

T. Buclin  
J. Biollaz  
J. Diézi

# Transports rénaux de médicaments : mécanismes et potentiel d'interactions

**Les systèmes de sécrétion tubulaire active d'anions et de cations organiques jouent un rôle important dans l'excrétion rénale de certains médicaments. De nombreux transporteurs ont été identifiés et caractérisés dans les cellules de l'épithélium tubulaire du néphron, et peuvent être regroupés en cinq familles : deux familles de transporteurs d'anions organiques (OAT et OATP), deux familles de pompes dépendant directement d'ATP (MDR et MRP) et une famille de transporteurs de cations organiques (OCT). Des polymorphismes génétiques sont décrits**

**pour certains représentants de ces familles, et d'autre part ils peuvent être le siège d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives. Des tests *in vitro* permettent d'explorer le potentiel d'interactions de nouvelles substances au niveau rénal. Une liste des substrats et des inhibiteurs de ces transporteurs de médicaments peut aider le clinicien à anticiper de possibles interactions touchant à la sécrétion rénale, à prendre en compte dans l'adaptation posologique et l'individualisation des traitements.**

## Mots-clés :

- pharmacocinétique
- excréition rénale
- fonction tubulaire
- transporteurs membranaires
- interactions médicamenteuses
- pharmacogénétique

## *Renal drug transport : mechanisms and interactions*

*The systems of active tubular secretion of organic anions and cations play a significant role in the renal excretion of various drugs. Numerous transporters have been identified and characterised in epithelial tubular cells of the nephron. They can be grouped in 5 families : the organic anion transporters (OAT), the organic anion transporting polypeptides (OATP), the multiple drug resistance factors (MDR), the MDR-related peptides (MRP) and the organic cation transporters (OCT). Genetic polymorphisms have been described for selected members of those families, and clinically significant drug interactions can affect their function. Laboratory tests have been made available to explore the role of specific transporters in the renal disposition of new chemical entities. A list of substrates and inhibitors of the transporters may help the clinician to predict potential interaction involving the renal secretion of drugs. This aspect of pharmacology should receive proper attention for dosage adaptation and treatment individualisation.*

*Med Hyg 2004 ; 62 : 682-92*

**U**n tiers environ des médicaments en usage sont éliminés de manière prépondérante par la voie rénale, les deux autres tiers faisant l'objet d'une élimination principalement métabolique. Durant ces trente dernières années, plusieurs mécanismes intimes touchant au métabolisme des médicaments ont été élucidés, et l'attention des prescripteurs a été attirée à juste titre sur l'importance des systèmes enzymatiques responsables de l'élimination hépatique des agents pharmaceutiques (cytochromes P450 et autres), sièges de nombreux polymorphismes, d'interactions médicamenteuses et de réactions biochimiques parfois néfastes. La minorité de médicaments excrétés principalement par voie urinaire semblait devoir poser moins de problèmes, en dehors de la nécessité d'adapter les posologies en cas d'atteinte de la fonction rénale.

Les pharmacologues avaient cependant identifié de longue date certaines substances faisant l'objet d'une *sécrétion active* par l'épithélium des tubules du néphron, dont résultait une clairance rénale bien supérieure à celle qu'aurait permis la simple filtration glomérulaire (100 ml/min en conditions normales), capable seulement d'épurer la fraction plasmatique libre du médicament traversant le rein. Différents mécanismes de transport actif à l'origine de cette sécrétion tubulaire ont été progressivement découverts, fournissant du même coup une explication convaincante à certaines interactions touchant ce groupe de médicaments et de xénobiotiques relevées par les cliniciens. Plusieurs systèmes de transports tubulaires rénaux jouent un rôle important dans l'élimination de composés organiques endogènes aussi bien qu'exogènes. Ces substances étant souvent fortement liées aux protéines plasmatiques, leur ultrafiltrabilité est faible, et les processus sécrétoires

actifs jouent donc un rôle important dans les mécanismes d'excration.

Les caractéristiques fonctionnelles de ces systèmes de transport ont été définies au cours de ces dernières décennies. Plus récemment, leurs propriétés biochimiques et leurs structures moléculaires ont été précisées.<sup>1,2,3,4</sup> La présente revue vise à résumer les principes de fonctionnement de ces mécanismes et à sensibiliser le prescripteur à leur importance pour une utilisation rationnelle et sûre des agents thérapeutiques. On le verra, les schémas de raisonnement à adopter face au transport rénal des médicaments présentent quelques similitudes avec ceux qu'il a fallu développer pour le métabolisme hépatique.

## Bases physiologiques

**L**a plupart des substances organiques sécrétées dans l'urine primitive du tube proximal sont des anions («acides», chargés négativement en solution après dissociation du proton H<sup>+</sup>) ou des cations («bases», chargées positivement en solution). Une liste non exhaustive de tels composés est fournie dans le tableau 1. Les systèmes de transport pour les deux groupes de substances sont distincts; quelques rares molécules sont cependant transportées par les deux mécanismes. Chacun de ces systèmes comprend plusieurs familles et sous-catégories, correspondant à des transporteurs pour lesquels les substrats ont des affinités variables. La structure moléculaire des composants transportés par l'un ou l'autre des systèmes est peu spécifique. Ils ont néanmoins, à l'intérieur de chaque groupe, des similitudes quant à la taille moléculaire, l'hydrophobicité et le degré d'ionisation. La sécrétion tubulaire est d'une part saturable, et

