Telaprevir	0	0		XX				X+	X	X	XX				[833-837]
Telvivudine				0				0	0						[372]
Tenofovir disoproxil fumarate	XX	X		X					0						[32, 33, 55, 134, 187, 251, 275, 380, 398, 479, 787, 790, 792, 793, 838-840]
Tipranavir				X	0		X	X		XX					[139, 178, 187]
Trifluridine	X							0		0					[784, 841]
Valaciclovir	0			0	0		X	X	X						[34, 360, 372, 500]
Vidarabine	X			0				0							[360, 387, 784]
Zalcitabine	X	X		X						0					[33, 113, 184, 675, 784, 842]
Zidovudine	X	X		X	0			0					X		[20, 34, 64, 72, 100, 139, 178, 360, 375, 380, 386, 503, 655, 771, 784, 843]
<i>Antiprotozoal agents</i>															
Chloroquine				X	0		0	X		X		X	XX		[178, 353, 386, 428, 510, 844-846]
Emetine				0				X		X		X			[188, 213, 214, 353, 360, 386, 387, 526, 604]
Hydroxychloroquine													XX		[353, 428, 510, 844, 845]
Ivermectin				0	X		X	0		X					[178, 360, 387, 611, 847-849]
Mefloquine	X	X		X						X					[392, 428, 850]
Praziquantel				XX	0	X		X	X						[363, 372, 379]
Primaquin				X	0	0		X		X					[360, 363, 379, 387, 428, 846]
Proguanil								X	X						[361]
Pyrimethamine				X				XX	XX						[139, 316, 400, 851]
Quinine				XX	0	X	X	XX	XX	X	X	X	X		[107, 134, 141, 142, 178, 204, 214, 357, 363, 372, 500, 517, 526, 530, 604, 666, 771, 852, 853]
Tinidazole	X	X		0	0		X	0		0					[178, 360, 387, 392, 500]
<i>Anthelmintic agents</i>															
Bithionol				XX				X	X						[360, 377]
Mebendazole										X					[353]

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P- gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Antineoplastic agents															
6-Mercaptopurine		X		0	0	X		X							[56, 360, 387, 398, 401, 669, 674, 854, 855]
Actinomycin D													X		[214, 353, 856]
Afatinib	0	0		0	0		X				X	0	0	X	[857–860]
Aminopterin	X	X		0					X						[360, 387, 861]
Axitinib							X				X				[862, 863]
Barasertib							X								[864]
Bendamustine	0	X			0										[865]
Bestatin (ubenimex)	X	X		0					0						[360, 387, 704]
Bosutinib	0	X		0	0							0	0	X	[859]
Cabozantinib	X	X						X	X						[866]
Carmofur				X				0	X						[360, 372, 387]
Cediranib	0	X		0	0							0	X	XX	[859]
Chlorambucil	X	X			X										[865, 867]
Cisplatin				X				X		0	0	0			[116, 143, 145, 147, 760, 868–871]
Cladribine				0				0							[56, 360, 387]
Crizotinib	0	0		X						X					[872]
Cyclophosphamide	+	0		0	X	X		0							[360, 387, 669, 873, 874]
Cytarabine	X	0		0	0	0		0							[360, 387, 669]
Dabrafenib	X	X					X								[875, 876]
Dasatinib				X	0	X		X	X						[379, 877]
Daunorubicin				0				0		X					[182, 353, 360, 387, 878]
Dinaciclib							X			XX					[879]
Docetaxel	0	0		0	0	0	0	X							[360, 379, 387, 614, 878, 880–884]
Doxorubicin				0	0	0		X		X					[178, 182, 360, 363, 382, 387, 850, 885, 886]
Erlotinib	0	0		X	0		X	X	X		0	0	XX		[500, 859, 877, 887]
Etoposide				0		X	X	0							[47, 178, 353, 360, 363, 382, 387, 880, 888–890]
Exemestan				X				X							[360, 377]
Flutamide															[891]
Gefitinib	0	X		0	0	0	X	X	X	X		0	X	X	[178, 375, 379, 386, 859, 877, 887, 892]
Gemcitabine				0		0		0							[56, 360, 387, 893]
Hydroxyurea	0	0		0				X							[360, 387, 894]
Ibrutinib							X								[895]
Ifosfamide								0							[360, 387, 873, 896]
Imatinib	0	0		X	0		X	XX	X	X	0	X			[178, 360, 370, 379, 386, 877, 897–901]
Irinotecan		X		XX	X			XX	X	+					[192, 360, 447, 902, 903]
Ixabepilone															[904]

