

didanosine doit être prise à jeun pour être parfaitement assimilée. Et les médicaments qui inhibent durablement la production d'acides dans l'estomac rendent impossible une assimilation suffisante d'atazanavir. C'est la raison pour laquelle il existe une prescription stricte pour la prise de médicaments anti-VIH avec ou sans nourriture.

La résorption de médicaments dans le conduit intestinal dépend grandement de certaines protéines de transport, les p-glycoprotéines (p-GP). Ces glycoprotéines, présentes sur la membrane de cellules épithéliales de la muqueuse de l'intestin grêle fonctionnent comme des pompes moléculaires qui extraient des substances spécifiques de la cellule et les font passer dans l'intestin. Elles empêchent ainsi ces composantes de passer dans la circulation sanguine. On suppose que les glycoprotéines ont pour tâche de protéger ainsi les cellules contre les substances nocives et toxiques. Comme le médicament est un «corps étranger», les p-glycoprotéines inhibent la résorption de ses principes actifs en les faisant repasser de l'intérieur de la cellule dans l'intestin, influençant de la sorte leur concentration intracellulaire. Il est ainsi apparu que certains inhibiteurs de la protéase du VIH (PI) sont soumis d'une façon ou d'un autre à l'action des p-glycoprotéines (le nelfinavir, l'indinavir et le saquinavir p.ex.).

L'activité des p-glycoprotéines peut être renforcée ou inhibée par des médicaments. Ceux qui renforcent l'activité des p-glycoprotéines (la rifampicine p. ex.) réduisent la concentration médicamenteuse dans le plasma; ceux qui inhibent leur activité (un certain nombre de médicaments anti-VIH comme le nelfinavir, le saquinavir et le ritonavir) renforcent la concentration et l'impact des médicaments (un effet qui pourrait avoir une utilité thérapeutique à l'avenir).

Lorsque les médicaments ont été bien résorbés par les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale, ils entrent dans la circulation systémique où ils peuvent être transportés dans le plasma sous forme libre ou bien liés à des protéines du sang. Le principe actif lié aux protéines du sang n'est plus (bio)disponible pour l'organisme et ne peut plus pénétrer le tissu.

Le système CYP450

Avant que le sang ne soit cependant distribué du conduit gastro-intestinal à tout l'organisme par la circulation systémique, il doit encore passer le foie, où se poursuit principalement la dégradation des médicaments. Ceux-ci sont métabolisés par l'organisme, au moyen d'enzymes spéciales (des protéines qui favorisent certaines réactions chimiques), en produits dérivés pouvant être plus facilement éliminés de l'organisme par l'urine, la bile ou les selles. Le système cytochrome-P450 (CYP) du foie et de l'intestin joue un rôle déterminant dans la métabolisation des médicaments: on dénombre à l'heure actuelle quelque 30 différentes CYP-isoenzymes (variantes spécifiques de cette enzyme), classées dans différentes familles au moyen de chiffres et de lettres – comme par exemple la CYP1A2, la CYP2D6 ou la CYP3A4. Certaines substances médicamenteuses sont métabolisées par une seule isoenzyme; d'autres, par plusieurs. L'isoenzyme la plus fréquente et la plus importante, la CYP3A4, est la principale responsable de la métabolisation de la moitié environ de tous les médicaments commercialisés, y compris les inhibiteurs de la protéase (PI) et les inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (NNRTI).

L'action de l'enzyme CYP450 métabolisatrice des médicaments détermine la vitesse à laquelle ils peuvent être éliminés de l'organisme. Selon le cas, il est possible que plusieurs médicaments se concurrencent pour l'accès aux mêmes enzymes et provoquent des interactions. Ce phénomène se produit lorsque deux substances médicamenteuses concomitantes sont métabolisées par la même enzyme, ou lorsqu'un médicament modifie l'activité d'une enzyme métabolisatrice. Si une telle modification accroît l'activité enzymatique, on parle d'induction enzymatique. Il en résulte un taux accru de métabolisation du médicament concomitant et une baisse de sa concentration dans le plasma. Le contraire de l'induction est l'inhibition, qui entraîne une réduction de l'activité enzymatique faisant que les médicaments ayant besoin de l'enzyme pour leur métabolisation sont dégradés plus lentement, de sorte

pour les PI, et adapter le dosage le cas échéant.