# MISE AU POINT

	OAT	OATP	MDR	MRP	OCT		OAT	OATP	MDR	MRP	OCT
<b>Appareil digestif et métabolisme</b>						<b>Hypolipémiants</b>					
<i>Antiacides</i>						Simvastatine		X	X		
Cimétidine	X		X		X	Lovastatine		X	X		
Ranitidine			X		X	Atorvastatine		X	X		
Famotidine						Pravastatine		X		X	
Oméprazole	X		X			Rosuvastatine		X			
Pantoprazole			X			Gemfibrozil		X		X	
<i>Antiémétiques</i>											
Ondansétron											
<i>Antidiarrhéiques</i>											
Lopéramide			X								
<i>Antidiabétiques oraux</i>											
Chlorpropamide	X		X								
Glibenclamide	X		X	X							
Tolbutamide	X										
Metformine					X						
Natéglinide	X										
<i>Vitamines</i>											
Folate				X							
Acide tétrahydrofolique		X		X							
Acide rétinoïque											
Carnitine											
<b>Sang et organes hématopoïétiques</b>											
<i>Antiagrégants</i>											
Acide acétylsalicylique	X										
Dipyridamole			X	X							
<b>Système cardiovasculaire</b>											
<i>Cardiotoniques</i>											
Digoxine		X	X								
Ouabaine	X	X									
<i>Antiarythmiques</i>											
Quinidine	X	X	X	X	X						
N-Méthylquinidine		X									
Procainamide			X								
N-Acétylprocainamide				X							
Disopyramide			X								
Amiodarone				X							
<i>Antihypertenseurs à action centrale</i>											
Clonidine		X									
Methyldopa			X								
<i>Diurétiques</i>											
Hydrochlorothiazide											
Furosémide	X	X		X							
Bumétanide	X										
Amiloride		X									
Ethacrinate		X									
Triamtérène											
Acétazolamide											
Spironolactone			X								
<i>Bêtabloquants</i>											
Propranolol		X									
Oxprénilol		X									
Métoprolol		X	X								
Carvédilol			X								
Timolol											
Pindolol											
Acébutolol		X									
Céliprolol											
Sotalol											
Talinolol											
<i>Anticalciques</i>											
Vérapamil	X	X	X		X						
Diltiazem			X								
Nifédipine			X								
Amlodipine			X								
<i>Système rénine-angiotensine</i>											
Captopril			X								
Enalapril	X		X								
Lisinopril			X								
Témocaprilate			X								
Losartan	X		X								

	OAT	OATP	MDR	MRP	OCT		OAT	OATP	MDR	MRP	OCT
Cidofovir											
Amantadine				X							
Oseltamivir	X										
<i>Antirétroviraux nucléosidiques</i>											
Zidovudine	X										
Didanosine											
Lamivudine			XX								
Stavudine	X										
Zalcitabine	X										
<i>Inhibiteurs de la protéase VIH</i>											
Indinavir		X	XX	X							
Nelfinavir		X	X		X						
Ritonavir		X	XX		X						
Saquinavir	X		X		X						
Amprénavir			XX								
<i>Antiprotozoaires</i>											
Quinine		X	X								
N-Méthylquinine											
Chloroquine			X								
Méfloquine			X								
Ivermectine			X								
<i>Antihelminthiques</i>											
Mébendazole			X								
<i>Anticancéreux et immunomodulateurs</i>											
<i>Antinéoplasiques</i>											
Chlorambucil											
Doxorubicine			X	X							
Daunorubicine			X	X							
Cyclophosphamide			X								
Topotécan											
Irinotécan											
Mitoxantrone			X								
Cisplatine			X								
Vincristine			XX								
Vinblastine			XX								
Etoposide			X								
Taxol		X	X								
Cytarabine											
6-Mercaptopurine											
<i>Immunosuppresseurs</i>											
Méthotrexate	X				X						
Ciclosporine		X	X	X							
Tacrolimus			X								
Rapamycine			X								
<i>Appareil locomoteur</i>											
<i>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</i>											
Salicylate	X										
Ibuprofène	X		X								
Kétoprofène	X		X								
Indométhacine	X	X	X	X	X						
Diclofénam	X			X							
Méfénamate	X										
Naproxène	X										
Phénylbutazone	X		X								
Piroxicam	X										
<i>Myorelaxants et curarisants</i>											
Tubocurarine											
Rocuronium					X						
Pancuronium					X						
Vécuronium					X						
Chlorzoxazone			X								
<i>Antigoutteux et uricosuriques</i>											
Colchicine				XX							
Allopurinol											
Probénécide	X	X	X	X	X						
Benzbromarone					X						
<b>Système nerveux central</b>											
<i>Analgésiques</i>											
Méthadone									X		
<i>Antimigraineux</i>											
Ergotamine										X	
<i>Antiépileptiques</i>											
Valproate						X	X				
Carbamazépine								X			
<i>Benzodiazépines</i>											
Diazépam											
Midazolam								X	X		
<i>Neuroleptiques</i>											
Chlorpromazine									X		
Prazosine									X		
Flupenthixol									X		
Halopéridol											
Rispéridone											
Clozapine											
Olanzapine											
<i>Antidépresseurs</i>											
Désipramine										X	
Imipramine										X	
Millepertuis										X	
<i>Psychostimulants et nootropes</i>											
Amphétamine											
Caféine									X		
Mémantine										X	
<i>Parasympathicomimétiques</i>											
Nicotine									X		
Pyridostigmine											
<i>Autres</i>											
Acamprosat											
<b>Système respiratoire</b>											
<i>Antiallergiques</i>											
Fexofénadine							X	X			
Terfénadine								X			
<b>Autres substances exogènes</b>											
<i>Produits diagnostiques</i>											
Para-amino-hippurate						X			X		
Fluorescéine							X				
Bromsulfophthaléine (BSP)						X	X				
Vert d'indocyanine (ICG)						X	X				
Tétrraéthylammonium (TEA)						X			X		
Iodohippurate											
Tc <sup>99m</sup> mercaptoacetyltriglycine											
Tc <sup>99m</sup> sestamibi											
<i>Alimentation et nutriments</i>											
Furanocoumarines									X		
jus d'agrumes										X	
Polyméthoxyflavones											
jus d'orange											
Aspartame								X			
<b>Substances endogènes</b>											
<i>Produits du métabolisme</i>											
Créatinine										X	
N-méthylnicotinamide (NMN)											X
Choline											
Cholate						X	X				
Taurocholate						X	X		X		
Glutathion											
Bilirubine-conjuguée											
Prostaglandines E2, F2											
Leucotriène C4										X	
AMP cyclique											
Urate								X			
Glutarate								X			
Oxalate											

Tableau 1. Substrats et inhibiteurs des transporteurs rénaux, sélectionnés à partir de différentes sources.