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Lapatinib	0	X		0	0	0	0	XX			XX	0	0	X	[375, 379, 859, 877, 905, 906]
Lenalidomide	0	0		0		0		0	0			0	0		[907, 908]
Leucovorin						X	X							0	[28, 53, 404, 429]
Mesna				0											[284, 387]
Methotrexate		XX		0			X		0						[25, 31, 36, 46, 48, 52, 53, 61, 358, 360, 404, 423, 909–913]
Mitomycin C											X				[526, 914]
Mitoxantrone	X	0		X		+	+		XX	XX					[139, 178, 353, 360, 669, 885, 915–917]
Nilotinib	0	X		0	0				X	X		0	0	X	[859, 877, 918]
Olaparib	0	XX		XX		0		X+	XX	X	X+				[919–921]
Oxaliplatin									X	X		X	X		[143, 145, 922]
Paclitaxel	0	0		0			0		0					0	[139, 353, 363, 382, 463, 880, 888, 923, 924]
Palbociclib	0	0		0											[925, 926]
Pemetrexed															[927, 928]
Picoplatin															[929]
Pomalidomide	0	0		0				0							[930]
Pralatrexate	0	0		0		X					0				[931]
Rucaparib															[932]
Rubitecan	X	X		0					X						[360, 387, 903]
Sorafenib	0	X		0	0		XX					0	0	X	[363, 859, 877, 933, 934]
Sunitinib	0	X		X	0			X	X	X		0	0	X	[375, 859, 877, 935, 936]
Tamoxifen						X	X	X			X		X		[178, 181, 376, 386, 673]
Teniposide															[889, 890]
Thalidomide				X		0		0	0	0					[360, 372, 387]
Thioguanine		X		0			X		0						[56, 360, 387, 937, 938]
Tipiracil	0	0						0			0				[841]
Topotecan	0			X		X			XX	X	+				[134, 192, 360, 374, 375, 939, 940]
Vandetanib	0	X		X	0				XX	XX	X	0	0	X	[859, 941–944]
Velliparib	0	X							X	X					[945, 946]
Vemurafenib															[947, 948]
Vinblastine	X	0				X	0	0			X		X		[170, 176, 178, 182, 353, 356, 363, 370, 381, 382, 463, 479, 498, 526, 528, 546, 601, 602, 604–606, 611, 615, 669, 760, 878, 949–951]
Vincristine	X	0		0		X	0	0	0		X				[47, 178, 353, 360, 526, 546, 590, 669, 868, 871, 888, 950, 952, 953]
Vinorelbine				0					X						[353, 360, 387, 954]
Immunosuppressants															
Azathioprine	0	X		0			0		0						[360, 387, 423, 669, 855]

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Cyclosporin	0	0		X		X	X	X	0		XX				[41, 139, 178, 353, 363, 379, 524, 669, 868, 955]
Everolimus						X	X				X				[379, 956, 957]
Leflunomide/teriflunomide				0					X						[76, 360, 387]
Mizoribine	XX	XX													[435]
Mycophenolic acid	X	XX		X		XX	XX		0	0					[68, 288, 372, 379, 669, 958–963]
Sirolimus									X		X				[139, 185, 964–967]
Tacrolimus	0	0				X	X				X				[185, 379, 669, 762, 968–974]
Non-steroidal anti-inflammatory drugs															
Acemetacin				0					0						[360, 387]
Acetylsalicylate	X	X	0	0	0	0	X		X		+				[23, 24, 360, 363, 369, 458, 465–467]
Celecoxib		X		0		X	X	X	0						[24, 360, 387, 500, 975]
Diclofenac	XX	X		0	X	X	X	X	0						[20, 23, 25, 48, 49, 360, 752, 976, 977]
Diflunisal	X			0					X						[24, 360, 387, 752, 978]
Etodolac	X	X		0		X	X		X						[22, 25, 48, 360, 387, 752, 979]
Etoricoxib		X		X							X				[369, 375, 980]
Flufenamate	X	X		0					0						[360, 387, 981]
Flurbiprofen	XX	X		0		XX	XX	X	X						[24, 49, 360, 387, 500, 752, 977, 982, 983]
Ibuprofen	XX	XX		0	X	X	XX		X						[23–25, 48, 49, 360, 363, 429, 501, 752, 977]
Indomethacin	X	XX		X	X	XX	XX	X	0	0	0		0		[20, 23–25, 31, 46, 48, 49, 134, 360, 370, 429, 501, 752, 982]
Ketoprofen	XX	XX		0	X	X	X		0						[23–25, 48, 49, 360, 387, 429, 752]
Ketorolac				0					X				X		[360, 386, 387]
Loxoprofen	X	X													[979, 981]
Lumiracoxib	X	X													[984, 985]
Mefenamic acid	XX	XX		0	X				X						[23, 360, 387, 423];
Meloxicam		X		0					X						[360, 387, 423, 979]
Naproxen	XX	X		X	X	X	XX		X		X				[23–25, 48, 360, 387, 429, 469, 752, 977, 983]
Nimesulide				0					0						[360, 387]
Paracetamol	X	0		0	0				X						[23, 24, 360, 387, 979, 986]
Phenacetin	X	X		0					0						[23, 24, 360, 387, 752]
Phenylbutazone	X	X		0	X	X	X	X	0						[24, 25, 31, 48, 360, 387, 429]
Piroxicam	X	XX		0	X	X	X	X	0						[23, 24, 48, 360, 387, 500, 752]
Salicylate	X	X		0		X	X	0	X						[20, 23, 24, 48, 134, 360, 387, 500, 554]
Salsalate				X					0	0					[360, 372, 387]
Sulindac	X	XX		X	X	X	XX	0	X						[22, 23, 25, 48, 360, 363, 376, 500, 979]

