

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>



UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES
UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2017

**LES INTERACTIONS ENTRE LES ALIMENTS ET LES MÉDICAMENTS DANS LA
PRATIQUE OFFICINALE.**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

M. Patrick PERUCCA

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE
GRENOBLE

Le : 05/10/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE :

Président du jury :

M. le professeur en pharmacologie RIBUOT Christophe, Docteur en Pharmacie

Directrice de thèse :

Mme FOUILHÉ SAM-LAÏ Nathalie, Docteur en Pharmacie au CRPV/CEIP – CHU Grenoble-Alpes

Membres :

Mme HININGER Isabelle, MCU en Biochimie et Nutrition

Mme BELLET Béatrice, MAST, Docteur en Pharmacie

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

ENSEIGNANTS A L'UFR DE PHARMACIE

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
MCU	ALDEBERT	Delphine	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PU-PH	ALLENET	Benoit	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
PU	BAKRI	Aziz	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
MCU	BATANDIER	Cécile	D1	LBFA - INSERM U1055
MCU-PH	BEDOUCHE	Pierrick	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	BELAIDI-CORSAT	Elise	D5	HP2 - INSERM U1042
MAST	BELLET	Béatrice	D5	-
ATER	BOUCHERLE	Benjamin	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	BOUMENDJEL	Ahcène	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	BOURDIER	Guillaume	D5	
MCU	BOURGOIN	Sandrine	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
MCU	BRETON	Jean	D1	L.C.I.B. - UMR E3 CEA UJF
MCU	BRIANCON-MARJOLLET	Anne	D5	HP2 - INSERM U1042
MCU	BUDAYOVA SPANO	Monika	D4	IBS - UMR 5075 CEA CNRS UJF
PU	BURMEISTER	Wim	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF EMBL CNRS
MCU-PH	BUSSER	Benoit	D1	IAB - CRI INSERM UJF U823
Professeur Emérite	CALOP	Jean	D5	-
MCU	CAVAILLES	Pierre	D1	LAPM – UMR 5163 CNRS UJF
AHU	CHANOINE	Sébastien	D5	THEMAS TIMC-IMAG UMR CNRS 5525
MCU	CHOISNARD	Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
AHU	CHOVELON	Benoit	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU-PH	CORNET	Murielle	D4	THEREX – TIMC IMAG UMR 5525 CNRS UJF
PU-PH	DANEL	Vincent	D5	SMUR SAMU
PU	DECOUT	Jean-Luc	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	DELETRAZ- DELPORTE	Martine	D5	Equipe SIS -EAM 4128 UCB
MCU	DEMEILLIERS	Christine	D1	LBFA - INSERM U1055

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
PU	DROUET	Christian	D4	AGIM - CNRS 3405
PU	DROUET	Emmanuel	D4	UVHCI - UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	DURMORT - MEUNIER	Claire	D1	I.B.S – UMR 5075 CEA UJF CNRS
PU-PH	FAURE	Patrice	D1	HP2- INSERM U1042
PRCE	FITE	Andrée	D6	-
AHU	GARNAUD	Cécile	D4	LAPM - UMR CNRS 5163
PRAG	GAUCHARD	Pierre-Alexis	D3	-
MCU-PH	GERMI	Raphaëlle	D4	UVHCI, UMI 3265 UJF-EMBL- CNRS
MCU	GEZE	Annabelle	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GILLY	Catherine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	Diane	D5	HP2- INSERM U1042
PRCE	GOUBIER MATHYS	Laurence	D6	-
Professeure Émérite	GRILLOT	Renée	D4	-
MCU	GROSSET	Catherine	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	GUIEU	Valérie	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	HININGER-FAVIER	Isabelle	D1	LBFA - Inserm U1055
MCU	JOYEUX-FAURE	Marie	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KHALEF	Nawel	D5	TIMC-IMAG CNRS UMR 5525
ATER	KOTZKI	Sylvain	D5	HP2- INSERM U1042
MCU	KRIVOBOK	Serge	D3	LCBM, IRTSV CEA
PU	LENORMAND	Jean Luc	D1	THEREX, TIMC-IMAG
DCE	LUNVEN	Laurent		
DCE	MARILLIER	Mathieu		
PU	MARTIN	Donald	D1	TIMC-IMAG, UMR 5525 UJF CNRS
MCU	MELO DE LIMA	Christelle	D4	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
PU	MOINARD	Christophe		LBFA - Inserm U1055
DCE	MONTEMAGNO	Christopher		
PU-PH	MOSSUZ	Pascal	D4	THEREX - TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU	MOUHAMADOU	Bello	D3	L.E.C.A – UMR CNRS 5553
DCE	MOULIN	Sophie		
DCE	NGUYEN	Kim-Anh		
MCU	NICOLLE	Edwige	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	OUKACINE	Farid	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	PERES	Basile	D3	DPM- UJF/CNRS UMR 5063

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
D4 : Département « Bases immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

STATUT	NOM	PRENOM	DEPARTEMENT*	LABORATOIRE
DCE	PERONNE	Lauralie		
DCE	PETIT	Pascal		
MCU	PEUCHMAUR	Marine	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	PEYRIN	Éric	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
MCU	RACHIDI	Walid	D1	L.C.I.B - UMR E3 CEA/UJF
MCU	RAVELET	Corinne	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
PU	RIBUOT	Christophe	D5	HP2- INSERM U1042
PAST	RIEU	Isabelle	D5	-
Professeure Émérite	ROUSSEL	Anne -Marie	D1	-
PU-PH	SEVE	Michel	D1	CR INSERM / UJF U823 Institut Albert Bonniot
MCU	SOUARD	Florence	D3	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
ATER	TAHMASEBI	Faezeh		TIMC-IMAG
MCU	TARBOURIECH	Nicolas	D4	UVHCI, UMR 3265 UJF-EMBL- CNRS
DCE	TODOROV	Zlatomir		
DCE	TRABOULSI	Wael		-
PAST	TROUILLER	Patrice	D5	-
DCE	VACHEZ	Yvan		
MCU	VANHAVERBEKE	Cécile	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS
DCE	VERNET	Céline		
DCE	VRAGNIAU	Charles		
PU	WOUESSIDJEW	Denis	D2	DPM –UMR 5063 UJF CNRS

ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
 CHU : Centre Hospitalier Universitaire
 CIB : Centre d'Innovation en Biologie
 CRI : Centre de Recherche INSERM
 CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
 DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
 DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire et de Cognition et Ontogénèse »
 HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
 IAB : Institut Albert Bonniot,
 IBS : Institut de Biologie Structurale
 JR : Jean Roget
 LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogénèse des Microorganismes
 LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
 LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
 LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
 LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
 LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques

MCU : Maître de Conférences des Universités
 MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
 PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
 PRAG : Professeur Agrégé
 PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement
 PU : Professeur des Universités
 PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
 TIMC-IMAG : Laboratoire Technique de l'Imagerie, de la Modélisation
 UMR : Unité Mixte de Recherche
 UVHCI : Unit of Virus Host Cell Interactions

D1 : Département « Mécanismes Biologiques des Maladies et des Traitements (DMBMT) »
 D2 : Département « Bases Physicochimiques du Médicament »
 D3 : Département « Origine, Obtention et Optimisation des Principes Actifs des Médicaments »
 D4 : Département « Bases Immunologiques, Hématologiques et Infectieuses des Maladies et Médicaments associés »
 D5 : Département « Médicaments et Produits de Santé »
 D6 : Département « Anglais »

Document mis à jour le 04/09/2017

REMERCIEMENTS

A M le professeur Christophe Ribuot, pour m’ avoir fait l’honneur d’accepter de présider ce jury de thèse.

A Mme Nathalie Fouilhé Sam-Lai, pour m’ avoir guidé tout au long de cet exercice. Je vous remercie pour votre bienveillance, votre disponibilité et votre aide.

A Mme Isabelle Hininger, d’ avoir eu la gentillesse et pris du temps pour être membre de ce jury de thèse.

A Mme Béatrice Bellet, d’ avoir accepté mon invitation à être membre de ce jury de thèse et pris du temps afin d’évaluer ce travail.

A mes parents, pour avoir été présents à mes côtés pendant toutes ces années.

A toi, qui a vécu et supporté cette thèse à mes côtés. Merci pour ton soutien.

A la famille formée en P1.

Aux anciens amis et aux nouveaux.

TABLE DES MATIÈRES

REMERCIEMENTS	1
TABLE DES MATIÈRES	2
LISTE DES TABLEAUX	7
LISTE DES FIGURES	9
LISTE DES ABREVIATIONS	10
INTRODUCTION	11
1. Rappels de pharmacocinétique et de pharmacodynamique.....	13
1.1. Rappels de pharmacocinétique	13
1.1.1 L'absorption	13
a) La mise à disposition du principe actif	14
b) La résorption du principe actif	14
c) Notions d'effets de premier passage intestinal et hépatique	17
d) Paramètres pharmacocinétiques liés à l'absorption	17
1.1.2 La distribution	18
a) Le transport plasmatique	18
b) Paramètres pharmacocinétiques liés à la distribution	19
1.1.3 La métabolisation	20
a) Les réactions de phase I	21
b) Les réactions de phase II	23
c) Paramètres pharmacocinétiques liés à la métabolisation	24

1.1.4	L'excrétion	24
a)	Paramètres pharmacocinétiques liés à l'élimination.....	26
1.2.	Rappels de pharmacodynamique.....	27
2.	Interactions aliments – médicaments	30
2.1.	Choix d'une présentation.....	30
2.2.	Interactions avec le repas en général	33
2.2.1	Impact de la modification du temps de vidange gastrique.....	33
a)	Effet délétère : augmentation du délai d'action du médicament.....	34
a.1)	Cas de l'interaction repas – AINS.....	35
a.2)	Cas de l'interaction repas – paracétamol.....	37
b)	Effet délétère : augmentation de la dégradation gastrique de certains médicaments	38
b.1)	Cas de l'interaction repas – érythromycine.....	39
b.2)	Cas de l'interaction repas – chlorambucil.....	39
c)	Effet bénéfique de l'augmentation du temps de vidange gastrique	40
c.1)	Cas de l'interaction repas – esters de céphalosporines	40
c.2)	Cas de l'interaction repas – spironolactone.....	43
2.2.2	Impact de la modification des débits sanguins splanchniques et hépatiques	43
a)	Cas de l'interaction repas – propranolol/métoprolol.....	44
b)	Cas de l'interaction repas – spironolactone	45
2.2.3	Impact de la libération des sels biliaires	45
a)	Cas de l'interaction repas – griséofulvine.....	47

b)	Cas de l'interaction repas – spironolactone	48
c)	Cas de l'interaction repas – lapatinib	48
d)	Cas de l'interaction repas – bicalutamide	49
2.2.4	Impact de la modification du pH gastrique	50
a)	Modification de la solubilité et de la perméabilité des médicaments	51
2.3.	Interactions avec des aliments en particulier	52
2.3.1	Les aliments riches en vitamine K	52
a)	Cas de l'interaction aliments riches en vitamine K – AVK	53
2.3.2	Les aliments riches en calcium	56
a)	Cas de l'interaction aliments riches en calcium – tétracyclines	56
b)	Cas de l'interaction aliments riches en calcium – quinolones	58
c)	Cas de l'interaction aliments riches en calcium – bisphosphonates	60
d)	Cas de l'interaction aliments riches en calcium – aténolol / sotalol	63
e)	Cas de l'interaction aliments riches en calcium – estramustine	64
2.3.3	Les aliments riches en tyramine	65
a)	Cas de l'interaction aliments riches en tyramine – IMAO	67
b)	Cas de l'interaction aliments riches en tyramine – procarbazine	71
2.3.4	Les aliments riches en acides aminés	71
a)	Cas de l'interaction aliments riches en acides aminés – lévodopa	72
b)	Cas de l'interaction aliments riches en acides aminés – melphalan	75
2.3.5	Les aliments riches en fibres	75
a)	Cas de l'interaction aliments riches en fibres – lévothyroxine	76
b)	Cas de l'interaction aliments riches en fibres – lévodopa	77

2.3.6	Les aliments acidifiants et alcalinisants	79
3.	Interactions boissons – médicaments	80
3.1.	Interactions avec l'eau	80
3.2.	Interactions avec le thé	81
3.2.1	Interactions liées aux tanins	82
a)	Cas de l'interaction thé – fer	82
b)	Autres interactions thé – médicaments envisageables impliquant les tanins.....	83
3.2.2	Interactions liées à la caféine	84
3.2.3	Interactions liées aux catéchines	84
a)	Cas de l'interaction thé – médicaments hépatotoxiques	85
b)	Cas de l'interaction thé – antiagrégants plaquettaires.....	86
3.3.	Interactions avec le café	87
3.3.1	Interactions liées à la caféine	87
a)	Interactions pharmacocinétiques liées au CYP1A2.....	88
b)	Autres interactions pharmacocinétiques impliquant la caféine	91
c)	Interactions pharmacodynamiques.....	92
3.3.2	Autres interactions café – médicaments.....	94
3.4	Interactions avec le lait.....	96
3.4.1	Interactions liées à sa teneur en calcium.....	96
3.4.2	Interactions liées à la xanthine oxydase	96
3.4.3	Interactions liées à sa teneur en lipides	98
3.5	Interactions avec les jus de fruits.....	98

3.5.1	Le cytochrome 3A4.....	99
a)	Gestion de l'interaction jus de pamplemousse – CYP3A4.....	101
3.5.2	La glycoprotéine P (P-gp).....	102
3.5.3	Les protéines de transport d'anions organiques (OATP).....	102
a)	Gestion de l'interaction jus de fruit – OATP.....	103
	DISCUSSION.....	105
	CONCLUSION.....	110
	BIBLIOGRAPHIE.....	113
	ANNEXES.....	133
	Annexe I : Interactions médicamenteuses, cytochromes p450 et p-glycoprotéine (Pgp)(16).....	133
	Annexe II : Pyramide alimentaire de la diète méditerranéenne(197,198).....	135
	Annexe III : Arbre décisionnel proposé par D.G. Bailey afin de prédire et gérer les interactions entre le jus de pamplemousse et les médicaments dues à une inhibition du métabolisme du médicament concerné(192).....	136
	Annexe IV : Tableaux récapitulatifs.....	137
	SERMENT.....	161
	RÉSUMÉ :.....	162
	MOTS CLÉS : Interactions médicament–aliment, Interactions médicament–boissons, Optimisation thérapeutique.	162

LISTE DES TABLEAUX

Tableau n°1 : Les 4 classes de la « Biopharmaceutics Classification System ».

Tableau n°2 : Principaux facteurs influençant l'étape d'absorption des médicaments.

Tableau n°3 : Principaux facteurs influençant l'étape de distribution des médicaments.

Tableau n°4 : Principaux facteurs influençant l'élimination des médicaments.

Tableau n°5 : Facteurs liés aux repas susceptibles de modifier la vidange gastrique (VG).

Tableau n°6 : T_{max} moyen en cas de prise à jeun du médicament ou avec un repas.

Tableau n°7 : Taux d'augmentation de la biodisponibilité du cefpodoxime proxétel suivant le moment de prise par rapport à un repas.

Tableau n°8 : Répartition de quelques médicaments en fonction de leur acidité ou de leur basicité.

Tableau n°9 : Profil de distribution de l'acide acétylsalicylique pour quelques valeurs de pH.

Tableau n°10 : les 3 formes de vitamine K.

Tableau n°11 : Aliments riches en vitamine K.

Tableau n°12 : Etudes relatives à l'interaction AVK – vitamine K.

Tableau n°13 : Aliments riches en calcium.

Tableau n°14 : Impact du moment de prise des bisphosphonates par rapport au repas sur leur biodisponibilité.

Tableau n°15 : Conditions de prise de l'aténolol et du sotalol dans les études de Melander *et al.* et Kahela *et al.*

Tableau n°16 : Aliments et boissons riches en tyramine.

Tableau n°17 : Seuils de tyramine à ne pas franchir en fonction du traitement du patient.

Tableau n°18 : Les 5 groupes d'aliments les plus riches en tyramine face aux seuils toxicologiques de tyramine fixés par l'EFSA.

Tableau n°19 : Aliments riches en protéines.

Tableau n°20 : Aliments riches en fibres.

Tableau n°21 : Groupes d'aliments majoritairement acidifiants et alcalinisants.