Les carrés bleus indiquent les transporteurs jouant un rôle prépondérant, les carrés jaunes un rôle mineur dans l'excrétion rénale des substances de la liste, ordonnées selon la classification ATC. Les croix indiquent les substances capables d'inhiber les transporteurs correspondants. Par souci de simplicité, on a regroupé les grandes familles de transporteurs et omis d'indiquer les rares substances inductrices (principalement sur le MDR, cf. texte).

d'autre part caractérisée par des *antagonismes*, le plus souvent de type compétitif, entre substrats d'un même groupe, qui peuvent être à l'origine d'interactions médicamenteuses. Les systèmes de transport rénal de l'acide urique présentent des particularités qui seront considérées à part.

## Anions organiques

Les connaissances physiologiques sur ce système se fondent largement sur l'utilisation expérimentale d'une molécule prototypique, l'acide para-amino-hippurique (PAH). Ce dernier est activement sécrété par les cellules tubulaires proximales (segment S<sub>2</sub> surtout), son extraction rénale après un seul passage avoisine 90%, ce qui permet d'utiliser sa valeur de clairance comme estimation du flux plasmatique rénal. Les principes fonctionnels de ce système de transport sécrétoire ont été définis expérimentalement *in vivo* et *in vitro*, à l'aide surtout de microponctions et microperfusions tubulaires, et d'analyses fonctionnelles de vésicules de membranes apicales ou basolatérales. Il apparaît ainsi que la première étape du processus de sécrétion consiste en une entrée intracellulaire du substrat (PAH) à travers la membrane *basolatérale* des tubules, à partir du sang. Cette entrée se fait à l'aide d'un système de cotransport (antiport), dépendant indirectement d'un apport d'énergie, où le substrat à sécréter est échangé contre un anion présent dans la cellule (il s'agit surtout de dicarboxylates tels que l' $\alpha$ -céto-glutarate,  $\alpha$ -KG). Cet échange dépend indirectement d'un transport basolatéral couplé de Na<sup>+</sup> et d' $\alpha$ -KG (en direction intracellulaire), qui permet de maintenir une concentration intracellulaire suffisante d' $\alpha$ -KG pour l'échange ultérieur avec le PAH. C'est, en fin de compte, le gradient transmembranaire de Na<sup>+</sup>, entretenu par les Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPases, qui fournit l'énergie requise par ce système.

Le PAH, ainsi échangé grâce à ce transport qu'on appelle «actif tertiaire», s'accumule ensuite dans les cellules tubulaires proximales, puis est sécrété dans la lumière tubulaire à travers la membrane *apicale*. Ce dernier processus est également basé sur un système de cotransport (antiport), indépendant du Na<sup>+</sup>, où le PAH est échangé contre d'autres anions de l'urine primitive (Cl<sup>-</sup>, urate, OH<sup>-</sup>). L'affinité pour les transporteurs des divers substrats sécrétés, leur concentration (une saturation des transports est atteinte à concentrations élevées), leurs caractéristiques d'hydrophobie et leur degré de liaison protéique sont autant de facteurs de variabilité déterminant l'importance finale de leur sécrétion, qui peut également différer entre espèces animales.

A côté de ce système de transport actif indirect existent, pour quelques molécules amphiphathiques, des voies de sécrétion active directe assurée par des transporteurs spécifiques

consommant de l'ATP (P-glycoprotéine et MRP, voir ci-après), qui exercent leur action au pôle *apical* des cellules tubulaires.

## Cations organiques

Les substrats qui ont été les plus utilisés pour caractériser fonctionnellement ce système de transport sont le tétraéthylammonium (TEA) et le N<sub>1</sub>-méthylnicotinamide (NMN). Divers composés endogènes et médicamenteux transportés par ce système sont énumérés dans le tableau 1.

Le passage transmembranaire *basolatéral* des cations organiques peut probablement s'expliquer dans la plupart des cas par une diffusion facilitée dépendant de la négativité intracellulaire, qui favorise la migration des cations le long d'un gradient électrique. Après accumulation intracellulaire, les cations organiques sont généralement sécrétés dans la lumière tubulaire par un mécanisme de transport d'échange, électroneutre, contre un proton H<sup>+</sup> intraluminal. Là encore, des variations entre espèces animales et types de substrats transportés sont observées.

## Acide urique (urate)

Bien qu'étant un anion organique, l'urate est transporté par des mécanismes différent en partie de ceux impliqués pour les composés mentionnés plus haut. Le degré d'expression de ces mécanismes de réabsorption et de sécrétion diffère considérablement entre espèces animales; une prépondérance nette de la réabsorption de l'urate filtré se manifeste chez l'homme (excrétion fractionnelle dans l'urine finale d'environ 10%). L'urate est à la fois sécrété et réabsorbé dans le tube proximal, et les recherches expérimentales ont permis d'identifier notamment deux cotransporteurs d'échange et un «canal» voltage-dépendant impliqués dans le transport à travers la membrane *luminale* des tubes proximaux. L'un de ces cotransporteurs a été récemment cloné (URAT1).<sup>5</sup> Par ailleurs, un transporteur non spécifique d'anions organiques situé à la membrane basolatérale proximale (OAT1, cf. ci-après) semble également capable de transporter l'urate bidirectionnellement.