△ Adis

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Tolmetin	X	X					X								[22, 24, 25, 48, 429]
Myorelaxants															
Baclofen		X							0	0					[361, 423, 854]
Chlorphenesin				X					XX	XX					[360, 372, 377]
Chlorzoxazone				0		X ?	0	X		0					[360, 387, 500]
Pancuronium									0						[107, 360, 387]
Rocuronium															[987]
Tolperisone				X					X						[360, 387]
Tubocurarine				X					X	X					[107, 360, 387]
Vecuronium				X					XX	X					[360, 387, 949, 988]
Anti-gout and uricosuric drugs															
Allopurinol	X			0			+		0	0					[361, 369, 372, 373, 387, 401, 561]
Benzbromarone	X				X	X	XX	X							[46, 56, 83, 88, 178, 363, 373, 379, 561]
Colchicine	X			0					Op ant hot		X				[353, 373, 375, 382, 387]
Lesinurad	X	X		0	X			0	0	0	0				[989, 990]
Probenecid	XX	XX		0	X	X +	X	X	0						[25, 139] [46, 360, 429, 501, 561, 751, 753, 880]
Sulfinpyrazone				0	X		X	0	X		0				[43, 46, 53, 56, 83, 360, 387, 500, 561, 991, 992]
Central nervous system drugs															
<i>Analgetics</i>															
Alfentanil										X					[397]
Cocaine				X											[105]
EDDP (methadone metabolite)															[993]
Eletriptan															[375, 389]
Fentanyl										X					[397]
Ketamine	X			X					X	0					[105, 167, 360, 387, 392, 428]
Methadone				X						X					[369, 994]
Methysergide															[375]
Morphine															[381–383, 397, 995]
Phencyclidine				X											[105]
Sufentanil										X					[397]
Sumatriptan				0					X						[360, 387, 389, 996]
Tramadol				X			✓		X	X					[360, 361, 369, 372]
Zolmitriptan				0					X						[360, 375, 387, 389, 997, 998]

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
<i>Anticonvulsants</i>															
Carbamazepine	0	0		0			0	0	X		+			0	[360, 363, 389, 423, 999–1001]
Ethosuximide				0					X		0				[360, 387]
Ezogabine	0	X		0							0				[1002, 1003]
Gabapentin	0	0		0					0	0			X	0	[203, 372, 386, 389, 1001]
Lacosamide				0					0	0					[372, 1004]
Lamotrigine	X			X					0	X				0	[177, 372, 387, 389, 1001]
Levetiracetam	0	0		0					X	X				0	[177, 372, 1001]
Oxcarbazepine				X					X	0					[372, 387]
Phenobarbital				0					X		+				[177, 360, 387, 760, 762, 1005, 1006]
Phenytoin	0	X						0			X			0	[26, 173, 177, 602, 1000, 1001, 1006]
Pregabalin									X	0					[369, 372]
Rufinamide				X					X	X					[372]
Topiramate	0			X					X	0				0	[360, 372, 387, 1001]
Valproic acid	X	0		0					0	0			X	0	[15, 20, 212, 214, 369, 372, 1001]
Zonisamide				X					X	0					[372]
<i>Hypnotosedatives</i>															
Alprazolam				X					X						[360, 369, 387];
Buspirone	X	X		X			0		X	X	X			0	[167, 360, 363, 387, 389, 520]
Diazepam				X				X	X		0				[360, 369, 387, 500, 512]
Flurazepam											X				[167]
Midazolam											X			0	[167, 181, 353, 381, 389, 780]
Oxazepam				X				X							[290, 369, 500]
Triazolam				X											[512]
Zolpidem				X					X		X				[167, 360, 369, 1007, 1008]
Zopiclone				0					X						[360, 387]
<i>Neuroleptics</i>															
Amisulpride				X											[369, 1009–1011]
Aripiprazole				X				X	X	0	X				[360, 369, 1012]
Benperidol				X											[369]
Chlorpromazine				X			X	X	0		X			X	[167, 178, 353, 360, 363, 387, 391, 395, 572, 1013]
Chlorprothixene				X		X		X	0		X				[167, 178, 360, 369, 387]
Clozapine				X			X		X		X		X	0	[360, 363, 370, 386, 389, 391, 1000, 1014]
Droperidol				X					X		X				[360, 387, 391]
Flupenthixol				X		X		X			X				[178, 369, 1015]
Fluphenazine				X		0	0		X		X			0	[360, 369, 379, 387, 389, 391, 1015, 1016]
Haloperidol				0			X		X		X		X	0	[167, 178, 360, 363, 376, 386, 387, 389, 512, 1017]