Tableau n°22 : Teneur en calcium des eaux.

Tableau n°23 : Principaux composés retrouvés dans une feuille de théier.

Tableau n°24 : Boissons et aliments riches en caféine.

Tableau n°25 : Médicaments substrats du CYP1A2.

Tableau n°26 : Principaux résultats de l'étude de Healy *et al.*

Tableau n°27 : Principaux effets de la caféine sur l'organisme.

Tableau n°28 : Eléments jugés pertinents rentrant dans la composition de 100g de lait entier UHT.

Tableau n°29 : Différentes préconisations de moment de prises de la mercaptopurine.

Tableau n°30 : Médicaments substrats des OATP.

Tableau n°31 : Classification des drug-nutrient interactions selon Boullata et Hudson.

LISTE DES FIGURES

Figure n°1 : Schéma illustrant les différents sites digestifs de résorption d'un médicament.

Figure n°2 : Schéma de l'étape de métabolisation d'un médicament.

Figure n°3 : Représentation des différentes enzymes impliquées dans les réactions de phase I.

Figure n°4 : Représentations des proportions relatives des différents CYP450 au niveau hépatique (gauche) et des médicaments qu'ils métabolisent (droite).

Figure n°5 : Représentation des différentes enzymes impliquées dans les réactions de phase II.

Figure n°6 : Illustration des 3 principaux processus impliqués dans l'excrétion rénale. Adaptée d'une représentation d'un néphron montrant les 3 principaux processus par lesquels le rein ajuste la composition du plasma.

Figure n°7 : Cycle entéro-hépatique.

Figure n°8 : Schéma mécanisme d'action d'un médicament.

Figure n°9 : Dégradation de l'érythromycine en milieu acide.

Figure n°10 : Insertion d'un soluté dans une micelle en fonction de son hydrophobie.

Figure n°11 : Schémas des liaisons bidentate et tridentate d'un bisphosphonate au calcium.

Figure n°12 : Illustration de la formation de la tyramine à partir de la tyrosine.

Figure n°13 : Schéma du métabolisme de la tyramine alimentaire.

Figure n°14 : Illustration de l'effet des IMAO sur le métabolisme de la tyramine.

Figure n°15 : Voies métaboliques de la caféine.

Figure n°16 : Illustration des drug-nutrient interactions selon Boullata et Hudson.

LISTE DES ABREVIATIONS

α : Activité intrinsèque.	EFSA : European food safety authority.
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens.	EGC : Epigallocatechine.
ANSES : Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail.	EGCG : Gallate d'epigallocatechine.
AUC : Area under curve.	HAS : Haute autorité de santé.
AVK : Anti-vitamines K.	IAM : Interaction aliment – médicament.
BCS : Biopharmaceutics classification system.	IMAO : Inhibiteurs de la MAO.
BHE : Barrière hémato-encéphalique.	MAO : Monoamine oxydase.
BPD : Bonne pratique de dispensation.	NA : Noradrénaline.
CA : Céfuroxime axetil.	OATP : Organic anion-transporting polypeptide.
CCK : Cholécystokinine.	pH : Potentiel hydrogène.
CE ₅₀ : Concentration efficace 50.	pKa : Constante d'acidité.
CL : Clairance.	RCP : Résumé des caractéristiques du produit.
CL _{hépatique} : Clairance hépatique.	t _{1/2} : Temps de demi-vie plasmatique du médicament.
CL _{rénale} : Clairance rénale.	TEP : Tomographie par émission de position.
CL _{totale} : Clairance de l'organisme dans sa globalité.	T _{max} : Temps nécessaire pour atteindre la C _{max} .
C _{max} : Concentration plasmatique maximale du médicament.	Vd : Volume de distribution.
CP : Cefpodoxime proxétil.	VG : Vidange gastrique.
CYP450 : Superfamille d'isoenzymes des cytochromes P450.	
EC : Epicatechine.	
ECG : Gallate d'epicatechine.	

INTRODUCTION

Lors de la dispensation d'un médicament, le pharmacien est amené à préciser au patient à quel instant il va devoir prendre ce médicament par rapport aux repas. Des termes comme « à jeun », « en dehors des repas », « avant, pendant, ou après le repas » sont ainsi largement entendus au sein des officines. En plus de répondre à une question régulièrement posée par nos patients, ces précisions quant au moment de prise du médicament par rapport aux repas font parties intégrantes du conseil pharmaceutique. Et, comme indiqué dans l'arrêté de novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation (BPD) des médicaments(1), ce conseil pharmaceutique est un devoir du pharmacien.

Mais pourquoi faut-il prendre ce médicament ainsi ? Voilà une question que nos patients peuvent légitimement se poser. Plusieurs raisons peuvent motiver un tel conseil. L'une d'entre elles peut être de vouloir calquer la prise du médicament sur celles des repas. La finalité ? Faciliter pour certains patients le respect des horaires de prise. Toutefois dans un certain nombre de cas, la base de ce conseil repose sur la gestion d'une interaction aliment – médicament (IAM).

En effet, même si quand on parle d'interaction à propos d'un médicament, on pense avant tout aux interactions médicamenteuses, il existe aussi des interactions plantes – médicaments ou encore aliments – médicaments. Or, il serait dommage qu'un patient compliant voit l'efficacité de son traitement compromise uniquement à cause d'une IAM évitable. De plus, étant donné que 90% des français prennent 3 repas par jour, la probabilité qu'aliments et médicaments viennent à se rencontrer durant une journée est relativement importante(2).

La gestion de ces IAM nous apparait donc comme un des leviers de l'optimisation de la prise en charge thérapeutique de nos patients. Pour cela, l'identification de ces IAM et la compréhension de leur mécanisme d'action nous semblent des prérequis incontournables.

Pour développer ce sujet, nous avons choisi d'organiser ce travail autour de trois grandes parties. Tout d'abord, s'agissant d'interactions impliquant des médicaments, un rappel de notions de pharmacocinétique et de pharmacodynamique sera effectué. Puis, dans une deuxième partie, nous nous intéresserons aux interactions pouvant survenir entre les aliments et les médicaments.

S'agissant d'un domaine vaste, le but de cette partie n'est pas de faire une revue systématique de la littérature scientifique disponible sur l'ensemble des aliments et des médicaments. Nous avons plutôt cherché, en partant de l'alimentation, à comprendre les mécanismes qui vont entraîner une IAM. A chaque fois, un parallèle sera fait avec des cas impliquant principalement des médicaments pris par voie orale, à libération immédiate et susceptibles d'être dispensés en officine (ou dont l'exemple est largement cité comme étant une IAM). Pour finir, une troisième partie sera consacrée aux boissons. Bien qu'étant considérées comme des aliments, nous avons préféré les traiter à part.

1. Rappels de pharmacocinétique et de pharmacodynamique

1.1. Rappels de pharmacocinétique

(3–13)

La pharmacocinétique est l'étude du devenir du médicament dans l'organisme. Schématiquement, elle est divisée en quatre grandes étapes :

- l'absorption,
- la distribution,
- la métabolisation,
- l'excrétion.

A chacune de ces étapes est associé un ou plusieurs paramètres pharmacocinétiques. Ces derniers vont être déterminés pour chaque médicament afin de suivre son évolution dans l'organisme.

La pharmacocinétique s'applique à l'ensemble des voies d'administration du médicament. Toutefois, il est fréquent de décrire cette discipline en se basant sur la voie orale. En effet, il s'agit de la voie d'administration la plus fréquente pour les médicaments. De plus, cette voie indirecte permet de se pencher sur plusieurs éléments, sources de variabilité pour les paramètres pharmacocinétiques.

Dans notre cas, un autre facteur nous a également poussé à l'aborder ainsi : il s'agit du fait que cette voie est à la fois commune aux médicaments et aux aliments.

1.1.1 L'absorption

Pour pouvoir atteindre sa cible thérapeutique, un médicament pris par voie orale doit pénétrer dans l'organisme. Pour cela, il va devoir passer de la lumière du tube digestif à la circulation sanguine : c'est l'étape d'absorption. L'absorption désigne ainsi l'ensemble des mécanismes permettant le passage du médicament de son site d'administration à la circulation sanguine. Elle peut être divisée en deux phases : la mise à disposition du principe actif et sa résorption.

a) La mise à disposition du principe actif

Cette phase comprend la libération du principe actif à partir de la forme galénique, c'est-à-dire sa dispersion solide et sa dissolution, c'est-à-dire sa dispersion moléculaire

La galénique joue parfois à ce niveau afin d'améliorer l'absorption du médicament. Cela donne notamment naissance à des formes à libération modifiée.

Remarque : Cette étape est parfois appelée phase biopharmaceutique. Certains auteurs la place avant l'étape d'absorption, la distinguant alors de la pharmacocinétique. Dans ce cas, l'absorption ne correspond plus qu'à la phase de résorption. D'où peut être le fait que ces deux termes sont parfois employés de manière indifférenciée.

b) La résorption du principe actif

Comme le montre le schéma suivant, la résorption d'un médicament pris par voie orale peut avoir lieu à plusieurs endroits du tractus digestif. Néanmoins, la majorité des médicaments est résorbée au niveau de l'intestin grêle.

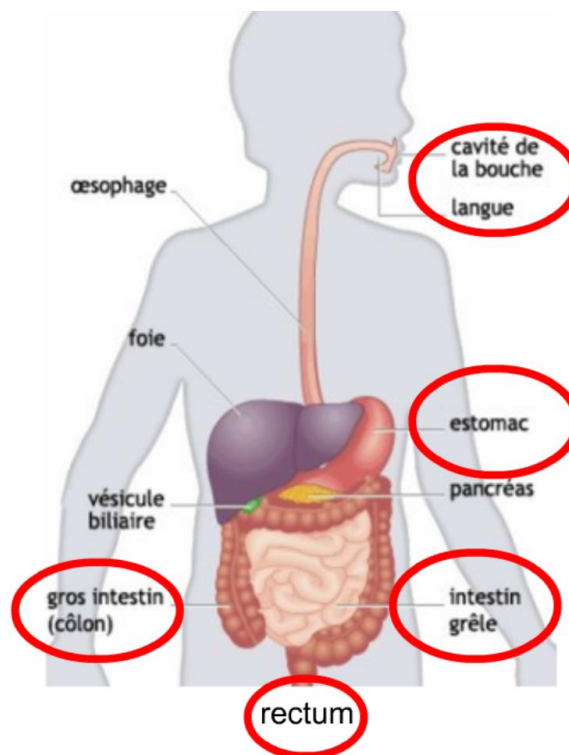


Figure n°1 : Schéma illustrant les différents sites digestifs de résorption d'un médicament(5).

La résorption désigne le passage, proprement dit, du médicament à travers la ou les couches de cellules qui séparent son site d'administration de la circulation sanguine. Au niveau digestif, cela correspond au passage du principe actif à travers la muqueuse digestive et l'endothélium vasculaire. Les membranes cellulaires étant formées de bicouches phospholipidiques, ce passage se fait principalement soit par diffusion passive soit par transport actif.

- **Cas de la diffusion passive :**

Dans ce cas-ci, le médicament traverse la membrane sans apport d'énergie, selon un gradient de concentration. Sa répartition de part et d'autre de la membrane suit ainsi la loi de Fick :

$$\text{Flux} = C_1 - C_2 \times \frac{\text{surface} \times \text{coefficient de perméabilité}}{\text{épaisseur de la membrane}}$$

Mécanisme non saturable, c'est le mode de passage le plus utilisé par les médicaments. L'éligibilité d'une molécule à ce transport dépend de ses caractéristiques physico-chimiques : son degré d'ionisation au site de résorption et sa lipophilie. En effet, les molécules lipophiles et apolaires franchissent plus aisément les bicouches phospholipidiques.

Toutefois, le caractère hydrophile de la molécule a aussi son importance. En effet, la majorité des compartiments de l'organisme possède un milieu aqueux. Pour y être soluble, le médicament doit donc être suffisamment hydrophile. L'exemple de l'huile de paraffine illustre bien ce propos : dans le tube digestif, milieu aqueux, cette huile, totalement insoluble dans l'eau, n'est pas résorbée.

Ces notions sont au cœur de la « Biopharmaceutics Classification System » (BCS) qui répartit les médicaments en 4 classes selon leur degré de solubilité et de perméabilité. Cet outil sert à connaître les molécules éligibles à une bioéquivalence *in vivo* et donc à savoir si des études de bioéquivalence doivent être menées ou non durant les étapes de développement d'un médicament.

Toutefois, comme le précise Custodio *et al.* et comme nous le verrons dans la suite de ce travail, son usage peut parfois également servir à prédire les effets de l'alimentation sur les médicaments(14).

<p style="text-align: center;">Classe I Médicaments ayant une solubilité et une perméabilité élevées.</p> <p>Rapidement dissous et traversant facilement les bicouches phospholipidiques, ils sont aisément absorbés. Leur vitesse d'absorption dépend de la vitesse de vidange gastrique.</p> <p>L'alimentation n'aura que peu d'effet sur leur absorption</p>	<p style="text-align: center;">Classe II Médicaments de faible solubilité mais de perméabilité élevée.</p> <p>Leur fraction solubilisée est faible mais elle traverse facilement les bicouches phospholipidiques. Leur dissolution est l'étape limitant leur absorption.</p> <p>L'alimentation améliorera leur solubilité et leur absorption (sauf exception)</p>
<p style="text-align: center;">Classe III Médicaments de solubilité élevée mais de faible perméabilité.</p> <p>Leur fraction solubilisée est importante mais elle traverse mal les bicouches phospholipidiques. Leur résorption est l'étape limitant leur absorption.</p> <p>L'alimentation a un effet négatif sur leur absorption.</p>	<p style="text-align: center;">Classe IV Médicaments ayant une solubilité et une perméabilité faibles.</p> <p>Ils présentent des difficultés importantes pour une administration par voie orale.</p> <p>Il est difficile de prédire l'effet de l'alimentation sur leur absorption.</p>

Tableau n°1 : Les 4 classes de la « Biopharmaceutics Classification System »(11,12,14,15).

- **Cas du transport actif :**

Le transport actif utilise, quant à lui, des protéines de transport transmembranaires pour faire passer le médicament de l'autre côté de la membrane. Ce mécanisme a lieu indépendamment du gradient de concentration et nécessite donc de l'énergie. Toutefois, les sites de fixation de ces protéines transmembranaires présentent une spécificité vis-à-vis des ligands qu'ils transportent et sont en nombre limité sur chacune d'elle : il s'agit donc d'un processus saturable. Par conséquent, un phénomène de compétition peut avoir lieu entre deux substances prises en charge par le même transporteur.

Etant donné que les sites de fixation de ces protéines de transport présentent une spécificité, seuls quelques médicaments, présentant une analogie structurale avec les ligands d'origine, pourront bénéficier de ce transport actif.

c) Notions d'effets de premier passage intestinal et hépatique

Une fois résorbé, le principe actif arrive dans la circulation sanguine au niveau de la veine porte. Cette dernière va le conduire au foie. De là, il se retrouve dans la veine hépatique ce qui lui permettra, par la suite d'atteindre le reste de l'organisme.

Lors de ce passage au niveau hépatique, il se peut qu'une partie du médicament soit transformée en métabolite par les mêmes enzymes qui, plus tard, assurent l'étape de métabolisation. Ce phénomène présystémique, appelé effet de premier passage hépatique du médicament, entraîne ainsi une diminution de l'absorption de la molécule mère.

La paroi intestinale contient, elle aussi, plusieurs enzymes identifiées comme jouant un rôle dans l'étape de métabolisation : un effet de premier passage intestinal est ainsi également décrit.

Remarque : Des médicaments absorbés au niveau sublingual ou rectal empruntent des réseaux sanguins veineux qui se jettent directement dans le cœur sans passer par le foie. Ils ne subissent donc pas les effets de premier passage hépatique et intestinal.

d) Paramètres pharmacocinétiques liés à l'absorption

L'absorption est caractérisée par trois paramètres pharmacocinétiques :

- la concentration plasmatique maximale de médicament (C_{\max}),
- le temps nécessaire pour atteindre cette concentration C_{\max} (T_{\max}),
- l'aire sous la courbe, ou « Area Under Curve » (AUC).

La C_{\max} et le T_{\max} reflètent le facteur vitesse d'absorption.