L'excrétion rénale d'acide urique peut être modifiée par plusieurs médicaments ou toxiques, qui interfèrent avec un ou plusieurs mécanismes de transport tubulaire pouvant aboutir soit à un effet uricosurique net, soit à une rétention accrue d'urates (tableau 2).

## Aspects moléculaires et génétiques

Des progrès rapides ont été faits ces dernières années dans le clonage et la caractérisation moléculaire des protéines assurant

**Augmentation (par diminution de la réabsorption)**→ **hypo-uricémie**

- agents de contraste radiologique
- salicylés (doses élevées)
- diurétiques (administration aiguë)
- phénylbutazone
- losartan
- sulfapyrazone
- probénécide
- benzboromarone

**Diminution (par augmentation de la réabsorption ou diminution de la sécrétion) → hyperuricémie**

- salicylés (faibles doses)
- diurétiques (administration chronique)
- éthambutol
- pyrazinamide
- plomb (intoxication chronique)

**Tableau 2. Médicaments modifiant l'excrétion rénale d'acide urique.**

les transports tubulaires. Les transporteurs d'anions et de cations organiques (OAT et OCT) montrent une grande analogie de structure moléculaire, et il semble que leur évolution se soit faite par duplication et divergence génétique. Leur nombre et leur affinité pour différents substrats diffèrent entre les espèces animales.

### Anions organiques

Depuis l'annonce du clonage du premier transporteur d'anions organiques du rat (OAT1) en 1997, plusieurs autres protéines de transport d'anions organiques basolatérales et apicales ont été décrites. Ces transporteurs appartiennent à différentes familles : transporteurs d'anions organiques (*Organic Anion Transporters*, OAT), polypeptides de transport d'anions organiques (OATP), *multiple drug resistance proteins* (MDR et MRP).

1. Quatre transporteurs de la famille des OAT ont été identifiés dans le rein humain. L'OAT1 assure le transport à travers la membrane basolatérale de nombreux substrats : PAH, α-KG, méthotrexate, antiviraux nucléosidiques, anti-inflammatoires non stéroïdiens, antibiotiques bêta-lactames, etc. La contribution de ce transporteur (dont il existe quatre variantes moléculaires résultant de modifications post-transcriptionnelles) au processus de sécrétion tubulaire rénale reste à préciser.

Il en va de même pour deux autres OAT (OAT2 et OAT3), également localisés à la membrane basolatérale, montrant une affinité pour de nombreux substrats anioniques endogènes et exogènes dont l'éventail recouvre en partie ceux de l'OAT1.

L'OAT4 est fortement exprimé dans le rein et le placenta. Contrairement aux précédentes, cette protéine paraît localisée à la membrane

apicale de l'épithélium tubulaire. Elle interagit avec de nombreux ions organiques, et son rôle précis dans le processus de sécrétion doit encore être évalué. Sa présence dans le placenta (unique parmi les OAT) suggère un rôle de détoxicification et de protection du fœtus à l'égard des anions organiques.

2. Les OATP, dont au moins neuf représentants ont été clonés chez l'homme (OATP-A, B, C, D, E, F, J, OAT-K1, PGT), ont été détectés dans plusieurs tissus humains (cerveau, foie, rein, poumons...). Le rôle des transporteurs de ce groupe qui sont exprimés dans le rein (principalement OATP-A et OAT-K1) est encore peu clair, mais la gamme de substrats transportés paraît large. Alors que les OAT semblent assurer préférentiellement le transport rénal de petits anions relativement polaires, les OATP prennent en charge de plus grosses molécules dotées de portions hydrophobes, et jouent également un rôle important dans les processus de sécrétion biliaire. Ils interviennent aux côtés des MRP dans la sécrétion vers l'urine primitive des dérivés glucuroconjugués et sulfoconjugués produits par les réactions de phase II du métabolisme hépatique des médicaments. Certains sont aussi des transporteurs d'hormones (stéroïdes, hormones thyroïdiennes).<sup>6</sup>

3. La P-glycoprotéine, produit du gène **MDR1**, est le transporteur de médicaments et de xénobiotiques le mieux étudié à ce jour. Son rôle dans le transport actif de substances amphiphiles relativement lipophiles ne se limite pas à la sécrétion tubulaire de certains médicaments, notamment la digoxine : la P-glycoprotéine est en effet exprimée dans la muqueuse intestinale, au pôle biliaire des hépatocytes, le long de la barrière hématocérébrale, dans les gonades et le placenta, et semble jouer à tous ces niveaux le rôle d'une ligne de défense contre les agents chimiques extérieurs.<sup>7</sup> La surexpression du gène MDR1 par les cellules tumorales est un facteur de résistance envers les anticancéreux (d'où l'abréviation MDR, *Multiple Drug Resistance*). Un transporteur apparenté, nommé BCRP, a été récemment identifié mais son implication éventuelle dans la sécrétion rénale des médicaments reste inconnue.

4. Les MRP (MRP1 à MRP6, *MDR-related proteins*) sont eux aussi exprimés dans de nombreux tissus humains, dont le rein. Comme la P-glycoprotéine, les transporteurs de la famille MRP tirent leur énergie d'une consommation directe d'ATP cytoplasmique. MRP2 (aussi désigné comme cMOAT) et MRP4 ont été localisés à la membrane apicale des tubes proximaux, MRP1, 3 et 5 à la membrane basolatérale. Il a été montré que le MRP2 est impliqué dans le transport du PAH ainsi que de la vinblastine et d'inhibiteurs de la protéase du VIH au niveau luminal ; ce transporteur paraît donc particulièrement important pour la sécrétion rénale d'anions organiques. Le MRP3, basolaté-

ral, transporte des substances endogènes (bilirubine) ou exogènes (médicaments) conjuguées à l'acide glucuronique ou au glutathion, mais aussi des substrats non conjugués. Le MRP6, localisé également à la membrane tubulaire basolatérale, semble différer des autres membres de cette famille et son rôle reste à identifier.