△ Adis

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Levomepromazine											X				[167]
Olanzapine				X					0		X		X		[360, 369, 377, 386, 1013, 1017]
Palliperidone	X	X													[375, 398]
Promazine				X					X						[360, 387]
Pimozide				X				X	0	0					[360, 388]
Perphenazine				X					X		X				[360, 387, 391]
Quetiapine				0					X		X				[360, 369, 387, 1011, 1017]
Risperidone				X					XX	X	X			0	[167, 360, 375, 383, 389, 1013, 1017]
Thioridazine				X		X		XX	X		X		X		[178, 360, 370, 386–388, 507]
Trifluoperazine	X			X				XX	0		X		X		[360, 386–388, 391, 392, 463, 1015, 1018]
<i>Antidepressants</i>															
Agomelatine				X											[369]
Amitriptyline				XX					0		X		X	X	[167, 360, 369, 383, 386, 389, 391, 512, 572, 1019–1021]
Bupropion			X +	X				0	0				X		[360, 386, 387, 500, 1014, 1022]
Citalopram				X					0				X	0	[360, 369, 375, 386, 389, 1023]
Clomipramine				X					X		X		X		[167, 360, 369, 387, 389, 391, 572]
Desipramine				XX			X	0	X	X	X	X	X	X	[101, 154, 167, 355, 363, 383, 389, 519, 534, 572, 1020]
Doxepin				XX					0	0				X	[369, 372, 389, 572, 1008, 1024]
Duloxetine				X									X		[369, 386]
Fluoxetine				X			X		0		X				[167, 360, 363, 428, 613, 1020, 1021]
Fluvoxamine											X			0	[167, 389, 613]
Imipramine				XX					XX	X	X		X	X	[100, 142, 154, 167, 357, 370, 377, 383, 389, 391, 392, 535, 536, 572, 577, 1020, 1021]
Mianserin				X					0						[360, 387, 512]
Mirtazapine				X					X				X		[360, 369, 386, 387]
Moclobemide				0					X						[360, 369, 387, 1020]
Nortriptyline							X		X					0	[360, 363, 389]
Paroxetine				X					0		X			0	[360, 389, 420, 613, 1020, 1024]
Reboxetine				X											[369]
Sertraline				X					X		X				[360, 369, 387, 613, 1020]
Trimipramine				X					0		X	X		XX	[360, 369, 387, 391, 519, 572, 1008]
Venlafaxine				0					X				X		[360, 386, 613, 1020, 1024]
<i>Psychostimulants, nootropic agents</i>															
Agmatine									X	X					[361, 1025]
Memantine				XX									0		[105, 106, 210, 369, 386]
Amphetamine				X											[105, 534]

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Caffeine	X	X		0					0	0					[361, 363, 373, 387, 1026, 1027]
<i>Antiparkinsonian agents</i>															
Amantadine	X			X				0	X	0	0			0	[100, 105, 106, 154, 178, 360, 361, 372, 389, 425, 517, 784, 1028]
Benzatropine				X					X						[360, 377, 389]
Bromocriptine											X		X		[167, 375, 386]
Entacapone							X								[379]
Orphenadrine				X				0	X	0					[360, 372, 377, 500]
Pergolide				X					X	X					[360, 372, 387, 1029]
Pramipexole									X	X					[154, 386, 1028, 1030]
Procyclidine				X				0	0	0					[360, 372, 377, 500]
Safinamide	0			0	0			X	0	0				X	[1031]
Talipexole									X	X					[154]
<i>Cholinergic and anticholinergic drugs</i>															
Atropine				X				0	X	X		X	0		[361, 380, 384, 386, 387, 434, 500, 512]
Butylscopolamine				X					X						[360, 387]
Donepezil				X	0	X			X		XX				[360, 369, 375, 379, 387, 471]
Glycopyrrolate															[1032]
Hyoscyamine				X					X						[360, 387]
Ipratropium bromide				X					X			X	X		[360, 377, 434, 1033]
Neostigmine				0				0	0						[167, 353, 360, 387]
Nicotine	X	X		X					X	X		X			[100, 101, 109, 133, 134, 136, 204, 214, 355, 519, 520, 529, 576, 1034, 1035]
Oxybutinine				X	0	X			X						[360, 363, 379, 387, 1036]
Scopolamine				X					X	X	0				[167, 361, 387]
Tacrine				X			0		XX	XX	0				[167, 361, 363, 377]
Tolterodine				X					X						[360, 377]
Trospium				X											[369, 1036, 1037]
<i>Others</i>															
Dihydroergotamine				X					X	X	X				[189, 360, 387]
Edaravone				0					X						[60, 360, 387]
Lithium	X	X		0											[369, 1038]
Mirabegron											X				[1039]
Naloxone				X			0		X	X	0				[167, 361, 363, 372]
<i>Antihistaminic drugs</i>															
Acrivastine															[167, 375]
Astemizole				0	0	0	X	X			X				[167, 360, 375, 379]
Azelastine				X					X						[360, 387]