Quant à l'AUC, elle permet de déterminer la biodisponibilité du médicament, c'est-à-dire la fraction de la dose administrée qui arrive dans la circulation sanguine sous forme inchangée.

Les paramètres biodisponibilité du médicament et vitesse d'absorption caractérisent ainsi l'absorption.

Comme le montre le tableau suivant, plusieurs facteurs peuvent influencer l'étape d'absorption des médicaments :

Facteurs propres à la molécule	
<ul style="list-style-type: none"> • Son hydrosolubilité • Sa liposolubilité • Sa taille et son poids moléculaire 	<ul style="list-style-type: none"> • Sa stabilité en milieu acide • Son pKa
Facteurs liés à la galénique du médicament	
<ul style="list-style-type: none"> • Sa vitesse de libération 	<ul style="list-style-type: none"> • Sa vitesse de dissolution
Facteurs liés au terrain (patient, facteurs extérieurs)	
<ul style="list-style-type: none"> • L'âge du patient • Les pathologies associées • Le polymorphisme génétique • Le pH gastrique et intestinal • La vitesse de vidange gastrique • La motilité intestinale • La surface du site de résorption 	<ul style="list-style-type: none"> • Les flux sanguins splanchnique et hépatique • La prise associée de médicaments • L'effet de premier passage intestinal • L'effet de premier passage hépatique • La présence d'aliments dans le tube digestif

Tableau n°2 : Principaux facteurs influençant l'étape d'absorption des médicaments(3-7).

1.1.2 La distribution

Une fois dans la circulation sanguine, le médicament va être transporté par le sang dans l'ensemble de l'organisme et atteindre les organes cibles. La distribution correspond au transport du principe actif par le sang du site de résorption jusqu'aux organes cibles et à sa diffusion tissulaire.

Comme lors de la phase de résorption, pour être distribué au niveau tissulaire, le principe actif doit franchir des membranes cellulaires. Des mécanismes de diffusion passive et de transport actif sont donc encore impliqués.

Enfin, il faut savoir que la distribution est un processus réversible. Par conséquent, un médicament pourra également passer des tissus de l'organisme vers le sang.

a) Le transport plasmatique

Le principe actif circule dans le sang sous deux formes :

- Une forme libre, non saturable, où le médicament est dissous dans l'eau contenue dans la phase plasmatique.

- Une forme liée, saturable, où le médicament est lié aux protéines plasmatiques.

La première diffuse facilement du sang vers les tissus : c'est la forme active pharmacologiquement. Toutefois, toujours lié au fait qu'elle diffuse bien, c'est aussi cette forme qui va être impliquée dans les processus de métabolisation et d'excrétion.

A l'inverse, sous forme liée, le médicament ne peut pas diffuser à travers les membranes cellulaires : il est donc inactif et n'est pas sensible aux étapes d'élimination. Sous cette forme, le médicament est transporté et « gardé en réserve ».

En effet, cette liaison « médicaments-protéines plasmatiques » est réversible et il existe donc un équilibre entre la forme libre et la forme liée du médicament. Ainsi, au fur et à mesure que la forme libre disparaît du compartiment plasmatique par diffusion tissulaire, métabolisation ou élimination, une partie de la forme liée se dissocie des protéines plasmatiques pour reformer une quantité de forme libre dans le plasma. La forme liée constitue ainsi une sorte de réserve provisoire pour réapprovisionner le stock de forme libre.

La liaison des médicaments aux protéines plasmatiques dépend des caractéristiques physico-chimiques du médicament. Ainsi, l'albumine lie de façon prépondérante les acides faibles tandis que l' α -1-glycoprotéine acide lie principalement les bases faibles.

b) Paramètres pharmacocinétiques liés à la distribution

Un seul paramètre pharmacocinétique est associé à la phase de distribution. Il s'agit du volume de distribution, V_d , qui est le volume théorique dans lequel se répartit le médicament pour que sa concentration plasmatique et ses concentrations tissulaires soient identiques. Plus ce volume apparent est grand, plus le médicament a une forte affinité tissulaire.

Le tableau suivant présente plusieurs facteurs susceptibles d'influencer l'étape de distribution des médicaments :

Facteurs propres à la molécule	
<ul style="list-style-type: none"> • Sa taille et son poids moléculaire • Son état d'ionisation • Son hydrosolubilité • Sa lipophilie • Son affinité pour un tissu donné • Sa concentration sous forme libre 	<ul style="list-style-type: none"> • Sa liaison aux protéines plasmatiques, elle-même influencée par : <ul style="list-style-type: none"> - L'affinité de la molécule pour les protéines plasmatiques - La concentration en protéines plasmatiques de l'organisme - Des phénomènes de compétitions (entre médicaments et substances endogènes, comme la bilirubine, ou entre deux médicaments)
Facteurs liés au tissu ou organe	
<ul style="list-style-type: none"> • Le flux sanguin l'irriguant • Sa composition (hydrophile ou lipophile) • La présence de transporteur 	<ul style="list-style-type: none"> • La structure des capillaires • La présence d'une barrière à franchir (ex : la barrière hémato-encéphalique)

Tableau n°3 : Principaux facteurs influençant l'étape de distribution des médicaments(3–6).

1.1.3 La métabolisation

La métabolisation, ou biotransformation, est l'ensemble des processus irréversibles de transformation du médicament en un ou plusieurs métabolites. De façon plus générale, c'est un mécanisme de détoxification de l'organisme. Son but est d'augmenter l'hydrosolubilité des substances traitées afin de faciliter leur excrétion.

Chaque métabolite formé possède ses propres caractéristiques physico-chimiques, pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Il peut être pharmacologiquement inactif, moins actif ou plus actif que la molécule mère. Il peut également être plus ou moins toxique qu'elle. Toutefois, s'agissant de détoxification, ce processus débouche, globalement, sur des métabolites moins toxiques et moins actifs.

Remarque : Les pro-médicaments sont une illustration du cas où le métabolite formé est plus actif que la molécule mère.

Les réactions chimiques intervenant au cours de l'étape de métabolisation sont généralement appelées à des enzymes et se produisent majoritairement au niveau du foie. Il est donc souvent question de

métabolisme hépatique des médicaments. Toutefois, ces réactions ont également lieu au niveau intestinal, pulmonaire, rénal ainsi qu'au niveau de la barrière hémato-encéphalique et de la peau.

Elles sont classées en 2 grands types :

- Les réactions de phase I, ou de fonctionnalisation
- Les réactions de phase II, ou de conjugaison

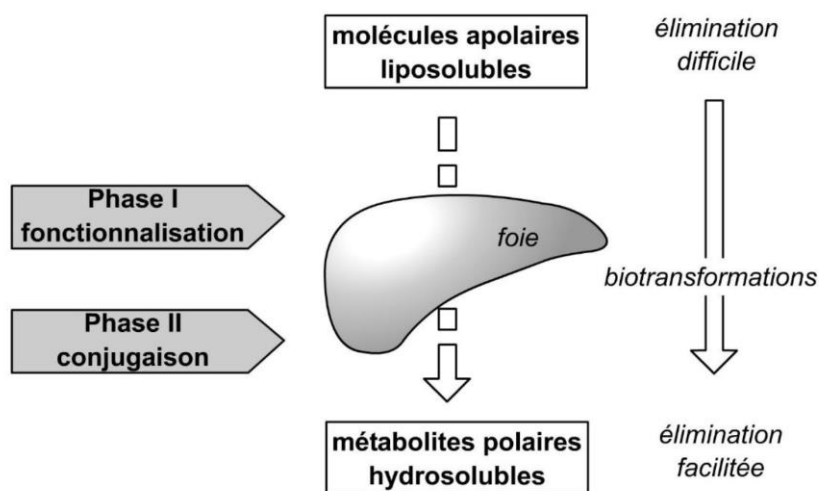


Figure n°2 : Schéma de l'étape de métabolisation d'un médicament(5).

a) Les réactions de phase I

Il s'agit principalement de réactions d'oxydation : hydroxylation, N-oxydation, S-oxydation, N-déalkylation et O-déalkylation.

Remarque : Des réactions de réduction et d'hydrolyse sont également possibles durant cette phase.

Pour la plupart, ces réactions chimiques sont catalysées par la superfamille d'isoenzymes des cytochromes P450 (CYP450).

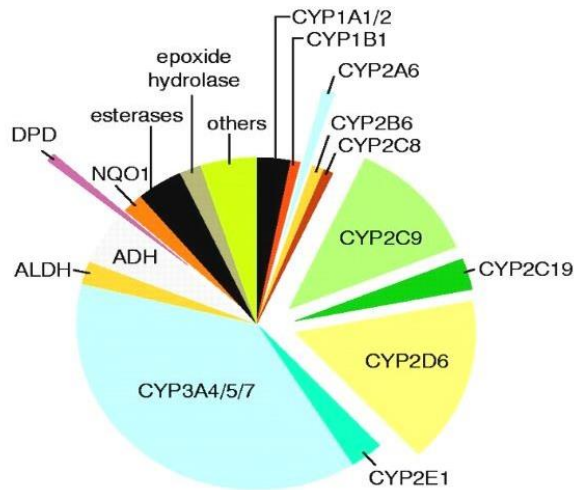


Figure n°3 : Représentation des différentes enzymes impliquées dans les réactions de phase I(5).

Comme on peut le constater sur l'illustration, chaque isoenzyme est classée en famille (désignée par un chiffre) et sous-famille (désignée par une lettre).

En tant qu'enzymes, ces CYP450 présentent une affinité plus ou moins importante vis-à-vis de leur substrat. Il en découle que :

- Chaque isoenzyme va métaboliser des substrats déterminés,
- Un même substrat peut être métabolisé par plusieurs isoenzymes,
- Des phénomènes de compétition peuvent avoir lieu entre plusieurs substrats. En effet, une seule isoenzyme peut se retrouver à devoir métaboliser simultanément deux substrats. Celui pris en charge inhibera alors le métabolisme de l'autre.

L'activité de ces CYP450 peut toutefois être augmentée ou réduite par certaines molécules : il s'agit des inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques des CYP450.

Concernant les médicaments, de nombreux travaux ont été et sont encore réalisés sur ce domaine. Comme le montrent les graphiques suivants, la sous-famille CYP3A est la plus exprimée au niveau hépatique : elle est impliquée dans le métabolisme de pratiquement la moitié des médicaments.

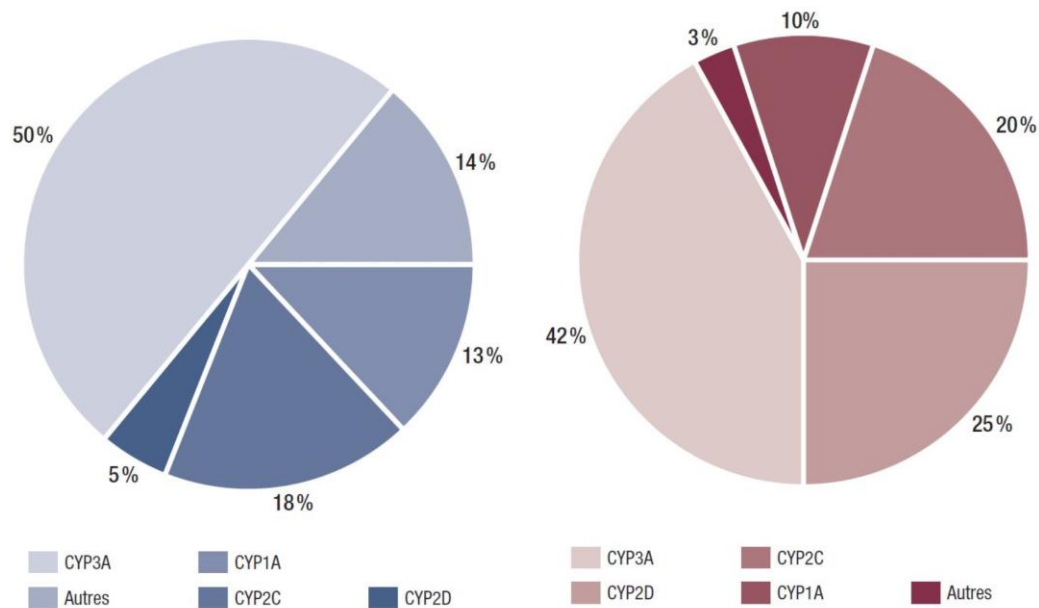


Figure n°4 : Représentations des proportions relatives des différents CYP450 au niveau hépatique (gauche) et des médicaments qu'ils métabolisent (droite)(13).

Les Hôpitaux Universitaires de Genève ont notamment réalisé une série de 3 tableaux répertoriant les médicaments substrats de ces CYP450, ainsi que leur inhibiteurs et inducteurs enzymatiques respectifs(16) (cf Annexe I).

Remarque : L'effet de premier passage hépatique et intestinal évoqué dans la partie sur l'absorption implique notamment ces CYP450.

b) Les réactions de phase II

Des réactions de glucuroconjugaison, d'acétylation, de sulfoconjugaison, de glycoconjugaison et de conjugaison au glutathion composent cette phase II du métabolisme.

Comme dans la phase précédente, ce sont des enzymes, principalement des transférases, qui vont catalyser ces réactions chimiques.

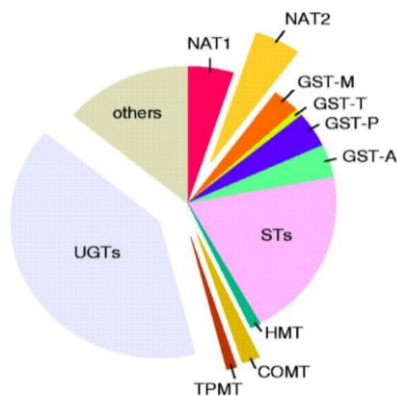


Figure n°5 : Représentation des différentes enzymes impliquées dans les réactions de phase II(5).

Cette phase conduit généralement à des métabolites moins actifs (sauf exceptions) et plus facilement excrétables.

c) Paramètres pharmacocinétiques liés à la métabolisation

Le processus d'élimination des médicaments comprend à la fois l'étape de métabolisation et d'excrétion des molécules.

Le temps de demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) et la clairance (CL) sont les deux paramètres pharmacocinétiques associés à ce processus global d'élimination. Par conséquent, nous les aborderons dans la partie suivante, une fois le point sur les notions en rapport avec l'étape d'excrétion effectué.

1.1.4 L'excrétion

La phase d'excrétion consiste en l'expulsion du médicament et de ses métabolites de la circulation sanguine vers l'extérieur de l'organisme. Pour cela, ces substances vont emprunter les mêmes voies d'excrétion que celles utilisées physiologiquement par l'organisme pour se débarrasser des autres toxines et déchets métaboliques.

La principale voie d'excrétion de l'organisme est la voie rénale. Les médicaments et leurs métabolites sont alors expulsés de l'organisme via l'urine. Pour cela, les mêmes processus

physiologiques que ceux impliqués dans la formation et l'ajustement de la composition de l'urine, vont être mis à contribution :

- La filtration glomérulaire, via un mécanisme de diffusion passive, fera passer certains de ces médicaments du sang vers la lumière rénale.
- La sécrétion tubulaire, par transport actif, en expulsera d'autres du sang directement dans le tubule proximal.

Comme précisé dans la partie consacrée à la distribution, seule la fraction libre est concernée par ces deux phénomènes. En outre, la filtration glomérulaire étant basée sur de la diffusion passive, seules les molécules suffisamment lipophiles et apolaires seront excrétées ainsi.

Cependant, une fois dans l'urine, certains composés pourront profiter de la réabsorption tubulaire, ayant lieu au niveau des tubules rénaux, pour retourner dans la circulation sanguine. Si ces composés sont toujours actifs, l'organisme sera alors à nouveau exposé à leur effet thérapeutique ou indésirable. Là encore, seules les molécules lipophiles et apolaires seront concernées.