## Cations organiques

Le premier *Organic Cation Transporter* (OCT1) a été cloné chez le rat en 1994. L'équivalent humain est exprimé particulièrement dans le foie, mais est présent aussi dans le rein. L'un des substrats de ce transporteur est le TEA, mais d'importantes variations interspécifiques du point de vue cinétique et de la spécificité des substrats, ainsi que des polymorphismes génétiques ont été décrits.<sup>8</sup> Le rôle de ce transporteur dans le rein est donc encore peu clair.

L'OCT2 humain a été localisé à la membrane apicale du tube *distal*, son rôle dans le rein est encore inconnu.

D'autres transporteurs de cations organiques (OCT3, OCTN1 et 2) ont été identifiés et localisés notamment dans le rein. A l'instar des précédents, leurs substrats ou inhibiteurs incluent plusieurs composés cationiques endogènes (en particulier les catécholamines et leurs dérivés) ou médicamenteux (tableau 1).

## Aspects pharmacogénétiques

De nombreux scientifiques se sont attelés à la recherche de mutations génétiques affectant ces transporteurs dans les populations humaines, et des polymorphismes ont déjà été décrits pour OAT3, OATP-A, OCT1, MDR1, MRP1 et MRP2. Exprimées dans des systèmes *in vitro*, les protéines de transport mutées manifestent des capacités fonctionnelles altérées envers certains substrats.<sup>8,9</sup> La description en 2000 par Hoffmayer d'un polymorphisme affectant le gène MDR1 (exon 26, mutation 3435C>T), associé à une variation des concentrations plasmatiques de digoxine après administration d'une dose standard, a donné à imaginer qu'on était sur la piste de sujets «transporteurs lents» comme il existe des métaboliseurs lents pour les enzymes microsomaux. Toutefois, les corrélats cliniques associés à ce polymorphisme n'ont pas été systématiquement retrouvés lors d'études ultérieures, et leur importance médicale reste controversée.<sup>10</sup>

Des manipulations génétiques ont permis de produire des lignées de souris totalement dépourvues de certains transporteurs (*knock-outs* MDR1, OCT1/2). Le plus souvent, ces animaux ont un phénotype normal mais démontrent des perturbations significatives de l'élimination des substrats correspondants. Chez l'homme, un déficit génétique en MRP2 a été

identifié dans le syndrome de Dubin-Johnson, dont la principale manifestation clinique est une hyperbilirubinémie conjuguée importante.

On peut prédire que les efforts actuels de recherche en pharmacogénétique déboucheront sur de nombreuses découvertes dans ce domaine. Mais compte tenu d'une part de la redondance entre transporteurs pour différents groupes de substrats, d'autre part de l'expression de ces transporteurs à des degrés divers dans de nombreux organes, les associations entre génotypes et phénotypes cliniques ne seront pas simples à établir. La valeur prédictive et l'utilité des « microchips » destinés au génotypage des patients pour ces systèmes de transport, tels que commence à les proposer l'industrie, nécessiteront donc de vastes études cliniques de validation avant de les reconnaître comme devant faire partie du standard de soins.

A côté des aspects purement génétiques, il vaut encore la peine de signaler que le niveau d'expression et de fonctionnement des transporteurs de médicaments fait l'objet de régulations physiologiques. On a ainsi montré que certains signaux intracellulaires (activation de protéines-kinases par des médiateurs de l'inflammation) pouvaient profondément inhiber les OAT dans l'épithélium tubulaire. A l'opposé, le transport des anions semble stimulé par le facteur de croissance épithelial (EGF), dont on connaît le rôle dans la régénérescence tubulaire, et par les glucocorticoïdes et l'insuline. Des substances se liant à des récepteurs nucléaires associés à un promoteur de gène (dexaméthasone, rifampicine, antirétroviraux, millepertuis) sont capables d'induire l'expression de MDR1. Chez le rat, l'expression des principaux OATP et OCT rénaux est profondément influencée par le sexe (plus importante chez le mâle), sans qu'on sache encore s'il en va de même pour l'homme. L'influence des maladies rénales sur le fonctionnement des transporteurs tubulaires reste enfin à évaluer.

## Potentiel d'interactions et corrélations cliniques

L'identification des transporteurs impliqués dans la sécrétion tubulaire des substances anioniques ou cationiques et l'étude de leur fonctionnement jettent une lumière nouvelle sur certaines interactions médicamenteuses touchant les médicaments à élimination rénale. On parvient dorénavant à exprimer ces transporteurs dans des systèmes cellulaires *in vitro*, et à étudier précisément les phénomènes de compétition et d'inhibition dont ils peuvent être le siège. De cette manière, il devient envisageable de reproduire au laboratoire le mécanisme de ces interactions, voire de les prédire pour de nouvelles substances avant de se lancer dans leur développement clinique, comme cela se

fait depuis plus de 15 ans avec les enzymes microsomaux. S'il reste certainement de larges zones d'incertitude à éclaircir, il est néanmoins possible d'illustrer à travers quelques exemples classiques l'intérêt que méritent les mécanismes de transport rénal des anions et des cations organiques pour le prescripteur.