△ Adis

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Bilastine	0	0		0	0			0			X				[1040]
Brompheniramine				X					X						[360, 387]
Cetirizine				XX	X				XX	XX	X				[125, 154, 167, 330, 375, 387, 515]
Chlorpheniramine				X			0		X	X			X		[154, 363, 370, 386, 387, 505, 773]
Clemastine											X				[167]
Desloratadine				X					X		0		X		[360, 370, 386, 387]
Diphenhydramine	X			X		X			X	X	X			0	[142, 154, 167, 357, 363, 372, 375, 384, 389, 392, 505, 536, 577]
Epinastine				XX					XX	X					[360, 377]
Fexofenadine				0				X	X						[183, 278, 360, 375, 387, 447, 500, 1041–1045]
Hydroxyzine				X					0					0	[360, 387, 389]
Ketotifen				X					X						[360, 387]
Loratadine				0	0	0									[379, 387, 724]
Mequitazine											X				[167, 375]
Phenyltoloxamine				X					X						[360, 377]
Promethazine				X		X	XX	0		X					[167, 360, 363, 369, 387, 388, 391]
Pyrimamine				X					X			X	X		[204, 214, 360, 386, 387]
Herbs															
Aconitum alkaloids				0					X						[360, 387, 1046]
Berberine				X											[1047, 1048]
Cinchonidine, cinchonine									X	X					[361]
Genistein	X			0	X				X						[360, 375, 387, 1049]
Grapefruit juice					X		XX			X			X		[591, 615, 829, 1042, 1050]
Green tea	X	X		X					X	X				XX	[1051–1053]
Hesperidin														X	[1054, 1055]
Hydroxycinnamic acids				0											[1056]
Morin	XX	X													[617, 1057–1059]
Orange juice					X		X			X			X		[615, 1042, 1050]
Pomegranate		X													[1060]
Puerarin	XX	XX									XX				[912]
Quercetin	X	X			X		X			X					[27, 178, 507, 526, 1050, 1057–1059, 1061–1065]
Rhein	XX	XX													[1066, 1067]
Rhubarb	X	X													[1068]
Silybin	X														[1057]
Silymarin	X				X		X			X					[178, 617]
St John's wort				X							+				[191, 192, 1069, 1070]

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OA T1	OA T3	OA TP4 C1	OC T2	OA T4	MR P2	MR P4	BC RP	MA TE 1	MA TE 2/M AT E2-K	P-gp	OC TN 1	OC TN 2	OA TP 1A 2	
Other xenobiotics															
Glycyrrhizic acid (+ metabolites)				X					X						[360, 387, 1071]
Aristolochic acid															[1072]
Arsenic															[1073]
Berberine				X											[1047, 1048]
Bosentan						X +	X								[379, 1074]
Caffeic acid	X	X		0											[1027, 1075]
Camostat				X					XX	X					[360, 387]
Chlorhexidine				XX					XX	XX					[360, 387]
Conivaptan											XX				[375]
Dextromethorphan				X				0	X						[360, 387, 388]
Ergothioneine															15795384
Elacridar						0		XX			XX				[375, 500, 936, 1076, 1077]
FAMT															[559]
Gabexate				XX					XX	X					[360, 377]
Idebenone				X					X						[360, 387]
Imiquimod									X	X					[361]
Meldonium													X		[210, 1078]
Mercury															[1079]
Montelukast				0		XX			X						[360, 387, 1080]
N-carbamoylglutamate															[1081]
Noscapine				X					X	0					[360, 387]
Ochratoxin A															[1082–1086]
Perflunafene				X					X						[360, 377]
Sildenafil				X			X		X				X		[53, 56, 360, 375, 386, 387]
Steviol	X	X			X										[1087, 1088]
Tafamidis	X	X						XX			0				[1089]
Technetium-99m-MAG3															[299]
Theobromine	X						0								[373, 423]
Theophylline	X			0			0		0						[360, 363, 369, 373, 387]
Tolvaptan						X	X				X				[375, 379, 1090]
Valinomycin						0	X				X				[188, 376, 379, 526, 604]
Valspodar											XX				[375]
Varenicline				X					X	X					[1091, 1092]
Zafirlukast				X		X	X		X	X					[360, 379, 387]
Zonampanel	X	X			X		X								[1093, 1094]
Metabolites															