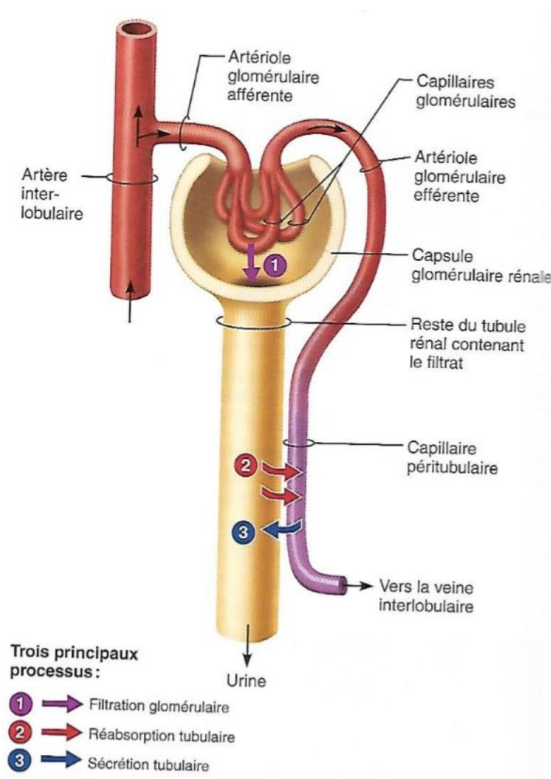


Figure n°6 : Illustration des 3 principaux processus impliqués dans l'excrétion rénale. Adaptée d'une représentation d'un néphron montrant les 3 principaux processus par lesquels le rein ajuste la composition du plasma(8).

En dehors de la voie rénale, médicaments et métabolites peuvent également être excrétés par voie biliaire. Dans ce cas, au niveau hépatique, un phénomène de transport actif les fait passer du sang dans la bile. Ils retournent ainsi dans la lumière du tube digestif et seront, par la suite, éliminés dans les fèces.

Toutefois, une partie d'entre eux est susceptible, lors de ce nouveau séjour dans l'intestin, d'être réabsorbée. Ces composés se retrouvent alors à nouveau dans la circulation plasmatique, en direction du foie : on parle alors de cycle entéro-hépatique.

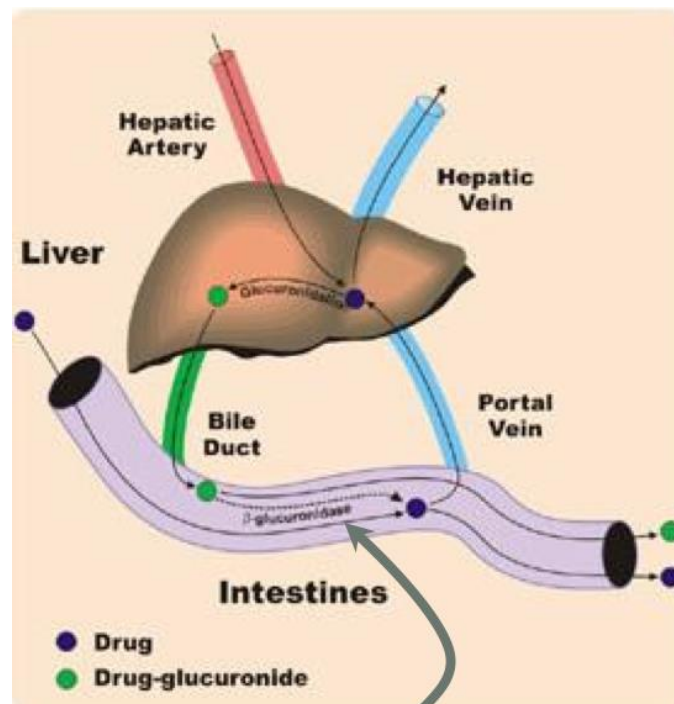


Figure n°7 : Cycle entéro-hépatique(17).

D'autres voies d'excrétion existent encore comme par exemple la voie pulmonaire, salivaire, sudoripare mais nous ne les aborderons pas ici.

a) Paramètres pharmacocinétiques liés à l'élimination

Comme précisé dans la partie sur la métabolisation, le temps de demi-vie plasmatique ($t_{1/2}$) et la clairance (CL) sont les deux paramètres pharmacocinétiques associés à l'élimination.

Le premier correspond au temps nécessaire pour que la concentration plasmatique d'un médicament soit divisée par deux.

Quant à la clairance, elle correspond au volume de liquide (sang ou plasma) complètement épuré de la molécule chimique analysée par unité de temps. Il peut s'agir de la clairance de l'organisme dans sa globalité (CL_{totale}) ou de celle d'un organe en particulier ($CL_{rénale}$ ou $CL_{hépatique}$ par exemple).

Comme le montre le tableau suivant, plusieurs facteurs sont susceptibles d'interagir avec l'élimination des médicaments :

Facteurs propres à la molécule	
<ul style="list-style-type: none"> • Sa taille et son poids moléculaire • Son état d'ionisation • Son hydrosolubilité 	<ul style="list-style-type: none"> • Sa lipophilie • Sa concentration sous forme libre
Facteurs liés à l'étape de métabolisation	
<ul style="list-style-type: none"> • Le flux sanguin hépatique • Une pathologie hépatique • L'état nutritionnel du patient • Le polymorphisme génétique 	<ul style="list-style-type: none"> • L'induction ou l'inhibition des enzymes du métabolisme • Une compétition entre deux médicaments
Facteurs liés à l'étape d'excrétion	
<ul style="list-style-type: none"> • Le débit urinaire • Le pH urinaire • Une pathologie hépatique ou rénale 	<ul style="list-style-type: none"> • La présence d'un cycle entéro-hépatique • Des phénomènes de compétitions (entre médicaments et substances endogènes ou entre deux médicaments)

Tableau n°4 : Principaux facteurs influençant l'élimination des médicaments(3-6).

1.2. Rappels de pharmacodynamique

(18-22)

La pharmacodynamie est l'étude des réponses induites par une substance sur l'organisme. Elle s'intéresse aux effets du médicament, à son mécanisme d'action.

De manière générale, l'étape initiant l'effet d'un médicament est sa fixation sur une cible de l'organisme.

Remarque : Deux autres méthodes expliquent parfois l'effet d'un médicament. Ce dernier peut agir sur des organismes étrangers (cas des médicaments anti-infectieux). Sinon son action peut être

physico-chimique (cas notamment des laxatifs osmotiques et de lest ainsi que des modificateurs du pH) ce qui ne nécessite pas qu'il se fixe à une cible.

Dès lors que la fixation sélective d'un principe actif sur une structure chimique modifie sa fonction et provoque un stimulus, ou une absence de stimulus, à l'origine d'un effet pharmacologique recherché, cette structure est appelée cible ou récepteur pharmacologique.

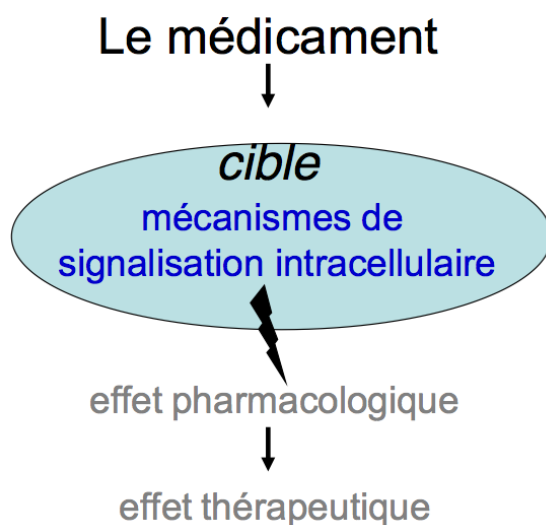


Figure n°8 : Schéma mécanisme d'action d'un médicament(22).

Cette cible peut être une protéine, une partie du génome ou un autre site comme par exemple les os ou les lipides membranaires. Au niveau de l'organisme, les récepteurs aux médiateurs (récepteurs membranaires canaux, couplés aux protéines G, couplés à une enzyme et récepteurs nucléaires), les enzymes, les canaux ioniques, les transporteurs et les protéines de structure étant tous des protéines, ce sont autant de cibles pharmacologiques potentielles pour les médicaments.

Comme évoqué plus haut, la liaison d'un médicament à sa cible est sélective. Par conséquent, lorsque l'on modifie la dose du principe actif, d'autres effets que ceux recherchés à l'origine peuvent apparaître. Ces effets sont alors qualifiés d'effets secondaires utiles ou indésirables, voire toxiques.

Cela implique aussi que plusieurs médicaments peuvent agir sur un même récepteur pharmacologique.

Lorsque cette fixation provoque un stimulus engendrant une réponse semblable à celle induite par un ligand naturel, on parle d'agoniste.

Si au contraire cette liaison n'entraîne pas de stimulus, on qualifie le principe actif d'antagoniste. Toutefois, ce dernier n'engendre pas non plus une diminution de la réponse. Cela le distingue des agonistes partiels dont la fixation sur le récepteur pharmacologique réduit la réponse constitutive induite par un ligand naturel.

La mesure de l'effet du principe actif sur l'organisme passe par l'évaluation de la relation concentration – effet. Pour cela, des représentations graphiques semi-logarithmiques sont souvent utilisées.

La courbe d'un graphique « concentration d'un médicament – pourcentage de médicament lié au récepteur » permet en effet de mettre en évidence l'effet maximal d'un principe actif.

De plus, on peut y déterminer la constante d'affinité du médicament pour sa cible. Ce paramètre correspond à la concentration en principe actif nécessaire pour que 50% des récepteurs soient occupés. Lorsque deux médicaments entrent en compétition pour se fixer sur un récepteur, c'est leur affinité respective pour cette cible et leur concentration qui va déterminer lequel formera la liaison avec le récepteur.

Quant à la courbe du graphe « concentration d'un médicament – effet », elle nous permet de connaître la concentration efficace 50 (CE_{50}) qui correspond à la concentration en principe actif nécessaire pour induire 50% de l'effet. Cette CE_{50} permet de quantifier la puissance d'un médicament, autrement dit la force de la réponse pharmacologique.

Par ailleurs, cette courbe permet de déterminer l'activité intrinsèque (α) de la molécule, paramètre utilisé pour classer les principes actifs dans une des trois catégories suivantes :

- Agoniste quand $\alpha = 1$,
- Antagoniste quand $\alpha = 0$,
- Agoniste partiel dans le cas $0 < \alpha < 1$.

Ce paramètre nous informe ainsi sur le type de réponse pharmacologique engendré lors de la fixation du médicament à sa cible (et dont nous avons déjà parlé ci-dessus).

2. Interactions aliments – médicaments

Une interaction aliment – médicament (IAM) peut être définie par une modification des propriétés pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques d'un médicament, engendrée par un ou plusieurs aliments(23).

De nombreux mécanismes peuvent être impliqués dans les IAM : la chélation, la complexation, la formation de barrière physique, la stimulation de sécrétions digestives, la modification des temps de transit gastro-intestinaux, la modification des pH des différents segments du tube digestif, l'induction ou l'inhibition enzymatique, la modification des flux sanguins, des effets physiologiques agonistes ou antagonistes(10). Ceci peut expliquer le nombre relativement important de classements possibles des différentes sortes d'IAM.

2.1. Choix d'une présentation

L'une des manières de classer les IAM consiste en une distinction entre, d'une part, les interactions d'ordre pharmacocinétique, et, d'autre part, celles d'ordre pharmacodynamique. Une troisième catégorie, répertoriant les interactions d'ordre physico-chimique, peut également être ajoutée aux deux précédentes afin d'affiner le classement(9,24).

Au sein des interactions pharmacocinétiques, on peut également distinguer les IAM qui vont induire(10) :

- Un retard de l'absorption du médicament
- Une diminution de l'absorption du médicament
- Une augmentation de l'absorption du médicament, parfois accompagnée d'une accélération de son absorption
- Une absence d'effet sur l'absorption du médicament

De même, classer les IAM en fonction de leur impact clinique semble envisageable. En effet, l'alimentation peut influencer sur(24,25) :

- l'efficacité d'un médicament, avec soit :
 - Une augmentation de l'efficacité du traitement.

- Une diminution de l'efficacité du traitement, pouvant aller jusqu'à un échec thérapeutique.
- la survenue d'effets indésirables et l'intensité de ces derniers, entraînant soit :
 - Une augmentation de la toxicité du médicament et de ses effets indésirables.
 - Une atténuation de la toxicité du médicament et de ses effets indésirables.

Une autre méthode de classement, que nous avons retrouvée dans plusieurs travaux, consiste à trier les IAM selon leur mécanisme et l'endroit où elles ont lieu. Quatre catégories sont ainsi formées(24,26–29):

- Type I : les bioinactivations *ex-vivo*.

Cette catégorie d'interaction se produit à l'intérieur du dispositif permettant la nutrition du patient, comme par exemple un tube de nutrition entérale. Cela se passe avant que le médicament ne soit résorbé.

Le mécanisme impliqué est une réaction biochimique ou physicochimique telle qu'une hydrolyse, une oxydation, une neutralisation, une chélation, une complexation, ou encore, une précipitation. A la suite de cette interaction, le médicament est rendu inactif et une diminution de sa biodisponibilité est observée.

- Type II : les interactions influençant l'absorption du médicament.

Sont classées ici les interactions qui vont avoir lieu dans la lumière gastro-intestinale ou au sein de sa muqueuse. Elles peuvent être causées par au moins l'un des mécanismes suivants :

- une modification du pH gastrique, du temps de transit gastro-intestinal, du flux biliaire, ou de la dissolution du médicament.
- un phénomène de complexation.
- l'induction ou l'inhibition des protéines de transport intestinal du médicament ou des enzymes responsables de son métabolisme intestinal.

Il s'agit des interactions qui vont avoir lieu au niveau du site de résorption et qui vont altérer le transport des médicaments à travers la muqueuse gastrointestinale et/ou l'activité des enzymes

présentes dans cette muqueuse. Cela aura pour conséquence une modification de la biodisponibilité du médicament.

- Type III : les interactions affectant la distribution, le métabolisme ou la pharmacodynamie du médicament.

On retrouve ici les interactions aliments-médicaments qui se produisent après que le médicament a atteint la circulation systémique, à l'exception de celles modifiant son élimination. Elles peuvent notamment être dues à l'induction ou l'inhibition des enzymes du métabolisme hépatique des médicaments ou encore à l'effet agoniste ou antagoniste engendré par un aliment sur l'activité d'un médicament. Elles vont entraîner une modification de la distribution du médicament ou de sa demi-vie ou altérer l'effet du principe actif.

- Type IV : les interactions impactant l'élimination du médicament.

Cela correspond aux IAM ayant lieu au niveau de l'élimination biliaire ou rénale du médicament et qui vont modifier sa clairance.

Dans la suite de ce travail, nous avons choisi de présenter les IAM en partant de l'alimentation. Deux grandes sous-parties ont été distinguées. En effet, comme nous allons le voir, certaines IAM ne sont pas rattachées à un aliment en particulier : c'est la prise d'un repas, indifféremment des aliments qui le composent, qui va conduire à l'IAM. A l'inverse, d'autres vont être dues à un aliment ou un groupe d'aliments en particulier, qui possède une caractéristique propre, comme par exemple une forte teneur en vitamine K.

Puis, à l'intérieur de ces sous-parties, nous avons choisi de présenter les IAM en fonction du mécanisme impliqué.

Toutefois, certaines IAM peuvent mettre en jeu plusieurs mécanismes. Afin de ne pas alourdir ce travail, nous avons alors essayé de mettre en avant ceux dont nous pensions qu'ils jouaient un rôle majeur dans l'interaction avec les médicaments. Par exemple, dans ce qui suit, l'ingestion d'aliments retarde la résorption des médicaments dans de nombreux cas. Toutefois, dans la majorité d'entre eux, cela n'a qu'un impact mineur sur le résultat de l'interaction. Dans ces cas-là, ce retard d'absorption n'a alors pas été évoqué.

2.2. Interactions avec le repas en général

Les aliments que l'on ingère au cours d'un repas doivent être digérés avant de pouvoir être assimilables par l'organisme. A cette fin, ils subissent un certain nombre de processus mécaniques et chimiques durant leur trajet à travers le tube digestif : c'est la digestion.

Par ailleurs, le bol alimentaire lui-même, de par sa composition, entraîne des changements physico-chimiques du milieu dans lequel il se trouve.

Ainsi, suite à l'ingestion d'un repas, de nombreuses modifications physiologiques et physico-chimiques ont lieu dans chaque segment du tube digestif par rapport à l'état de jeûne. Par exemple, on peut citer des variations dans les temps de transit gastro-intestinaux, dans les pH des différents milieux, ou encore dans les sécrétions digestives...

Comme nous allons le voir, tous ces changements sont susceptibles de modifier la pharmacocinétique des médicaments.