### Anions organiques substrats des OAT et OATP

L'utilisation dans les années 1950 du *probénécide* (Benemid®, retiré du marché en Suisse) pour inhiber l'élimination rénale de la pénicilline, et prolonger ainsi la persistance de concentrations sanguines efficaces d'antibiotique, représente un cas exemplaire d'exploitation bénéfique d'une interaction touchant les transports d'anions. Le probénécide, bien que peu éliminé lui-même par voie rénale, est un inhibiteur puissant et multispécifique de nombreux transporteurs des familles OAT, OATP et même MRP, action qui semble liée à sa capacité de bloquer la réabsorption d'urate dans le tubule proximal. De leur côté, de nombreux antibiotiques du groupe des pénicillines et des céphalosporines subissent une sécrétion tubulaire qui porte leur clairance rénale à des valeurs supérieures à la filtration glomérulaire (200-300 ml/min). Le probénécide est également capable d'inhiber la clairance rénale des fluoroquinolones, du salicylate et des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), de l'aciclovir (Zovirax®, Valtrex®) et de la zidovudine (Retrovir®). En diminuant la sécrétion tubulaire du furosémide ou du bumétanide, il limite l'accès de ces diurétiques à leur site d'action (la membrane apicale de l'anse de Henle) et ainsi leur action pharmacologique. On l'a utilisé pour protéger le rein envers l'action néphrotoxique de médicaments anioniques à forte captation tubulaire tels que le cisplatin, la céphaloridine (retirée du marché) ou plus récemment le cidofovir (Vistide®). Enfin, il est employé illégalement dans le dopage comme agent masquant la détection des métabolites de stéroïdes anabolisants dans l'urine, dont il inhibe la sécrétion.

Un autre médicament important à citer pour ses interactions au niveau du transport rénal des anions est le *méthotrexate*. Autrefois limité à une utilisation oncologique, cet antimétabolite est à présent largement prescrit comme immunosuppresseur dans la polyarthrite rhumatoïde, le psoriasis sévère et d'autres affections auto-immunes, à des posologies comprises entre 7,5 et 25 mg par semaine. Or, ce médicament a une marge thérapeutique étroite et subit une sécrétion tubulaire active via plusieurs transporteurs des groupes OAT, OATP et MRP,<sup>11</sup> qui lui confère une clairance rénale de l'ordre de 150 ml/min ; sa fraction libre plasmatique étant de 50%, on peut en déduire que sa clairance de filtration avoisine 50 ml/min, et que les 100 ml/min

restants résultent des transports tubulaires. Son élimination rénale peut de ce fait être inhibée de manière importante par d'autres médicaments substrats de ces transporteurs, souvent administrés à des doses très supérieures leur conférant un «avantage stoechiométrique» dans la compétition pour le transport d'anions. Ainsi, on a décrit des interactions avec les pénicillines, les AINS (y compris COX2 sélectifs), l'oméprazole (Antra®) et le probénécide. Les AINS sont également capables de déplacer le méthotrexate de ses sites de liaison à l'albumine plasmatique, augmentant les concentrations libres pharmacologiquement actives sans qu'une augmentation proportionnelle de l'élimination ne puisse compenser ce changement; à cet effet, s'ajoute encore la diminution de filtration glomérulaire que peuvent occasionner les AINS du fait de leur action sur la synthèse de prostaglandines. L'introduction de ces médicaments chez un patient recevant du méthotrexate au long cours impose une adaptation de la posologie et des contrôles soigneux de la formule sanguine. La toxicité du méthotrexate se développe sur plusieurs semaines, de manière initialement sournoise, pouvant aboutir à une agranulocytose et une mucite catastrophiques, en particulier si le diagnostic n'est pas posé à temps; l'interruption du traitement et l'introduction d'acide folique (Leucovorin®) comme antidote sont indispensables face à une toxicité avérée.

Quelques autres interactions touchant au transport rénal des anions méritent d'être brièvement évoquées. La clairance rénale de la pravastatine (Selipran®), un hypolipémiant éliminé pour moitié par voie rénale, est significativement diminuée par le gemfibrozil (Gevilon®) et la ciclosporine suite à une inhibition de transporteurs des groupes OATP et MRP. Au terme d'une élégante expérimentation chez des volontaires sains, basée sur les indications de tests préalables *in vitro*, le fabricant de l'oseltamivir (Tamiflu®) a montré une inhibition de moitié de la clairance rénale du dérivé antiviral actif de ce promédicament par le probénécide, alors que la co-administration d'amoxicilline n'entraînait pas d'interaction significative.<sup>12</sup> La mesure de la clairance du para-aminohippurate (PAH), utilisée pour évaluer le débit de perfusion sanguine rénale, peut être significativement biaisée par de nombreux médicaments anioniques. Enfin, la captation rénale des radio-traceurs utilisés en médecine nucléaire (iodohippurate, Tc<sup>99m</sup>-MAG3) peut être diminuée par des inhibiteurs des OAT, compromettant ainsi la qualité de l'imagerie rénale.

### Substrats du transport par MDR1

Parmi les nombreux substrats de la P-glycoprotéine, il n'y en a qu'une petite minorité pour lesquels l'excrétion rénale représente la principale voie d'élimination de l'organisme. Le cas le