△ Adis

Table 2 continued

	Basolateral transporters				Apical transporters										References
	OAT1	OAT3	OATP4C1	OCT2	OAT4	MRP2	MRP4	BCRP	MATE1	MATE2/MATE2-K	P-gp	OCTN1	OCTN2	OATP1A2	
Acetylcholine				0					0						[360, 387]
Creatinine									X	X					[110, 116, 134, 158, 361, 400, 773]
Kynurenic acid	X	X													[1095]
Tryptophan				X											[1096]
Urate	X	X			X		X	X							[10, 15, 17, 20, 27, 43, 77, 83, 88, 373, 554, 561, 567, 655, 1097–1099]

OAT organic anion transporter, MRP multidrug resistance protein, BCRP breast cancer resistance protein, OATP organic anion transporting polypeptide, OCT organic cation transporter, MATE multidrug and toxic compound extrusion, OCTN organic cation and carnitine transporters, P-gp P-glycoprotein, DHEAS dehydroepiandrosterone sulfate, 5-MTHF 5-methyltetrahydrofolate, FAMT 3-fluoro-L- α -methyl-tyrosine, X transport inhibition, XX significant transport inhibition (see text for criteria), + transport induction, X+ inhibition but induction of the expression, 0 no interaction found, light grey cells indicate transport substrate, black cells indicate significant transport substrate, empty cells indicate no data

Annexe 2. Rappel des règles de bon usage des AINS (ANSM, Juillet 2013)



Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)¹

Juillet 2013

Messages clés

- Comme tous les médicaments, les AINS exposent à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux.
- Le choix d'un AINS repose sur la prise en considération :
 - des facteurs de risque individuels du patient,
 - du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS,
 - des préférences personnelles du patient.
- Il est recommandé de :
 - utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible ;
 - en cas de douleur chronique, réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique ;
 - ne pas associer deux AINS.
- Tous les AINS sont **contre-indiqués** en particulier en cas de :
 - ulcère gastro-duodéal évolutif,
 - antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectifs),
 - insuffisance hépatocellulaire sévère,
 - antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS,
 - insuffisance cardiaque sévère,
 - insuffisance rénale sévère,
 - grossesse (voir ci-dessous).
- Certains AINS ont par ailleurs des contre-indications spécifiques en raison de leur profil de risque particulier :

Les coxibs et le diclofénac sont contre-indiqués en cas de :

 - **cardiopathie ischémique avérée,**
 - **artériopathie périphérique,**
 - **antécédent d'accident vasculaire cérébral (dont accident ischémique transitoire).**

L'**étoricoxib** est également contre-indiqué en cas d'**hypertension artérielle non contrôlée.**
- **Femme enceinte**

Tous les AINS sont contre-indiqués dès le début du 6^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée)².

Les coxibs (célécoxib, étoricoxib, parécoxib) sont contre-indiqués pendant TOUTE la grossesse.
- **Sujet âgé**

Il est recommandé de prendre en compte le risque accru d'effets indésirables graves du fait des comorbidités fréquentes, de la polymédication qui expose à des risques d'interactions médicamenteuses et d'un terrain fragilisé.

¹ Cette information ne concerne pas les AINS utilisés par voie locale (gel, crème...)

² Rappel : Pas d'AINS dès le 6^{ème} mois de grossesse [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/\(langage\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/(langage)/fre-FR)

Les AINS, y compris l'aspirine, inhibent les isoformes 1 (COX-1) et 2 (COX-2) de la cyclo-oxygénase.

Les deux isoformes de la COX permettent schématiquement la synthèse de prostaglandines aux propriétés différentes :

- la COX-1 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines participant à la protection de la muqueuse gastro-duodénale et à l'agrégation plaquettaire (effet pro-agrégant) ;
- la COX-2 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'agrégation plaquettaire (effet anti-agrégant) ;
- la COX-1 et la COX 2 sont aussi responsables de la synthèse de prostaglandines qui contribuent à la régulation de l'hémodynamique intrarénale, dans le but de maintenir la perfusion glomérulaire.

Le profil de sécurité d'emploi des AINS dépend du rapport d'affinité pour ces 2 isoformes. Une action préférentielle sur la COX-2 augmente le risque de complication cardio-vasculaire et une action préférentielle sur la COX-1 augmente le risque de complication au niveau du tube digestif.

Avant de prescrire

- **Evaluer le risque digestif**

Les facteurs de risque incluent : sujet âgé, antécédent de lésion gastro-intestinale (ulcère, hémorragie, perforation), comorbidité, certains médicaments.