2.2.1 Impact de la modification du temps de vidange gastrique

La présence d'aliments au niveau de l'estomac entraîne un ralentissement de la vidange gastrique. Par conséquent, des médicaments, pris à proximité ou pendant un repas, auront un temps de séjour gastrique prolongé par rapport à une prise à jeun. Cela peut avoir des conséquences positives et/ou négatives sur leur pharmacocinétique.

Facteurs impliqués	Conséquences sur la vidange gastrique (VG)
Composition du repas et du chyme gastrique	Le temps de VG augmente avec la teneur calorique du repas Les lipides retardent la VG L'acidité du chyme retarde la VG L'hypertonie du repas (pression osmotique) retarde la VG : tant que le chyme est hypertonique, il n'est pas délivré au duodénum.
Volume du repas	Le temps de VG augmente avec le volume du repas
Taille et solidité des aliments	Le temps de VG augmente avec la taille des aliments Les liquides franchissent le pylore plus rapidement que les solides
Viscosité du repas	Le temps de VG augmente avec la viscosité du repas

Tableau n°5 : Facteurs liés aux repas susceptibles de modifier la vidange gastrique (VG)(8,30).

Les lipides, à contenu calorique élevé, retardent davantage la vidange gastrique que les glucides ou les protéines. Toutefois, à teneur calorique identique, la vitesse de vidange gastrique des repas est identique, indifféremment de leur composition en lipides, glucides et protéines(25,31,32).

Remarque : La composition de ces repas isocaloriques peut cependant influencer de manière différente la solubilisation de certains médicaments(31).

a) Effet délétère : augmentation du délai d'action du médicament

La grande majorité des médicaments administrés per os sont absorbés au niveau intestinal(33). Du fait du ralentissement de la vidange gastrique, ces médicaments vont mettre plus de temps pour atteindre leur site de résorption : leur délai d'action sera donc augmenté.

C'est le cas des molécules appartenant à la classe I de la BCS. Elles se dissolvent rapidement et traversent facilement la membrane intestinale. Le facteur limitant leur vitesse d'absorption est donc la rapidité avec laquelle elles atteignent leur site de résorption. Par conséquent, si la vidange gastrique ralentit, leur délai d'action augmente.

Par ailleurs, certaines molécules de la classe II de la BCS, telles que les AINS, sont aussi concernées par ce phénomène. En effet, cette classe comporte plusieurs molécules acides faibles qui voient leur solubilité s'améliorer lorsque le pH du milieu augmente (cf partie 2.2.4). Dans ce cas, cette dernière n'est donc plus un facteur limitant leur absorption(11), ce qui les rapproche de la classe I de la BCS.

D'un point de vue clinique, cette interaction concerne principalement des médicaments impliqués dans un traitement de l'aigu, telle que la prise en charge de la douleur aiguë. En effet, dans le cas d'un traitement chronique, on peut éventuellement envisager qu'il y ait une incidence lors de l'instauration du traitement. Mais dès que l'état d'équilibre sera atteint, l'augmentation du délai d'action du médicament ne devrait plus avoir de conséquence clinique(34).

a.1) Cas de l'interaction repas – AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ont des propriétés antalgiques, anti-inflammatoires et antipyrétiques. Même si leurs indications varient suivant la molécule concernée, globalement, on les retrouve à la fois dans l'arsenal thérapeutique de traitements aigus et chroniques.

D'après une revue scientifique de 2015, la nourriture retarde l'absorption des AINS ayant un T_{max} à jeun inférieur à 4h. Le retard pris sera plus ou moins important en fonction de l'AINS, comme le montre le tableau suivant(35) :

Molécule	T_{max} moyen à jeun (h)	T_{max} moyen repas (h)
Célécoxib	2,72	3,19
Diclofénac sodique	1,83	5,12
Ibuprofène	1,34	1,96
Ibuprofène lysinate	0,71	1,44
Kétoprofène	1,89	4,76
Meloxicam	9,30	7,10
Naproxène base	1,90	1,93
Naproxène sodique	1,30	3,20

Tableau n°6 : T_{max} moyen en cas de prise à jeun du médicament ou avec un repas(35).

Ces résultats coïncident avec ceux de Klueglich *et al.* dans lesquels la prise de nourriture retarde respectivement de 15 et 45 minutes les T_{max} de l'ibuprofène et du lysinate d'ibuprofène par rapport à une prise à jeun(36).

On peut d'ailleurs remarquer que les formulations galéniques destinées à une libération rapide du principe actif semblent plus impactées par ce ralentissement de la vidange gastrique.

Ce retard d'absorption ne s'accompagne cependant pas d'une réduction de la biodisponibilité globale des AINS, malgré une diminution de leur C_{max} qui, d'après Moore *et al.*, est observée chez tous les AINS ayant un T_{max} inférieur à 2 heures(35). Cette affirmation rentre néanmoins en contradiction avec les résultats de Klueglich *et al.* où une réduction de l'AUC de l'ibuprofène est observée suite à la prise de nourriture. Pour ces derniers, un effet barrière des aliments, gênant l'accès du médicament à son site de résorption, pourrait en partie expliquer cette diminution(36).

En terme de conseil donné au patient, un consensus est retrouvé dans la plupart des recommandations au niveau mondial : on préconise une prise d'AINS au cours d'un repas afin d'éviter d'éventuels effets indésirables gastro-intestinaux(35). On privilégie ainsi la sécurité du patient en dépit d'une augmentation du délai d'action du médicament.

- **Un conseil aujourd'hui remis en question par certains :**

Plusieurs articles scientifiques récents remettent cependant en question ce conseil, en s'appuyant sur différents arguments.

Tout d'abord, ils mettent en avant le fait que, dans le cadre d'une prise en charge aiguë, le patient va souhaiter un soulagement de sa douleur, certes le plus total possible, mais aussi le plus rapidement possible.

Des études publiées en 2014 vont dans ce sens : dans le cas de douleurs aiguës, la vitesse d'apparition de l'analgésie est un facteur important en terme d'efficacité de soulagement de la douleur et de durée d'analgésie.

De plus, Rainford *et al.* envisagent l'hypothèse que si cette rapidité d'action n'est pas jugée suffisante par les patients, certains d'entre eux seront tentés d'être moins compliants avec leur traitement. Ainsi, ils pourraient anticiper la prise d'une nouvelle dose, ce qui pourrait aboutir à l'ajout d'une ou plusieurs prises au terme des 24 heures, ou encore vouloir doubler la dose lors de la prochaine prise, dans le but d'augmenter cette rapidité d'action. Ne suivant pas les posologies recommandées, ils s'exposeraient alors à un risque augmenté d'effets indésirables, notamment gastro-intestinaux, dose-dépendants(34).

Par ailleurs, Rainford *et al.* n'ont pas trouvé dans la littérature d'étude montrant un bénéfice de la prise d'AINS avec de la nourriture en terme de diminution des lésions gastriques causées par ces médicaments(34). De plus, certains type de repas et certains composants alimentaires peuvent accroître ces lésions gastriques(34). Chez l'homme, des preuves d'effets indésirables gastriques des AINS ont bien été apportées lors d'essais endoscopiques(34,35). Le fait que les lésions gastriques dues aux AINS soient réduites chez les patients ayant une acidité gastrique faible a aussi été montré. Néanmoins, ces auteurs déplorent l'absence d'étude évaluant le bénéfice de la prise d'AINS pendant le repas notamment dans le cas d'une prise ponctuelle(34).

Des dommages gastriques ont été mis en évidence chez l'animal. Cela implique le pH du milieu gastrique et le pKa de l'AINS ingéré : les AINS étant des acides faibles, plus le pH du milieu est bas, plus ils sont sous forme non ionisée. Sous cette forme, ils peuvent pénétrer dans l'épithélium gastrique. Le pH intracellulaire étant proche de 7, ils se retrouvent piégés ce qui conduit à « des dommages topiques ». Mais qu'en est-il chez l'homme ? Notamment lors de prises ponctuelles d'AINS ? Voilà ce que se demandent certains. Le conseil de prendre un AINS au cours d'un repas lors d'une prise chronique n'est ainsi pas remis en cause. Seule la prise en charge de l'aigu les incite à préconiser une prise en dehors repas.

La possibilité d'améliorer la prise en charge de la douleur aiguë en conseillant au patient de prendre des AINS en dehors des repas semble avantageuse. Toutefois, comme le souligne notamment Hilmer *et al.* (mais également Moore *et al.* et Rainsford et Bjarnason), une telle approche nécessite avant sa mise en application une étude évaluant la sécurité clinique des AINS utilisés de cette façon, notamment en terme d'effets indésirables gastro-intestinaux(34,35,37–39).

Ainsi, pour l'instant, au comptoir, aussi bien pour les prises en charge de l'aigu que du chronique, on suivra le consensus cité ci-dessus et retrouvé au niveau mondial, à savoir : une prise d'AINS au cours d'un repas afin d'éviter d'éventuels effets indésirables gastro-intestinaux.

a.2) Cas de l'interaction repas – paracétamol

Le paracétamol, antalgique de palier I, voit également son absorption retardée suite au ralentissement de la vidange gastrique(40). La prise de nourriture augmente de 20 minutes le T_{max} de comprimés de paracétamol/bicarbonate de sodium et de 1 heure celui de comprimés de paracétamol(41).

Par ailleurs, il a été rapporté qu'un repas riche en calories retient plus longtemps le paracétamol dans l'estomac qu'un repas faible en calories(42). Cela est cohérent avec les notions de physiologie digestive que nous avons vues, la vitesse de vidange gastrique étant inversement proportionnelle à la teneur en calories du repas(32).

Ici encore, la forme galénique va avoir un impact : les comprimés solides semblent plus impactés que les formes liquides ou à libération accélérée(40,41).

Comme dans le cas des AINS, l'interaction repas – paracétamol n'impacte pas l'AUC du médicament mais diminue sa C_{max} . Rien n'est établi mais un effet barrière des aliments et un phénomène d'encapsulation par le chyme gastrique sont là aussi envisagés(35,40–42).

Autre point commun, en termes d'efficacité et de durée d'analgésie, le même raisonnement que celui vu avec les AINS, par rapport au délai d'action du médicament, peut s'appliquer ici. Cependant, à l'inverse de ces derniers, le paracétamol présente une bonne sécurité d'emploi au niveau gastro-intestinal.

En conséquence, dans le cas d'une douleur aiguë, on conseillera au patient de prendre le paracétamol en dehors des repas : cela permettra une analgésie plus précoce, sans l'exposer à davantage d'effets indésirables gastro-intestinaux.

Dans le cas d'une prise chronique, le patient pourra avaler sa dose de paracétamol quand il le souhaite, pendant ou en dehors des repas.

Toutefois, le repère d'une prise au cours des 3 repas par jour peut aider certains patients à respecter les intervalles de temps préconisés entre 2 prises de paracétamol : pour eux, ce moment de prise présente donc un avantage supplémentaire.

Remarque : Dans tous les cas, ces intervalles de temps devront être rappelés au patient lors de la dispensation de ce médicament.

b) Effet délétère : augmentation de la dégradation gastrique de certains médicaments

Lors de leur passage dans l'estomac, certaines molécules sont susceptibles d'être dégradées. Une augmentation du temps de séjour gastrique laissera davantage de temps à ce phénomène. Une plus petite quantité de principe actif atteindra alors les sites de résorption : la biodisponibilité du médicament sera donc diminuée. C'est une autre conséquence défavorable de l'augmentation du temps de vidange gastrique.

b.1) Cas de l'interaction repas – érythromycine

L'érythromycine est instable en milieu acide. Plus le pH est bas, plus sa vitesse de dégradation est importante(43–46). Au niveau gastrique, la présence d'aliments, par leur effet tampon, va donc ralentir cette dégradation. Mais dans le même temps, l'augmentation du temps de vidange gastrique expose plus longtemps l'érythromycine à ce phénomène. Etant dégradé précocement, l'absorption de ce principe actif diminue.

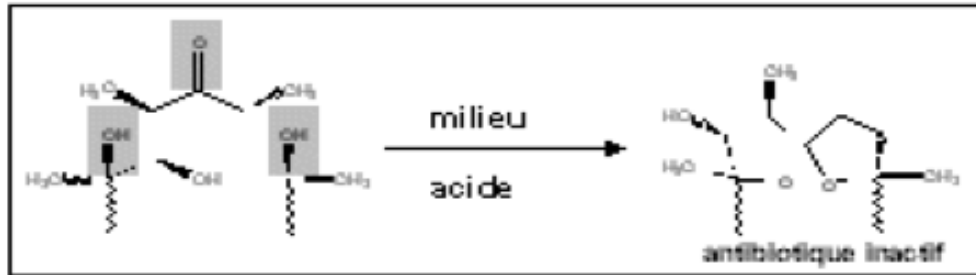


Figure n°9 : Dégradation de l'érythromycine en milieu acide(43).

Si sa tolérance digestive le permet, sa prise en dehors des repas, souvent 1 h avant, est ainsi recommandée, afin de limiter son temps de résidence gastrique(44).

Remarque : Egery® étant une gélule composée de microgranules gastro-résistants, l'intérêt de la prendre en dehors des repas peut être remis en question. Nous n'avons cependant pas trouvé d'étude concernant l'effet de l'alimentation sur cette forme galénique précise.

b.2) Cas de l'interaction repas – chlorambucil

A l'intérieur du tractus gastro-intestinal, le chlorambucil est instable. En effet, cette molécule subit une hydrolyse en milieu aqueux. Un temps de séjour gastrique supplémentaire va donc aggraver la dégradation précoce de cet anticancéreux. Une augmentation de son T_{max} et une diminution de sa C_{max} et de son AUC sont ainsi rapportées lorsqu'il est pris au cours d'un repas par rapport à une prise à jeun(10,47).

On conseillera à nos patients une prise de chlorambucil à jeun(10,44,48).

c) Effet bénéfique de l'augmentation du temps de vidange gastrique

A l'inverse, un temps de résidence gastrique supplémentaire peut parfois être bénéfique pour certains médicaments peu hydrosolubles, absorbés au niveau intestinal. En effet, ils ont ainsi plus de temps pour se dissocier et se solubiliser : une quantité solubilisée plus importante de médicament va donc atteindre l'intestin. Etant donné que la fraction disponible pour la résorption sera augmentée, une augmentation de l'absorption pourra se produire.

Toutefois pour que cela soit possible, deux conditions doivent être remplies :

- Que le composé soit stable en milieu acide,
- Que la perméabilité du médicament ne soit pas non plus une étape « trop » limitante de la résorption.

Dans la BCS, les molécules peu hydrosolubles appartiennent aux groupes II et IV. Malgré une perméabilité limitée, certains médicaments du groupe IV bénéficient tout de même de ce ralentissement gastrique. Cela montre bien l'effet imprévisible de l'alimentation sur ce groupe.

c.1) Cas de l'interaction repas – esters de céphalosporines

Le cefpodoxime proxétile (CP) et le céfuroxime axétile (CA) sont deux esters de céphalosporines pris par voie orale. Ces prodrogues ont été conçues afin d'améliorer la perméabilité de leur principe actif respectif. Toutefois, en augmentant leur lipophilie, on a diminué leur solubilité en milieu aqueux : ils sont ainsi classés dans le groupe IV de la BCS.

Comme le montre le tableau suivant, la prise de CP pendant ou après un repas améliore sa biodisponibilité :

	Augmentation par rapport à une prise à jeun (en %)	
	AUC	C _{max}
Prise de 400mg de CP comprimé pendant le repas	36%	45%
Prise de 400mg de CP comprimé 2h après le début du repas	43%	46%
Prise de 200mg de CP comprimé au milieu de différents repas*	21-33%	15-24%
Prise de 200mg de CP suspension avec le repas	11%	/

*repas isocaloriques dont la composition en lipides, glucides et protides variait.

Tableau n°7 : Taux d'augmentation de la biodisponibilité du cefpodoxime proxétile suivant le moment de prise par rapport à un repas(49,50).

On constate que plus la dose de CP prescrite est élevée, plus le bénéfice d'une prise pendant le repas est important(49).

En outre, ce gain est plus important pour une forme solide que pour une forme suspension voire solution de cefpodoxime proxétile(51–53). En effet, l'augmentation enregistrée dans le cas où le comprimé est pris avec le repas est significative(53) alors que celle de la suspension buvable est équivalente que celle-ci soit prise à jeun ou en mangeant.