## Bibliographie

- plus notable est celui de la *digoxine*, un médicament à marge thérapeutique étroite régulièrement responsable d'intoxications. On savait de très longue date que la quinidine (Kinidin®), l'amiodarone (Cordarone®) et certains anticalciques diminuaient l'excrétion de la digoxine et augmentaient de ce fait ses concentrations sanguines et sa toxicité. L'attribution de cette interaction à une inhibition de la P-glycoprotéine rénale a permis de postuler l'existence d'autres interactions, telles qu'avec la clarithromycine (Klacid®), l'itraconazole (Sporanox®), la ciclosporine (Sandimmun®) ou le ritonavir (Norvir®), qui ont été cliniquement confirmées par la suite. La modulation du transport par la P-glycoprotéine n'affecte pas seulement la clairance rénale de la digoxine, mais aussi sa biodisponibilité orale, sa distribution tissulaire et sa sécrétion biliaire, processus où intervient également ce transporteur. A l'inverse des inhibiteurs, les médicaments capables d'induire l'expression de MDR1 diminuent les taux circulants de digoxine, moins semble-t-il par augmentation de sa clairance rénale que par diminution de son absorption intestinale.
- Le céliprolol (Selectol®), le talinolol (non commercialisé en Suisse) et la fexofénadine (Telfast®) représentent d'autres exemples de médicaments pour lesquels la P-glycoprotéine assure une part significative de l'excrétion rénale. Compte tenu de leur marge thérapeutique plus large, ces substances ont moins de risque d'être affectées à un degré cliniquement important par des interactions touchant ce transporteur. En dehors de son rôle dans l'excrétion rénale, la P-glycoprotéine limite l'absorption intestinale, modifie la distribution tissulaire et assure la sécrétion biliaire de nombreux autres médicaments peu éliminés par le rein. Nous n'aborderons pas ici les interactions médicamenteuses en rapport avec ces substances.
- ### Cations organiques
- Le nombre de médicaments cationiques substrats des transporteurs rénaux est moindre que celui des anioniques, et peu d'interactions notables surviennent en rapport avec ce transport. Citons à titre d'exemple la diminution de clairance du procaïnamide (Pronestyl®) et de son métabolite actif N-acétylé constatée lors d'administration concomitante de quinidine, de cimétidine (Tagamet®), d'ofloxacine (Tarivid®) ou de triméthoprime (composant du Bactrim®), produits connus pour interférer avec le fonctionnement des OCT. Cette interaction a causé un certain nombre de cas de toxicité du procaïnamide au temps où ce médicament était d'utilisation courante. De manière similaire, le triméthoprime a occasionné des cas de confusion sur augmentation des concentrations d'amantadine.
- Une autre interférence pharmacologique intéressante avec ces transporteurs est celle qui explique la survenue d'augmentations de la créatininémie, en dehors de toute néphrotoxicité, suite à l'administration de médicaments inhibiteurs des OCT tels que la cimétidine, l'amiodarone, le triméthoprime ou la pyriméthamine. La créatinine, relâchée régulièrement par le tissu musculaire et circulant dans le plasma sous forme cationique libre, sert à des mesures de clairance destinées à évaluer la filtration glomérulaire en clinique. Or cette substance subit une faible sécrétion par les OCT, correspondant à une clairance d'environ 20 ml/min qui vient s'ajouter à la filtration glomérulaire de l'ordre de 100 ml/min en conditions physiologiques. Il en résulte que la clairance de la créatinine surestime d'à peu près 20% la clairance de l'inuline, considérée comme le marqueur de référence de la filtration glomérulaire. Cette surestimation affecte également le calcul basé sur la seule valeur de créatininémie (formule de Cockcroft-Gault). L'inhibition de cette composante sécrétoire par l'administration d'une dose de cimétidine est capable d'annuler la différence, et a été recommandée en routine pour une évaluation non biaisée de la fonction rénale. Elle serait surtout intéressante en cas d'insuffisance rénale modérée, où la contribution relative de la sécrétion de créatinine est encore plus importante. Une telle interaction médicamenteuse est aussi susceptible d'affecter la clairance du N<sub>1</sub>-méthylnicotinamide (NMN), un substrat endogène des OCT proposé comme marqueur pour l'évaluation clinique du débit sanguin rénal.

## Conclusion

L'intervention des systèmes de sécrétion tubulaire d'anions et de cations organiques joue un rôle important dans l'excrétion rénale de certains médicaments. Plusieurs groupes de transporteurs ont été identifiés dans les cellules de l'épithélium tubulaire du néphron, et caractérisés au plan fonctionnel et génétique. Ils peuvent être le siège d'interactions médicamenteuses cliniquement significatives. Des tests *in vitro* sur ces transporteurs, exprimés dans des systèmes cellulaires simples, permettent d'explorer le potentiel d'interactions de nouvelles substances au niveau rénal.<sup>13</sup>

Une grille des substrats et des inhibiteurs de ces transporteurs de médicaments, telle que celle ébauchée dans le tableau 1, peut aider le clinicien à anticiper certaines interactions potentielles touchant à la sécrétion rénale, de manière analogue aux schémas développés pour les cytochromes P450. Ce tableau, élaboré à partir de quelques sources reprenant les données publiées dans ce domaine,<sup>1,2,3,9,14</sup> présente une série de médicaments substrats et inhibiteurs des transporteurs rénaux ; par souci de simplification, compte tenu de la fréquente redondance des substrats et des inhibiteurs pour les

## Adresse des auteurs :

Drs Thierry Buclin, Jérôme Biollaz et Jacques Diézi  
Division de pharmacologie et toxicologie cliniques  
Hôpital Beaumont 633 CHUV  
1011 Lausanne  
Thierry.Buclin@chuv.hospvd.ch

transporteurs d'une même famille, les systèmes ont été regroupés en grandes classes. Les limitations d'un tableau comme celui-ci doivent cependant être soulignées : seule une minorité de médicaments ont été testés à ce jour, par des groupes différents utilisant des techniques hétérogènes, aboutissant parfois à des résultats discordants ; l'accent est mis tantôt sur le caractère de substrat des médicaments, tantôt sur leur capacité à inhiber le transport de substrats de référence ; les concentrations utilisées *in vitro* ne reflètent pas forcément celles rencontrées *in vivo*.