Les AINS doivent être prescrits et utilisés avec prudence en cas d'antécédents de maladie inflammatoire chronique des intestins (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn).

- **Evaluer le risque cardiovasculaire**

Les AINS peuvent favoriser :

- une **rétenction hydrosodée**

Ce risque doit être pris en compte tout particulièrement chez les patients présentant des antécédents à type d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement ventriculaire gauche, d'œdèmes.

L'étoricoxib est associé à une hypertension artérielle plus fréquente et plus sévère qu'avec les autres AINS et est donc contre-indiqué chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée.

- une **faible augmentation du risque thrombotique artériel**, particulièrement à posologie élevée et lors d'utilisation au long cours.

En conséquence, une évaluation approfondie avant la décision de prescrire un AINS est nécessaire en cas de : hypertension artérielle non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou pathologie vasculaire cérébrale, facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme...).

L'augmentation du risque cardiovasculaire sous coxib concerne plus particulièrement les sujets ayant des antécédents récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

- **Evaluer le risque rénal**

Les AINS sont susceptibles d'induire une **insuffisance rénale aiguë** par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Il convient donc d'être particulièrement attentif aux sujets ayant un risque d'hypovolémie, une altération de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou des troubles hépatiques.

Les AINS sont déconseillés chez les sujets à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (sujet âgé, hypovolémique), sauf cas exceptionnel qui nécessite alors une surveillance biologique.

- **Evaluer le risque global dans la population à risque des sujets âgés**

Le risque accru d'effets indésirables, notamment d'hémorragie, de perforations digestives potentiellement fatales et d'insuffisance rénale, doit être pris en compte. Les comorbidités fréquentes et la polymédication qui expose à des risques d'interactions médicamenteuses sont des facteurs de risque.

Lors de la prescription

Le choix d'un AINS repose sur la prise en considération des profils de sécurité propres à chaque AINS, des facteurs de risque individuels du patient et de ses préférences.

- **Respecter les indications**

Tous les AINS n'ont pas les mêmes indications. Ces indications reflètent les pathologies dans lesquelles l'efficacité de chaque molécule a été démontrée. Il est donc important de les respecter.

- **Informersystématiquement le patient** des risques liés à l'utilisation des AINS et des précautions à suivre en cas d'automédication.

- **Ne pas traiter au long cours de façon systématique**

En dehors des manifestations symptomatiques d'arthrose, de rhumatisme inflammatoire ou d'arthropathie microcristalline, la poursuite du traitement par AINS ne se justifie pas.

Dans tous les cas, il est recommandé de réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement symptomatique par AINS.

- **Prescrire et utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible**

- **Respecter les contre-indications**

En particulier, il ne faut pas prescrire d'AINS dans les situations suivantes :

Tous les AINS	<ul style="list-style-type: none">- ulcère gastro-duodéal évolutif,- antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectifs),- insuffisance hépatocellulaire sévère,- antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS,- insuffisance cardiaque sévère,- insuffisance rénale sévère.
Contre-indications supplémentaires	
<ul style="list-style-type: none">- coxibs- diclofénac	<ul style="list-style-type: none">- cardiopathie ischémique avérée,- artériopathie périphérique,- antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire).
<ul style="list-style-type: none">- étoricoxib	<ul style="list-style-type: none">- hypertension artérielle non contrôlée
Grossesse	
<ul style="list-style-type: none">- coxibs :	Pendant TOUTE la durée de la grossesse.
<ul style="list-style-type: none">- Autres AINS :	Dès le début du 6^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée)³

³ Rappel : Pas d'AINS dès le 6^{ème} mois de grossesse [http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/\(langage\)/fre-FR](http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/(langage)/fre-FR)

- **Prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse**

Notamment :

AINS	Ne pas associer deux AINS , y compris l'aspirine à dose anti-inflammatoire
Anticoagulant oral	Majoration du risque hémorragique <ul style="list-style-type: none"> - piroxicam et aspirine à dose anti-inflammatoire : association contre-indiquée - autres AINS : association déconseillée Quand cette association est indispensable, elle nécessite une surveillance clinique étroite, voire biologique.
Antiagrégant plaquettaire (y compris aspirine à dose antiagrégante)	Majoration du risque d'hémorragie digestive <i>Les patients sous aspirine à dose antiagrégante plaquettaire doivent être avertis des risques de l'automédication avec l'aspirine ou un autre AINS.</i>
Antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Majoration du risque d'hémorragie digestive
Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), diurétique, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2)	Risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté).
Corticothérapie	Majoration du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
Médicaments susceptibles de favoriser une hyperkaliémie (IEC, ARAII, héparines, ciclosporine, tacrolimus et triméthoprime en particulier diurétiques hyperkaliémiant, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium).	