Quant au CA, son AUC et sa C_{max} augmentent lorsqu'il est pris après un repas : sa biodisponibilité, de 30-40% lors d'une prise à jeun, augmente alors à 50-60%(44,54–56).

Cette interaction ne concerne cependant que la forme comprimé du CA : la biodisponibilité de sa forme granulé en suspension, qui est de 20-25% inférieure à celle de la forme comprimé, n'est en effet pas influencée par la prise de nourriture(44).

En effet, plus la dose à mettre en solution est importante, plus il faudra de temps au système pour solubiliser la totalité du médicament. L'augmentation du temps de vidange gastrique va fournir un délai supplémentaire. Il y a donc plus d'esters disponibles pour être résorbés au niveau intestinal : la biodisponibilité est augmentée.

Bien évidemment, si l'on améliore la solubilité du principe actif, par exemple en l'administrant sous forme de suspension buvable, le temps nécessaire à sa solubilisation diminue. Le bénéfice du

ralentissement de la vidange gastrique est donc plus marqué pour les formes solides que pour les formes suspensions voire solutions(49,52,53). La biodisponibilité du comprimé est ainsi significativement augmentée par le repas(53) alors que celle de la suspension buvable est équivalente à jeun ou en mangeant.

Remarque : La conclusion inverse sera valable en terme de vitesse d'absorption : la forme suspension passe plus vite l'estomac que la forme comprimé, son T_{max} va donc être davantage augmenté par la prise du médicament pendant le repas que la forme comprimé. Néanmoins ce délai d'action aura peu d'importance.

En outre, la nécessité d'un pH gastrique suffisamment bas pour obtenir une absorption satisfaisante a aussi été mise en évidence. Bien que le mécanisme ne soit pas totalement élucidé, on peut supposer que cette amélioration de l'absorption soit due à la fois à :

- une augmentation du temps de vidange gastrique, facilitant au final la résorption de l'ester,
- un pH gastrique suffisamment bas, évitant une hydrolyse enzymatique trop précoce de l'ester.

Ces 2 conditions se retrouvent aussi impliquées dans l'amélioration de l'absorption du CP.

Néanmoins, des mécanismes complexes impliqués dans la résorption de ces molécules semblent ne pas avoir encore été totalement élucidés.

Au comptoir, on préconisera aux patients une prise de ces céphalosporines au cours des repas afin d'améliorer à la fois leur biodisponibilité et leur tolérance digestive.

Remarque : Le cefotiam hexetil est un autre ester de céphalosporine pris par voie orale. Lui aussi semble appartenir à la classe IV de la BCS. Nous n'avons cependant pas trouvé d'étude évaluant un éventuel effet de la prise de nourriture sur sa biodisponibilité. Toutefois, son RCP indique que sa biodisponibilité n'est pas modifiée par les repas et recommande une prise avant les repas pour limiter la survenue d'effets indésirables digestifs(44).

c.2) Cas de l'interaction repas – spironolactone

La prise au cours du petit-déjeuner augmente respectivement de 71% et 119% la C_{max} et l'AUC de la spironolactone sans modifier significativement son T_{max} . Il en va de même pour ses métabolites, dans des proportions toutefois moindre(57).

Afin d'expliquer ces résultats, une des raisons avancées est que le repas, en retardant la vidange gastrique, a fourni un temps de résidence gastrique supplémentaire au médicament. La spironolactone étant faiblement hydrosoluble, ce temps additionnel a permis à une plus grande quantité de médicament de se solubiliser. Par conséquent, lors de son passage au niveau de son site d'absorption intestinal optimal, davantage de principe actif était disponible pour être résorbé(57,58).

Un temps de transit intestinal prolongé au niveau du site d'absorption optimal, l'effet bénéfique de la présence de sels biliaires, ainsi qu'une diminution de l'effet de premier passage hépatique ont aussi été suggérés comme mécanismes impliqués dans cette interaction repas – spironolactone (cf. parties 2.2.2.b et 2.2.3.b).

D'après une étude citée par Overdieck *et al.*, cette interaction ne semble toutefois pas avoir, sur le long terme, d'impact clinique significatif sur la pression artérielle et la fréquence cardiaque de sujets hypertendus. Cependant, Overdieck *et al.* la remettent en question(57). Une autre étude semble donc nécessaire afin d'améliorer nos connaissances sur ce dernier point.

En attendant de nouvelles données, on conseillera au patient une prise de spironolactone au cours du repas dans le but d'améliorer la biodisponibilité et la tolérance de ce médicament.

2.2.2 Impact de la modification des débits sanguins splanchniques et hépatiques

Dans l'heure suivant l'ingestion d'un repas, on observe une augmentation du débit sanguin splanchnique et hépatique(9,59,60).

Or la clairance hépatique des médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique est dite débit dépendant. Ces derniers vont donc voir leur clairance hépatique augmentée suite à cette élévation

du débit sanguin splanchnique et hépatique. Pour certains d'entre eux, les systèmes enzymatiques hépatiques peuvent alors être saturés. Dans ce cas, une diminution de l'effet de premier passage hépatique a lieu, ce qui se traduit par une augmentation de la biodisponibilité des médicaments concernés.

a) Cas de l'interaction repas – propranolol/métoprolol

Pris avec un repas riche en protéines, le métoprolol et le propranolol voient leur biodisponibilité augmenter respectivement de 40% et 50-80% (40).

Ce type de repas est connu pour être un facteur important d'augmentation des flux sanguins splanchniques et hépatiques. Or, comme précisé ci-dessus, ces deux médicaments ont des coefficients d'extraction hépatique élevés. Il est donc envisageable que l'ingestion simultanée de ce type de repas, en entraînant une élévation de ces flux sanguins, ait provoqué une saturation de l'effet de premier passage hépatique subit par ces médicaments, ce qui s'est traduit par une augmentation de leur biodisponibilité(61).

Cette amélioration de biodisponibilité n'a toutefois pas été observée avec les formes à libération prolongée de ces médicaments(23,40).

Cette galénique délivre le principe actif au fur et à mesure. On peut ainsi supposer que, même si ce dernier arrive avec une vitesse suffisamment élevée, il se retrouve en quantité insuffisante pour que l'effet de premier passage hépatique soit shunté. En outre, l'élévation des flux sanguins splanchnique et hépatique suite à un repas est un phénomène transitoire : une partie du principe actif ainsi libéré n'en bénéficie donc pas. Cela pourrait expliquer pourquoi, dans notre cas, les formes à libération prolongée ne sont pas impactées par cette interaction.

Selon Jauregui *et al.*, seul ce type de repas entraîne cette interaction. En effet, la prise de propranolol avec un repas riche en glucides ou pauvre en protéines ne s'accompagne pas d'une hausse de sa biodisponibilité(23). Toutefois, ces derniers résultats proviennent d'études réalisées sur le rat : une nouvelle étude chez l'homme serait donc souhaitable afin de les confirmer. Si tel était le cas, cela signifierait que l'augmentation des débits sanguins splanchnique et hépatique suite à ces repas est insuffisante pour shunter l'effet de premier passage hépatique de ces médicaments.

Les modifications pharmacocinétiques engendrées par cette IAM n'entraîne cependant aucune différence significative en ce qui concerne l'efficacité clinique de ces médicaments(23,40).

Malgré ce dernier point, on recommande une prise du métoprolol au cours du repas, afin d'améliorer sa biodisponibilité(44).

Quant au propranolol, un conseil similaire peut être donné, même si rien n'est précisé à ce sujet dans le RCP(44).

b) Cas de l'interaction repas – spironolactone

Au cours de son absorption, la spironolactone subit un effet de premier passage hépatique important(57). Or, lorsqu'elle est prise pendant un repas, une augmentation de sa concentration plasmatique et de celle de ses métabolites a été observée (cf partie 2.2.1.c.2).

Un des mécanismes évoqués afin d'expliquer cela est lié à l'augmentation des débits sanguins splanchnique et hépatique suite à l'ingestion d'un repas(23,57). En effet, dans un premier temps, cette augmentation a pu entraîner une élévation de la clairance hépatique de la spironolactone. D'où une formation plus importante de ses métabolites. Puis, le système a pu se trouver dépassé, ce qui a conduit à une augmentation de la biodisponibilité de la spironolactone. Dans les deux études consultées(57,58), les sujets avaient reçu un petit-déjeuner standard : les conditions étaient donc propices à un tel mécanisme.

Remarque : Nous n'avons malheureusement pas trouvé le coefficient d'extraction hépatique de la spironolactone, élément qui aurait pu renforcer cette hypothèse.

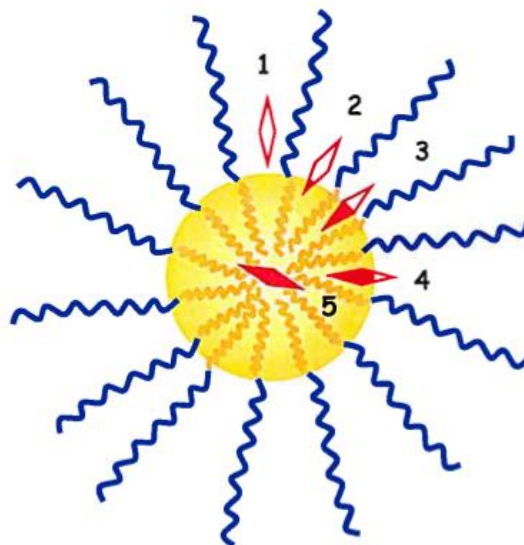
2.2.3 Impact de la libération des sels biliaires

Le tractus digestif est un milieu majoritairement aqueux. Les médicaments lipophiles y sont donc relativement peu solubles. Par définition, ils constituent ainsi les classes II et IV de la BCS.

Au niveau du duodénum, sous l'action des sels biliaires, la solubilité de ces médicaments peut néanmoins être améliorée. Si leur perméabilité membranaire et l'effet de premier passage hépatique qu'ils subissent ne sont pas des facteurs trop limitants, ce gain de solubilité augmentera alors leur

biodisponibilité(9,24). En effet, une plus grande fraction de ces médicaments sera sous forme résorbable au niveau des sites de résorption.

Pour cela, ces médicaments lipophiles doivent être incorporés, par les sels biliaires, au sein de micelles mixtes (comme lors de la digestion des lipides alimentaires).



(1) soluté soluble dans l'eau dans l'enveloppe, (2)-(4) solutés avec un ratio hydrophobie/hydrophilie équilibré avec des positions intermédiaires dans la micelle, (5) soluté hydrophobe incorporé dans le cœur.

Figure n°10 : Insertion d'un soluté dans une micelle en fonction de son hydrophobie(62).

Ces agents tensioactifs, stockés dans la vésicule biliaire, sont libérés dans la lumière duodénale suite à différents stimuli. Parmi ceux-ci, on note principalement : l'arrivée du bol alimentaire dans le duodénum et la libération de cholécystokinine (CCK). Or, cette hormone est relâchée dans le sang suite à la présence de lipides et d'acides aminés dans le duodénum. Par ailleurs, lors de la phase céphalique de la digestion, la stimulation du nerf vague est aussi responsable de la contraction de la vésicule biliaire.

Un repas standard, comportant une proportion suffisante de lipides et de protéines, est donc capable d'améliorer la solubilité de ces médicaments lipophiles pris de façon concomitante.

Toutefois, un repas riche en graisse est susceptible de maximiser cet effet de l'alimentation sur la solubilité de ces médicaments. En effet, bien que l'action des sels biliaires soit toujours le mécanisme prédominant, ce type de repas offre plusieurs autres avantages.

Tout d'abord, les lipides ingérés forment, au niveau gastrique, des gouttelettes lipidiques. Ces

structures peuvent permettre à une fraction d'un médicament lipophile de déjà se dissocier. De plus, la présence de lipides dans l'estomac retarde davantage la vidange gastrique que les glucides ou les protéines. Ceci peut être un atout supplémentaire pour un médicament peu hydrosoluble (cf partie 2.2.1.c).

Par ailleurs, d'après certaines sources, plus un repas est riche en graisses, plus la quantité de sels biliaires excrétés est importante.

Dès lors, on peut supposer que, pour certains médicaments, l'ensemble des avantages apportés par un repas riche en graisses soit requis pour améliorer suffisamment leur solubilité et, in fine, leur biodisponibilité.

A contrario, pour d'autres, il se peut que la quantité de sels biliaires libérés par un repas standard suffise. Un repas riche en graisses sera alors susceptible d'augmenter encore davantage leur biodisponibilité par rapport à un repas standard. Le cas qui suit, sur la griséofulvine, illustre bien ce double niveau d'impact.

Toutefois, certaines études n'ont été menées qu'en utilisant, dans leur protocole, un repas riche en graisses : il est donc difficile de savoir si un repas standard serait suffisant. Pour le patient, cette différence peut néanmoins être importante : elle peut se traduire par davantage de liberté ou de contrainte lors de la prise du traitement.

a) Cas de l'interaction repas – griséofulvine

La griséofulvine est un médicament lipophile, appartenant à la classe II de la BCS, dont la taille des particules est importante.

Lorsqu'elle est prise avec, respectivement, un repas pauvre et riche en graisses, des augmentations de 70 et 120% de son absorption, par rapport à une prise à jeun, ont été rapportées (63).

Plusieurs éléments peuvent expliquer ce gain : un temps de résidence gastrique supplémentaire (cf. partie 2.2.1.c), le brassage du bol alimentaire et surtout l'action des sels biliaires. Ces leviers, permis par la prise du repas, ont favorisé la dissolution et la solubilité de la griséofulvine d'où l'augmentation de son absorption(61,64).

Le repas riche en graisses, en fournissant des avantages supplémentaires (cf ci-dessus), a permis d'accentuer ce bénéfice.

Afin d'améliorer la dissolution du médicament, les industriels ont mis au point des formulations dans lesquelles la taille des particules de griséofulvine était réduite. Cependant, même avec cet avantage, l'effet positif du repas sur l'absorption de cette molécule demeure, et ce, qui plus est, si ce repas est riche en graisses(64).

D'ailleurs, dans le RCP du médicament, la prise du médicament a lieu au cours des repas(44).

On conseillera au patient de prendre ses comprimés de griséofulvine au cours du repas afin d'améliorer l'absorption du médicament.

b) Cas de l'interaction repas – spironolactone

La spironolactone étant une substance lipophile, la présence de sels biliaires au niveau intestinal est susceptible d'améliorer sa solubilité. Grâce à la formation de micelles, une plus grande quantité de principe actif est solubilisée, et donc disponible pour être résorbée au niveau de son site d'absorption intestinal optimal(57,58).

Par conséquent, ce mécanisme pourrait, en partie, contribuer à l'augmentation de biodisponibilité observée lorsque la spironolactone est prise au cours d'un repas (cf partie 2.2.1.c).

c) Cas de l'interaction repas – lapatinib

Pris avec un repas pauvre en graisses, le lapatinib voit sa C_{max} et son AUC multipliées par 2,5 par rapport à une prise à jeun. Cette augmentation déjà importante de sa biodisponibilité reste toutefois moindre que celle observée avec un repas riche en graisses, multipliant par 3 sa C_{max} et par 4,2 son AUC par rapport à une prise à jeun(40,65).

Un repas entraîne la précipitation précoce du lapatinib, dès l'estomac (cf partie 2.2.4). Toutefois, en stimulant la libération de sels biliaires, il permet aussi une meilleure solubilisation de ce médicament lipophile : sa biodisponibilité est ainsi augmentée. Quant à l'augmentation supérieure

observée avec les repas riches en lipides, elle est probablement liée à une stimulation plus importante de la libération de sels biliaires par ce type de repas.

On peut également supposer que la présence de gouttelettes lipidiques dans le chyme gastrique, suite à un repas contenant des lipides, puisse jouer un rôle dans la solubilisation du lapatinib.

D'après Koch *et al.*, l'action des sels biliaires ne semble toutefois pas être le seul mécanisme impliqué : ils évoquent une saturation de la glycoprotéine P et du CYP3A4 présents dans les entérocytes et dont le fonctionnement entraîne une diminution de l'absorption du lapatinib(65).

Suivant le même raisonnement, une saturation de l'effet de premier passage hépatique pourrait également être envisageable bien que le lapatinib soit métabolisé à la fois par les CYP3A4 et CYP3A5.