Les connaissances, encore lacunaires dans ce domaine, progressent cependant rapidement et permettront vraisemblablement d'affiner ce type de raisonnement durant ces prochaines années. Il est possible que des polymorphismes affectant le transport rénal des médicaments à un degré cliniquement significatif soient décrits à l'avenir. La prise en compte de ces sources de variation pharmacocinétiques devrait permettre une meilleure adaptation posologique et une individualisation plus précise des traitements.

## Avancée thérapeutique

### Prise en charge de l'incontinence urinaire de la femme en médecine générale (4)

Achevons ici l'exposé des recommandations que vient de formuler l'Agence nationale française d'accréditation et d'évaluation en santé (Anaes) à l'attention des médecins généralistes, gériatres, gynécologues, masseurs-kinésithérapeutes et sages-femmes sur le thème de l'incontinence urinaire féminine ; incontinence urinaire de la femme de plus de quinze ans, non enceinte, à l'exclusion des incontinences urinaires dues à des affections neurologiques et de l'enurésie (*Médecine et Hygiène* des 10, 17 et 24 mars).

Au chapitre du traitement pharmacologique de l'incontinence urinaire par impéritosité, les experts réunis sous l'égide de l'Anaes estiment qu'un traitement par anticholinergique peut être proposé en première intention ou après échec d'un traitement comportemental et/ou d'une rééducation. Attention, ce traitement ne peut être prescrit qu'après élimination d'une infection urinaire et d'une rétention urinaire ainsi qu'en l'absence de contre-indications à l'utilisation des anticholinergiques et en l'absence d'un traitement par anticholinestérasiques déjà en cours. Il peut aussi être associé à la tenue d'un calendrier mictionnel et à des mesures éducatives (répartition des boissons dans la journée, adaptation des horaires de prise des médicaments diurétiques).

«L'oxybutynine ou la tolterodine ou

le chlorure de trospium sont recommandés, précisent les experts. Ils ont montré une efficacité modérée, mais significativement supérieure à un placebo pour faire disparaître ou soulager l'incontinence urinaire par impéritosité (diminution moyenne d'environ un épisode d'incontinence urinaire par période de 48 heures). Il est probable que la tolterodine et le chlorure de trospium soient mieux tolérés que l'oxybutynine. Même si les trois anticholinergiques ont une autorisation de mise sur le marché pour le traitement de l'incontinence par impéritosité, les seuls produits actuellement remboursés par l'assurance maladie sont l'oxybutynine et le chlorure de trospium. L'efficacité maximale de l'oxybutynine, de la tolterodine et du chlorure de trospium étant atteinte après cinq à huit semaines de traitement, il est recommandé de ne pas interrompre le traitement plus tôt si la tolérance est acceptable. En revanche, en cas de mauvaise tolérance, un changement d'anticholinergique est recommandé.»

Ces experts ajoutent qu'il n'existe pas de données dans la littérature pour proposer une durée maximale de traitement tant que la tolérance est acceptable. Compte tenu du risque de rétention vésicale sous oxybutynine, tolterodine et chlorure de trospium, ils recommandent de surveiller l'apparition d'un globe vésical, surtout chez les

patientes âgées fragilisées.

Quelle conduite adopter en l'absence d'efficacité d'un traitement anticholinergique après un ou deux mois ? Dans ce cas de figure, deux possibilités sont à envisager :

- le traitement anticholinergique a été prescrit après réalisation d'un bilan urodynamique ; il est alors proposé d'essayer un nouvel anticholinergique. En cas d'échec du deuxième anticholinergique, un avis spécialisé est recommandé ;
- le traitement anticholinergique a été prescrit sans réalisation préalable d'un bilan urodynamique («traitement d'épreuve») ; il est alors recommandé de réaliser un bilan urodynamique et de prendre un avis spécialisé pour décider de la suite du traitement.

Dans le cas particulier de la personne âgée fragilisée, les experts proposent en outre :

- de faire préalablement au traitement une évaluation des fonctions cognitives et de les surveiller au cours du traitement anticholinergique ;
- de réaliser une échographie vésicale par voie sus-pubienne pour éliminer un résidu postmictionnel avant de prescrire un anticholinergique ;
- de diminuer la posologie initiale de l'oxybutynine, de la tolterodine et du chlorure de trospium de moitié par rapport aux posologies indiquées, et pour l'oxybutynine d'espacer les prises (deux prises au lieu de trois, une le matin, une le soir) ;
- de surveiller particulièrement l'apparition d'un globe vésical.

Qu'en est-il, d'autre part, du traitement de l'incontinence urinaire mixte ?

Les experts proposent en première intention :

- une rééducation périnéo-sphinctérienne isolée ou associée à une électrostimulation fonctionnelle, à un *biofeedback* ou à des traitements comportementaux, en fonction des symptômes les plus gênants pour la malade, et/ou
- un traitement anticholinergique.

En l'absence de disparition ou de soulagement de l'incontinence urinaire après une rééducation bien conduite (10 à 20 séances) et/ou d'un traitement anticholinergique pendant cinq à huit semaines, il est recommandé de réaliser un bilan urodynamique et de prendre un avis spécialisé.

Quid, enfin, du traitement de l'incontinence par regorgement ?

Les experts recommandent de prendre un avis urologique pour établir la stratégie des examens complémentaires nécessaires au diagnostic du mécanisme du regorgement et pour décider du type de traitement.

Plus généralement, pour ce qui est de l'information sur les possibilités thérapeutiques à donner, ces experts jugent nécessaire d'informer la patiente des différentes possibilités thérapeutiques afin d'aboutir à une décision partagée. «Le but de cette information, concluent-ils est de faire comprendre à la patiente que le choix du traitement dépend du type d'incontinence, de la gêne qu'elle ressent et de ses souhaits, en fonction des contraintes thérapeutiques.»

(Fin)

J. Y. Nau