Surveillance du traitement

- **Surveiller les effets indésirables digestifs**

Les complications digestives sévères (ulcères, perforations, hémorragies), potentiellement fatales, ne s'accompagnent pas toujours de signes annonciateurs et peuvent survenir à tout moment au cours d'un traitement par AINS. **La survenue d'épigastralgies ou d'autres symptômes digestifs impose l'arrêt du traitement.**

- **Surveiller les effets indésirables cardiovasculaires**

Une surveillance est requise chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée. Des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ont été rapportés lors de traitement par AINS.

Il est recommandé d'être attentif à toute aggravation de l'état clinique chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne. Toute manifestation clinique évocatrice de l'aggravation ou de l'apparition d'une pathologie cardio-vasculaire sous AINS impose l'arrêt du traitement et une réévaluation de la pertinence de l'indication dans la pathologie traitée.

- **Etre attentif aux éventuelles manifestations cutanées**

Tous les AINS sont susceptibles d'entraîner des réactions cutanées graves, parfois fatales, à type de dermatite exfoliatrice, de syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (épidermolyses bulleuses). Ces réactions surviennent le plus souvent durant le premier mois de traitement. Le traitement doit être arrêté dès la survenue de rash cutané, de lésions muqueuses ou de toute autre manifestation d'hypersensibilité.

- **Etre attentif à toute manifestation infectieuse**

Les AINS sont susceptibles de masquer les premiers signes d'une infection et ainsi d'aggraver le pronostic de certaines infections. Des cas d'aggravation d'infections dentaires, de varicelle, de pneumopathies et d'infections ORL, chez des patients traités par AINS ont été rapportés.

ANSM – Juillet 2013

Serment De Galien

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

LE TRANSPORTEUR D'EFFLUX MRP4 : ÉTAT DES CONNAISSANCES ET RÔLE DANS LA PHARMACOLOGIE DES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STÉROÏDIENS

Les transporteurs membranaires sont des protéines essentielles impliquées dans le transport de nombreux substrats endogènes ou exogènes. Ils ont un rôle clé dans les phénomènes d'absorption, de distribution, de métabolisation et d'élimination des médicaments. Ils sont classés en deux super-familles : les SLC qui sont majoritairement des transporteurs d'influx, et les transporteurs ABC qui au contraire jouent un rôle d'efflux. Ces deux types de transporteurs assurent ainsi de façon coordonnée le passage des substrats au travers des membranes de l'organisme. Parmi les transporteurs ABC, le transporteur MRP4 (présent au niveau rénal, hépatique et de la barrière hémato-encéphalique) représente un moyen efficace de transporter certains antirétroviraux et anticancéreux, mais aussi d'autres substrats. Il joue également un rôle majeur dans l'homéostasie plaquettaire, permettant le stockage d'adénosine diphosphate nécessaire à l'agrégation. MRP4 présente des variations d'expression physiopathologiques pouvant favoriser la résistance aux traitements. Le gène ABCC4 (codant pour MRP4) est par ailleurs très polymorphe. Il a été observé que certains de ses variants génétiques ont des conséquences cliniques associées à la prise de médicaments. Le transporteur MRP4 peut de plus être la cible d'interactions médicamenteuses ayant des conséquences cliniques. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens semblent être de puissants inhibiteurs du transport MRP4 dépendant. L'administration conjointe à d'autres substrats doit ainsi rester prudente.

Mots-clés : MRP4, AINS, interactions médicamenteuses, agrégation plaquettaire

MRP4 EFFLUX TRANSPORTER: ACKNOWLEDGEMENT AND ROLE IN NON-STEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS PHARMACOLOGY

Membrane transporters are essential proteins implicated in the transport of broad range substrates. They play an important role in absorption, distribution, metabolism and elimination phenomenon. They are classified in two super-families: SLC transporters which are mainly influx transporters and ABC transporters which are efflux transporters. Both of these transporters coordinate the transport across cell membranes of the organism. Among ABC transporters, MRP4 (located in kidney, liver and blood-brain barrier) transports many anticancer and anti-infectious drugs. MRP4 also plays an important role in platelet homeostasis as it allows the storage of adenosine diphosphate which is necessary for platelet aggregation. MRP4 exhibits pathophysiological variations of expression which can promote resistance to treatment. The ABCC4 gene (encoding MRP4) is highly polymorphic. It has been observed that some of its genetic variants have clinical consequences associated with the intake of drugs. MRP4 transporter may also be a target for drug-drug interactions with clinical consequences. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs appear to be potent inhibitors of MRP4 dependent transport. Co-administration with other substrates should therefore be cautious.

Keywords: MRP4, NSAID, Drug-drug interaction, drug resistance, platelet aggregation