Le taux d'amélioration de la biodisponibilité du lapatinib est cependant très variable d'un patient à l'autre. De plus, les différences de composition des repas pris entre deux patients et celles entre les repas d'un même patient (ou si celui-ci en saute un) amènent une source de variabilité supplémentaire(10,65).

Ainsi, malgré la possibilité de diminuer les doses de lapatinib prises par le patient en utilisant cet effet des lipides alimentaires sur sa biodisponibilité, l'augmentation associée de la variabilité du traitement fait que nous recommandons une prise en dehors des repas(10).

Ce conseil semble être une alternative à la recommandation officielle(10) qui est de prendre le lapatinib au moins 1 heure avant ou 1 heure après le repas et de standardiser cette prise, dans le but de minimiser la variabilité intra-individuelle du médicament(10,66,67).

d) Cas de l'interaction repas – bicalutamide

L'interaction repas – bicalutamide illustre un cas particulier. Sa prise au cours d'un repas riche en graisses entraîne une augmentation de sa C_{max} . Là encore, il s'agit d'un médicament peu soluble bénéficiant de l'effet bénéfique des sels biliaires sur sa solubilité(10,47).

Toutefois, sa biodisponibilité reste inchangée qu'il soit pris à jeun ou non. Cela est dû à la pharmacocinétique particulière de ce médicament qui est absorbé à la fois au niveau de l'intestin

grêle et du gros intestin : ainsi, même si à jeun son absorption est lente, le médicament a tout le temps nécessaire pour être bien absorbé(10,44,47).

On conseillera donc une prise du bicalutamide au même moment de la journée, indifféremment par rapport aux repas(10,40,67,68).

2.2.4 Impact de la modification du pH gastrique

En 2010, la majorité des médicaments mis sur le marché étaient des médicaments ionisables et les chiffres de 1999 du World Drug Index rapportent que, sur 51 596 composés, 63% l'étaient (68,5% de bases et 15,5% d'acides)(7). En voici quelques exemples :

Acides faibles		Bases faibles	
Anticoagulants oraux	Méthotrexate	Antidépresseurs	Morphine
AINS dont Aspirine	Quinolones	Cimétidine	Neuroleptiques
Pénicillines	Sulfamides	Isoniazide	Quinine
Céphalosporines		Macrolides	
Diurétiques			

Tableau n°8 : Répartition de quelques médicaments en fonction de leur acidité ou de leur basicité(7,9,61).

D'après l'équation d'Henderson-Hasselbach, le profil de distribution de ces médicament dans un milieu aqueux, c'est-à-dire le rapport de concentration de leur formes ionisée et non ionisée, est fonction du pH de ce milieu(7,61).

$$pH = pKa + \log \frac{[A^-]}{[AH]}$$

Or, la prise d'un repas peut augmenter le pH gastrique. En effet, même si les aliments que nous mangeons stimulent la sécrétion d'acide gastrique, ils exercent aussi, lorsqu'ils sont présents dans l'estomac, un effet tampon. Cela a pour conséquence une élévation transitoire du pH gastrique : celui-ci passe ainsi en moyenne de 2,0 chez un individu à jeun à 5,0 lorsque cette personne se nourrit(25,69).

Par conséquent, un repas, en modifiant le pH gastrique, peut impacter sur l'état d'ionisation des

médicaments ionisables présents, en même temps que lui, dans l'estomac. La pharmacocinétique de ces médicaments peut alors être modifiée.

a) Modification de la solubilité et de la perméabilité des médicaments

Tout d'abord, un changement du pH du milieu peut modifier la solubilité des médicaments ionisables. De manière générale, un acide faible sera plus soluble quand le pH gastrique est élevé, c'est-à-dire pendant un repas. A l'inverse, une base le sera davantage en dehors des repas, lorsque le pH est faible(10,25,31,32,61,70).

La solubilité du lapatinib, une base faible, chute ainsi à des pH supérieur à 4,0(65), pH que l'on retrouve au niveau intestinal ainsi que dans l'estomac à l'état nourri. Si cette donnée était la seule à rentrer en jeu, un repas entrainerait donc une précipitation précoce de cette molécule, dès l'estomac (cf partie 2.2.4.a).

Ensuite, l'état d'ionisation d'une molécule peut changer sa perméabilité. En effet, comme précisé dans la première partie de cette thèse, la majorité des médicaments est résorbée par transport passif et seules les molécules lipophiles et apolaires sont éligibles à ce type de transport. En d'autres termes, la forme ionisée de ces médicaments n'est pas résorbée(7,9,61,70).

Pour illustrer cela, l'exemple souvent cité est celui de l'acide acétylsalicylique, un acide faible de $pK_a = 3,5$. Voici son profil de distribution pour quelques valeurs de pH :

	pH = 2,0	pH = 5,0	pH = 7,0	pH = 8,0
Rapport [AH] / [A ⁻]	$10^{1,5}$	$10^{-1,5}$	$10^{-3,5}$	$10^{-4,5}$

Tableau n°9 : profil de distribution de l'acide acétylsalicylique pour quelques valeurs de pH.

On constate que la forme non ionisée AH prédomine à pH 2,0. Prise à jeun, l'aspirine est donc facilement résorbée au niveau gastrique.

Remarque : Le repas n'a qu'un impact faible sur le pH de l'intestin grêle(69). Une fois dans ce dernier, le rapport [AH]/[A⁻] est donc relativement identique que le patient se soit nourri ou non.

2.3. Interactions avec des aliments en particulier

2.3.1 Les aliments riches en vitamine K

La vitamine K est une vitamine liposoluble. On en distingue trois formes(71):

La vitamine K1, ou phylloquinone	<ul style="list-style-type: none"> • Principale source alimentaire en vitamine K • Elle résiste à la congélation ainsi qu'à plusieurs modes de cuisson
La vitamine K2, ou ménaquinones	<ul style="list-style-type: none"> • Produite de façon endogène par notre flore intestinale • Aussi retrouvée en faible quantité dans certains aliments crus (foies et viandes, jaune d'œuf, poissons, lait, beurre, fromages)
La vitamine K3, ou ménadione	<ul style="list-style-type: none"> • Molécule de synthèse et précurseur de la vitamine K2

Tableau n°10 : les 3 formes de vitamine K(71-75).

Le tableau suivant illustre les principales sources de vitamine K alimentaire :

Aliments riches en vitamine K et leur teneur (en µg/100g)			
Chou frisé	817	Asperge, pruneau sec, soupe	65-50
Epinard	440	froide type Gaspacho	
Blette	327	Kiwi	40
Brocoli, chou de Bruxelles	140	Choucroute	25
Salade (dont cresson, laitue, roquette)	300-100	Haricot vert, artichaut, chou-fleur, carotte, raisin	16-13.7
Chou vert	109	Viande et volaille cuites	5.5-1.2
		Poire, abricot	6.4-4.4

Tableau n°11 : Aliments riches en vitamine K(72,73,75,76).

Remarque : Les herbes aromatiques sont aussi riches en vitamine K. Toutefois, compte tenu des faibles quantités ingérées au cours d'un repas, nous ne les avons pas fait figurer ici.

Dans ce tableau, on peut constater la place importante des légumes verts, en particulier ceux dont les feuilles sont vert foncé. Cela s'explique par la règle générale suivante : plus la plante est verte, plus elle est riche en vitamine K1(75). En effet, il existe une forte corrélation entre la teneur en chlorophylle des feuilles des plantes et leur concentration en vitamine K1(75).

Les huiles d'olive et de soja présentent également une teneur non négligeable en vitamine K1. Lors des repas, il faudra donc également prêter attention aux éventuelles préparations pouvant y avoir recours, notamment les vinaigrettes, les mayonnaises, les pâtisseries, les aliments frits ou cuisinés avec ces huiles.

A noter que les huiles d'arachide, de maïs, de carthame et de sésame ont une teneur en vitamine K1 très faible(75).

Toutefois la quantité de vitamine K ingérée par un individu présente une variabilité élevée. En effet, sa teneur dans un légume peut varier en fonction de nombreux paramètres : l'espèce du légume, les conditions environnementales dans lesquelles il a poussé, la zone géographique où il a été cultivé, sa maturité, la partie de la plante consommée(71,75,77,78). De plus, sa biodisponibilité n'est pas de 100%(71,77) et, comme il s'agit d'une vitamine liposoluble, sa prise avec d'autres aliments, notamment des lipides, peut augmenter son absorption.

a) Cas de l'interaction aliments riches en vitamine K – AVK

Les anti-vitamines K (AVK) exercent leur action anticoagulante indirecte en maintenant un stock limité de vitamine K sous forme active au niveau hépatique. Etant donné leur pharmacodynamie, il existe donc une interaction vitamine K – AVK. Cette dernière est d'ailleurs utilisée dans certains cas de surdosage en AVK : l'administration au patient d'une dose pharmacologique de vitamine K per os permet alors de ramener l'activité anti-coagulante dans des valeurs thérapeutiques cibles(79).

Or la vitamine K que l'on ingère est sous forme active. En théorie, une modification de l'apport alimentaire en vitamine K est donc susceptible de faire varier le stock hépatique de vitamine K active et, par conséquent, de déséquilibrer le traitement AVK d'un patient. L'individu se retrouve alors en situation soit :

- de sous dosage, pouvant entraîner des complications thrombotiques,
- de surdosage, l'exposant à des complications hémorragiques.

De nombreux rapports de cas et études traitent de cette IAM. En voici quelques-uns présentés sous forme de tableau :

Etude de Pedersen <i>et al.</i> (80)	<ul style="list-style-type: none"> • La consommation importante de légumes riches en vitamine K diminue l'effet anticoagulant de la warfarine. • Cette diminution est plus importante quand ils sont consommés pendant 7 jours consécutifs. • Leur absorption pendant 1 jour suffit déjà à faire passer l'activité coagulante de certains sujets au-dessus de la zone thérapeutique.
Etude de Karlson <i>et al.</i> (81)	<ul style="list-style-type: none"> • La prise pendant plusieurs jours consécutifs de 250 g de brocoli ou d'épinard tend à faire augmenter la coagulation de sujets sous warfarine
Etude de Lubetsky <i>et al.</i> (82)	<ul style="list-style-type: none"> • Lors de l'instauration d'un traitement par warfarine, des patients ayant un régime alimentaire contenant plus de 250 µg/j de vitamine K ont eu des INR plus bas que ceux qui en consommaient moins. • Ces patients qui absorbaient en moyenne 505 µg/j de vitamine K nécessitaient des doses plus élevées de warfarine que les autres.

Tableau n°12 : Etudes relatives à l'interaction AVK – vitamine K.

Cependant, malgré toutes ces données, plusieurs zones d'ombres persistent. En effet, bien que la valeur de 250 µg/j revienne dans plusieurs publications(80–82), un seuil précis de variation d'apport en vitamine K alimentaire à ne pas dépasser ne semble pas clairement établi. De même, pour certains, une modification de l'apport en vitamine K pendant un jour suffit à déséquilibrer l'anticoagulation(82) alors que, pour d'autres, plusieurs jours sont nécessaires(81).

Ces incertitudes peuvent s'expliquer par la grande variabilité intra- et inter-individuelle à la fois des AVK et de la vitamine K(71,77,78,83,84). En outre, il semble que les patients ayant un régime alimentaire riche en vitamine K soient moins à risque de voir leur traitement déséquilibré par une modification de leur apport alimentaire en vitamine K (en comparaison avec ceux ayant un régime faible en cette vitamine)(78).

Plus récemment, des approches qualitatives ou semi-qualitatives utilisant cette interaction afin d'améliorer le maintien d'une anticoagulation stable chez les patients sous AVK ont également fait l'objet de publications. Ces approches consistent à inviter le patient à adapter sa quantité de vitamine K alimentaire consommée, lorsque l'INR n'est pas dans la zone cible, plutôt que d'ajuster la dose d'AVK(71,78,83).

En pratique, il s'agit donc d'une IAM bien documentée et ayant un impact clinique. Afin d'atténuer son effet, il a été conseillé, depuis de nombreuses années, aux patients sous AVK de limiter leurs apports en vitamine K, dans le but d'améliorer la stabilité de l'anticoagulation. Certains professionnels de santé recommandent même d'éviter les aliments riches en vitamine K(85). Cependant, d'autres s'opposent à ce conseil dans le sens qu'il pourrait conduire à des carences en minéraux et autres vitamines présents dans ces aliments(71,75,85,86).

On conseillera donc plutôt aux patients sous AVK de ne pas modifier leurs habitudes alimentaires afin de maintenir un apport constant en vitamine K alimentaire(71,75,77,87).

Si toutefois des modifications du régime alimentaire étaient envisagées, cela devrait se faire en concertation avec les professionnels de santé concernés et être accompagné d'un renforcement de la surveillance biologique et clinique.

Enfin, dans le cas de patients sous AVK ayant des apports alimentaires en vitamine K faibles, une adaptation de leur régime alimentaire, pour que celui-ci contienne les apports journaliers recommandés en vitamine K, pourrait être envisagée. Cependant, cela nécessite une très forte implication du patient (triple compliance vis-à-vis du traitement, du renforcement de la surveillance et du nouveau régime alimentaire).

Remarque : Le chou de Bruxelles augmente aussi le métabolisme des AVK. La consommation de ce légume vert est donc doublement susceptible de déséquilibrer un traitement AVK.

A l'inverse, une revue récente rapporte que certains aliments sont riches en dérivés de la warfarine comme notamment le fenouil, le piment, le poivron et le radis noir (Mouly, Nutescu). De tels aliments peuvent donc augmenter l'effet des AVK. Il s'agit là encore d'une interaction pharmacodynamique : le conseil de ne pas modifier ses habitudes alimentaires vis-à-vis de ces aliments semble donc de circonstance.

2.3.2 Les aliments riches en calcium

Le calcium, Ca^{2+} , est un cation divalent : il est donc capable de se lier avec certains médicaments présentant une structure chimique composée de groupes donneurs d'électrons. Ainsi, si du calcium se retrouve dans notre tube digestif en contact avec un tel médicament, des chélates, complexes difficilement résorbables, vont se former avec une fraction de la dose totale du médicament ingéré. Cette fraction n'étant plus disponible pour l'absorption, la biodisponibilité du médicament est réduite.

Aliments riches en calcium associés à la quantité de calcium qu'ils contiennent*			
Fromages à pâte ferme (comté, gruyère, etc.)	1100-750	Fromage blanc, yaourt	160-140
Céréales pour petit-déjeuner, enrichies en vitamines et minéraux	350	Croque-monsieur, pizza, quiche	250-110
Sardines appertisées, égouttées	350	Epinards	140
Lait (250 ml)	325	1 œuf (suivant la cuisson)	150-40
Fromages à pâte molle (camembert)	300-150	Haricots (blancs ou verts)	65-50

* exprimée en grammes pour 100 g d'aliment sauf mention contraire indiquée.

Tableau n°13 : Aliments riches en calcium(76,88-90).

Remarque : Les herbes aromatiques et les fruits sec et oléagineux ont aussi une forte teneur en Ca^{2+} . Toutefois, compte tenu des faibles quantités ingérées au cours d'un repas, nous ne les avons pas fait figurer ici. Quant aux boissons autres que le lait, celles à teneur élevée en calcium sont indiquées dans la partie 3.1.

a) Cas de l'interaction aliments riches en calcium – tétracyclines

La structure de base des tétracyclines est un noyau naphtacène-carboxamide comportant plusieurs substituants hydroxyles. Par conséquent, le calcium peut interagir avec cette famille d'antibiotiques.

Toutefois, toutes les tétracyclines ne présentent pas le même niveau de sensibilité vis-à-vis du Ca^{2+} : elles ne sont donc pas toutes impactées de la même manière.

D'un côté, les premières générations de tétracyclines sont très sujettes à cette interaction. Ainsi, la quantité de calcium nécessaire pour interagir avec elles est très faible : 16 mL de lait (soit 37,5 mg de Ca^{2+}) suffisent déjà à réduire la biodisponibilité de 250 mg de tétracycline d'environ 40-50%(91). Et, à titre d'exemple, 300 mL de lait diminuent les biodisponibilités de la tétracycline, de l'oxytétracycline et de la métacycline de respectivement 50, 64 et 63%(40).