Inhibiteurs de la protéase (PI)

Les inhibiteurs de la protéase constituent la classe de médicaments anti-VIH aux effets pharmacocinétiques les plus complexes. Tous les PI sont métabolisés par l'enzyme CYP3A4 dans l'intestin et dans le foie principalement et possèdent un effet inhibiteur sur l'action de l'enzyme, c'est-à-dire que les PI sont des inhibiteurs enzymatiques généralement. Cet effet peut faire augmenter de façon notable la concentration dans le plasma d'autres médicaments utilisant aussi la même enzyme CYP3A4 pour leur métabolisme et provoquer de la sorte des effets secondaires significatifs. Or, tous les PI ne sont pas identiques: certains ont un effet plus fort sur l'enzyme, d'autres moins. L'amprénavir et le saquinavir par exemple ont un impact inhibiteur relativement faible sur l'activité du CYP3A4 et produisent rarement des interactions avec d'autres médicaments. Parmi les PI, c'est le ritonavir qui exerce la plus grande influence sur la concentration d'autres médicaments. Il est souvent administré à dessein en raison de l'effet inhibiteur qu'il produit sur l'enzyme CYP3A4, pour renforcer l'impact de PI administrés en même temps; il ralentit en effet leur métabolisme et en augmente la concentration dans le sang. Ce phénomène est appelé «boosting» au ritonavir (comme c'est le cas pour Kaletra dans un dosage conjoint de lopinavir et de ritonavir). C'est aussi pourquoi les inhibiteurs de la protéase, plus efficaces que par le passé, peuvent être pris uniquement 1 à 2 fois par jour et en moins grande quantité.

A l'inverse, il est aussi vrai que les médicaments qui influent sur le système CYP450, peuvent avoir un impact sur la concentration des PI dans le plasma. L'emploi de médicaments qui ont un effet inducteur sur le CYP450 tout spécialement est très délicat, car ils abaissent la concentration des PI dans le plasma en dessous du minimum indispensable. Il en résulte une inhibition de la suppression virale et l'apparition de souches virales résistantes. A titre d'exemple: la rifampicine et les préparations à base de millepertuis.

Les inhibiteurs de la fusion (FI)

L'enfuvirtide, seul inhibiteur de la fusion disponible à l'heure actuelle, parvient directement dans la circulation sanguine par injection sous-cutanée et n'est pas métabolisé par le système hépatique CYP450. L'enfuvirtide modifie le métabolisme des médicaments qui ne sont pas métabolisés par le CYP3A4 et d'autres isoenzymes. Des résultats d'études in vitro et in vivo laisse supposer que des interactions significatives entre l'enfuvirtide et d'autres médicaments administrés en même temps et métabolisés par le système CYP450 sont improbables. Par ailleurs, aucune autre interaction avec d'autres médicaments anti-VIH rendant nécessaire une modification de la dose de l'enfuvirtide ou d'autres médicaments anti-VIH n'a été constatée.

Conclusion

Il est impossible de connaître la totalité des interactions entre médicaments anti-VIH. Toutefois, la compréhension des principaux mécanismes présidant à la métabolisation des médicaments dans l'organisme et à leur élimination peut mieux faire comprendre ces interactions. Règle générale: les médicaments qui inhibent l'activité des enzymes CYP450 dans le foie ont tendance à accroître la concentration d'autres médicaments dans le plasma, phénomène qui renforce les effets secondaires possibles. Les médicaments qui renforcent l'action des enzymes CYP450 ont l'effet contraire: ils réduisent leur concentration dans le plasma au détriment possible du traitement. Or, il existe des exceptions à cette règle et des cas particuliers que seul un professionnel qualifié est à même d'évaluer. *hw*