Par conséquent, afin de préserver leur biodisponibilité, il convient d'éviter la prise d'aliments riche en calcium avec ces tétracyclines. Mais, même en évitant ces aliments, un repas, composé d'aliments ayant une teneur en calcium moindre, est lui aussi capable d'impacter leur biodisponibilité(92). Et ce d'autant plus que le Ca^{2+} n'est pas le seul cation divalent de notre alimentation (Mg^{2+} , Zn^{2+} , Fe^{2+} notamment)(93). La prise de tétracycline au cours d'un repas entraîne ainsi une diminution de sa biodisponibilité de 46% et celle de l'oxytétracycline est réduite de 41%(94).

En terme d'efficacité clinique, il faut rappeler que ce sont des antibiotiques temps-dépendants. Or Welling *et al.* ont estimé que la concentration plasmatique moyenne de 250 mg de tétracycline, pris à jeun toutes les 6h, est d'environ 4,5 $\mu\text{g/mL}$ mais que celle-ci chute à 2,4 $\mu\text{g/mL}$ lors d'une prise avec un repas. Cette dernière concentration serait alors insuffisante pour lutter efficacement contre les bactéries les moins sensibles(95).

C'est pourquoi l'on recommande de prendre les tétracyclines de premières générations en dehors des repas, et ce, malgré leurs effets indésirables digestifs(40,44).

A l'opposé, la doxycycline et la minocycline sont moins impactées par le Ca^{2+} : leur biodisponibilité n'est réduite que de 26% et 14%, respectivement, lorsqu'elles sont prises avec un repas(94). Néanmoins, il convient d'éviter quand même la prise concomitante de produits riches en calcium, puisque du lait réduit déjà leur biodisponibilité respectivement de 30% et 27%(94).

En terme d'efficacité clinique, Welling *et al.* ont, cette fois-ci, estimé que la concentration plasmatique de 200 mg/jour de doxycycline prise à jeun est d'environ 4,4 $\mu\text{g/mL}$ et de 4,0 $\mu\text{g/mL}$ en mangeant. Cette faible diminution serait peu susceptible d'entraîner une inefficacité, même dans le cas des bactéries les moins sensibles(95).

Ces deux tétracyclines de dernière génération peuvent donc être prises au cours des repas, afin d'améliorer leur tolérance digestive. On conseillera, toutefois, d'éviter que ces repas ne contiennent des aliments riches en calcium.

Nota Bene : depuis respectivement 2001 et 2002, la tétracycline (hors association) et l'oxytétracycline per os ne sont plus commercialisées en France(44). Nous les avons néanmoins évoquées ici afin de mieux montrer les variations d'impact de cette IAM.

b) Cas de l'interaction aliments riches en calcium – quinolones

Comme pour les tétracyclines, il semble que le calcium n'impacte pas avec la même intensité l'ensemble des quinolones. Différents degrés de sensibilité vis-à-vis de ce cation divalent semblent ainsi coexister au sein de cette famille d'antibiotique.

La ciprofloxacine et la norfloxacine sont les deux molécules les plus à risque.

La première voit sa concentration plasmatique être significativement abaissée durant la totalité des 10 heures qui suivent son absorption avec 300 ml de lait entier (soit 360 mg de Ca^{2+}) ou de yaourt (soit 450 mg de Ca^{2+}). En terme de C_{\max} et d'AUC, des diminutions respectives de 36% et 30% (avec le lait) et de 47% et 36% (avec le yaourt) ont ainsi été rapportées(96).

Toutefois, ces résultats sont en contradiction avec l'étude croisée de Frost *et al.* qui ne trouve aucune différence significative en terme de C_{\max} , T_{\max} et AUC. Cette dernière, réalisée auprès de 20 volontaires, suivait pourtant le protocole suivant : une prise de 750 mg de ciprofloxacine soit (A) après un petit-déjeuner standard ; (B) au milieu d'un petit-déjeuner riche en calcium et en graisses ; (C) 2 heures après un petit-déjeuner ; (D) à jeun. Cependant, nous trouvons les résultats de cette étude surprenants. En effet, l' $AUC_{\text{à jeun}}$ mesurée dans cette étude se trouve être inférieure à celle rapportée par Neuvonen *et al.* qui n'avaient pourtant utilisé qu'une dose de 500 mg de ciprofloxacine. De plus, la situation (B) a réduit de 13 minutes le T_{\max} de l'antibiotique par rapport à une prise à jeun, là où les situations (A) et surtout (C) l'ont augmenté de 12 et 22 minutes respectivement(97).

Quant à la norfloxacine, sa concentration plasmatique est significativement plus basse durant la totalité des 10 heures qui suivent son absorption avec du lait : une diminution significative de 40% de sa C_{max} et de son AUC par rapport à une prise avec de l'eau du robinet est ainsi rapportée(98).

D'un point de vue clinique, ces interactions avec des aliments riches en calcium peuvent être significatives. En effet, si les germes à l'origine de l'infection se trouvent être suffisamment sensibles à ces deux fluoroquinolones, il se peut que le traitement soit efficace. Cependant, si ces derniers ne présentent qu'une sensibilité modérée, cette baisse de la biodisponibilité de ces antibiotiques augmente le risque d'échec thérapeutique et d'apparition de nouvelles résistances vis-à-vis de ces traitements(96,98).

Néanmoins, il semblerait que ces deux fluoroquinolones, ou tout du moins la ciprofloxacine, soient moins sensibles vis-à-vis des repas que les tétracyclines. En effet, aucune différence significative de la C_{max} et de l'AUC de la ciprofloxacine n'a été observée, lorsque celle-ci a été prise, sous forme suspension, après un petit-déjeuner standard riche en graisses par rapport à une prise à jeun(99).

Quant aux autres fluoroquinolones, elles semblent nettement moins sensibles à cette interaction calcium – quinolones :

- Un petit-déjeuner standard riche en graisses (contenant 180 ml de lait entier), bien que retardant d'une heure l'absorption de la lévofloxacine, ne réduit sa C_{max} que de 14%, ce qui a été jugé comme cliniquement non significatif(100).
- 300 ml de lait entier (soit 360 mg de Ca^{2+}) ne modifient pas la C_{max} de 200 mg d'ofloxacine et ne réduit son AUC que de 6%. Des réductions plus importantes (diminution de 18% de la C_{max} et de 8% de l'AUC) sont observées lorsque cette même dose est prise avec 300 ml de yaourt (soit 450 mg de Ca^{2+}). Toutefois, il est probable que ces diminutions ne soient pas cliniquement significatives(101).
- 240 ml de lait, bus 30 minutes avant de prendre 300 mg d'ofloxacine, ne diminuent que de 3% sa C_{max} et son AUC. Et lorsque cette même dose est prise 30 minutes après un petit-déjeuner standard, des diminutions plus importantes de l'ordre de 18% pour sa C_{max} et de 5% pour son AUC ont lieu mais sont toujours jugées non significatives cliniquement(102).

- La C_{max} de la moxifloxacine n'est que légèrement réduite et son AUC reste inchangée quand elle est prise après des produits laitiers ou après un petit-déjeuner standard riche en graisses. Il semblerait même que le Ca^{2+} ne forme aucun complexe avec cette molécule(103).

Au comptoir, afin d'améliorer leur tolérance digestive, on conseillera de prendre les fluoroquinolones au cours du repas.

Concernant les aliments riches en calcium :

- On conseillera au patient d'éviter leur prise concomitante ou à proximité du médicament, si celui-ci est de la ciprofloxacine ou de la norfloxacine (afin d'éviter une diminution de leur absorption).
- A l'opposé, le patient pourra prendre sa moxifloxacine avec eux s'il le désire.
- Enfin, pour les patients prenant d'autres fluoroquinolones, une éviction de ces aliments n'est pas obligatoire. Par précaution, il pourrait, tout de même, être prudent de les éviter, dans le cas de germes peu sensibles à la molécule prescrite.

c) Cas de l'interaction aliments riches en calcium – bisphosphonates

Etant donné leur mécanisme de fixation osseuse, les bisphosphonates ont une affinité élevée pour le calcium. Ces médicaments possèdent en effet une structure chimique comprenant 2 voire 3 groupes hydroxyles. Ils peuvent ainsi se lier au Ca^{2+} présent dans l'hydroxyapatite, ce qui leur permet de s'adsorber à l'os et d'empêcher la résorption osseuse.

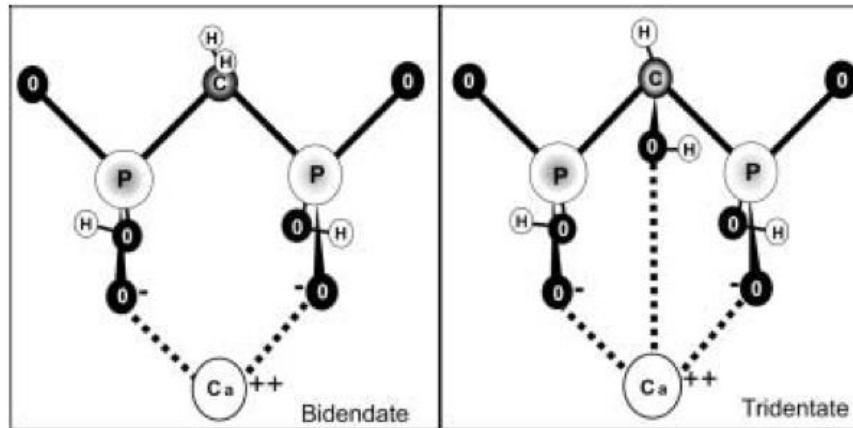


Figure n°11 : Schémas des liaisons bidentate et tridentate d'un bisphosphonate au calcium (104).

Mais, du fait de leur forte affinité pour ce cation, si durant leur trajet gastro-intestinal, les bisphosphonates se retrouvent en présence de calcium alimentaire, une interaction est susceptible de se produire et entraîner la formation de chélates. Par exemple, à $\text{pH} > 5$, le Ca^{2+} forme avec l'alendronate des sels insolubles(105).

Cette interaction est donc d'autant plus préjudiciable pour cette classe de médicaments que leur biodisponibilité orale est vraiment très faible(106) :

- inférieure à 1% pour ceux contenant un atome d'azote, tel que l'alendronate et le risédronate,
- entre 2 et 2,5% pour ceux qui n'en contiennent pas, comme le clodronate, l'étidronate et le tiludronate.

Comme dans le cas des tétracyclines, les autres cations divalents présents dans notre alimentation peuvent aussi chélater les bisphosphonates. Cela semble particulièrement vrai avec les ions fer, Fe^{2+} (107,108). Par conséquent, une prise de bisphosphonate pendant un repas n'est pas envisageable, même si l'on veillait à ce que celui-ci ne comporte pas d'aliment source de calcium.

Cette sensibilité vis-à-vis des cations divalents est telle que l'on recommande que ces médicaments soient pris avec de l'eau du robinet, le matin, à jeun, au moins 30 minutes à 1 heure avant d'ingérer une boisson ou un petit-déjeuner.

Plusieurs études se sont d'ailleurs intéressées à l'impact de la prise de nourriture sur leur biodisponibilité ainsi qu'à l'effet sur cet impact d'espacer le moment d'ingestion de la nourriture

de celui de la prise de ces médicaments. Les résultats de certaines d'entre elles sont présentés dans le tableau suivant.

	Alendronate	Clodronate	Risédrone
4 heures avant le petit-déjeuner	–	–	Référence
2 heures avant le petit-déjeuner	Référence	Référence	–
1 heure avant le petit-déjeuner	Diminution de 40%	Diminution de 10%	Diminution de 32%
30 minutes avant le petit-déjeuner	Diminution de 40%	Diminution de 31%	Diminution de 56%
Pendant le petit-déjeuner	Souvent taux non mesurable	Diminution de 90%	–
2 heures après le repas	Diminution de 90%	Diminution de 66% (après un petit-déjeuner)	Diminution de 52% (après un diner)

Tableau n°14 : Impact du moment de prise des bisphosphonates par rapport au repas sur leur biodisponibilité(105,108,109).

En termes de conseil, une prise optimale 4 heures ou 2 heures avant le petit-déjeuner, trop contraignante pour le patient, semble à exclure. En effet, cela l'obligerait à interrompre son sommeil et à ne pas se recoucher dans la demi-heure suivante (voir recommandation ci-dessous).

On préconise donc une prise de l'alendronate au moins 30 minutes avant le petit-déjeuner. En effet, qu'il soit pris ainsi ou 1 heure avant ce repas, sa biodisponibilité diminue de la même manière.

De même, on conseille une prise du risédronate ou du clodronate au moins 30 minutes avant et au mieux 1 heure avant le petit-déjeuner ; la recommandation des fabricants du risédronate étant au moins 30 minutes d'écart et 1 heure pour ceux du clodronate.

A noter qu'afin d'améliorer la compliance du patient, une alternative existe dans le cas du risédronate : celui-ci peut être pris à au moins 2 heures d'intervalle de toute ingestion de nourriture ou de boisson. Cela est justifié par une diminution de biodisponibilité équivalente lorsque le médicament est pris 30 minutes avant le petit-déjeuner ou 2 heures après le diner(109).

Par ailleurs, on rappellera au patient qu'il est recommandé de prendre les comprimés de bisphosphonates entiers, avec un grand verre d'eau du robinet, en position debout ou assise et de ne pas s'allonger dans les 30 minutes qui suivent la prise. Cela a pour but d'éviter d'éventuelles lésions œsophagiennes. En cas de prise vespérale (alternative possible pour le risédronate), cette dernière précision à encore davantage son importance.

d) Cas de l'interaction aliments riches en calcium – aténolol / sotalol

Le calcium présent dans notre alimentation serait aussi susceptible d'interagir avec l'aténolol et le sotalol(9,61). Deux études de 1979 rapportent en effet une diminution significative de l'AUC de l'aténolol(110) ainsi que de la C_{max} et de l'AUC du sotalol(111), lorsque ces deux médicaments sont pris dans les conditions suivantes :

Prise de l'aténolol	<ul style="list-style-type: none"> • immédiatement après un petit-déjeuner standard comportant notamment 150 ml de lait.
Prise du sotalol	<ul style="list-style-type: none"> • soit avec un repas standard comportant notamment 150 ml de lait. • soit avec 500 ml de lait écrémé. • soit avec 500 ml d'une solution de gluconate de calcium (dont la concentration en Ca^{2+} est équivalente à celle du lait).

Tableau n°15 : Conditions de prise de l'aténolol et du sotalol dans les études de Melander *et al.* et Kahela *et al.*(110,111).

Afin d'expliquer cet impact de l'alimentation, tous les regards se sont tournés sur la phase d'absorption de ces deux bêta-bloquants hydrophiles. En effet, leur dose absorbée est excrétée de façon quasi-inchangée par le rein(44,110,111).

Toutefois, le rôle du calcium dans cette interaction n'est pas clairement établi par tous. Pour Melander *et al.*, les aliments ont compromis l'absorption de l'aténolol mais le mécanisme sous-jacent n'est pas clair(110). Seuls Kahela *et al.*, dont l'étude ne comportait que 5 volontaires, vont plus loin et incriminent le calcium comme l'un des facteurs responsables(111). La réalisation d'une nouvelle étude, afin de clarifier davantage cette interaction, pourrait donc être envisagée. Celle-ci se justifie d'autant plus que, Barnwell *et al.* envisagent, quant à eux, une implication des acides biliaires dans la diminution de la biodisponibilité de l'aténolol, mécanisme pouvant également

concerner d'autres bêta-bloquants hydrophiles(40,112). Cette étude pourrait également être conçue afin de voir ce que devient cette IAM dans le cas de prises répétées de ces médicaments. En effet, l'impact clinique de cette interaction n'est, pour l'instant, pas démontré(40,110).

En attendant les résultats d'une telle étude, nous conseillons au patient une prise de l'aténolol ou du sotalol soit pendant soit en dehors des repas. Il pourra choisir ce qu'il préfère. Cela est susceptible d'améliorer sa compliance. Il devra ensuite toujours le prendre ainsi afin de limiter la variabilité intra-individuelle.

e) Cas de l'interaction aliments riches en calcium – estramustine

Le calcium alimentaire peut également former des chélates avec l'estramustine et ses métabolites actifs et ainsi diminuer leur absorption(47).

L'AUC de cet anticancéreux est ainsi réduite de 60% et 40%, lorsqu'il est pris respectivement avec 200 ml de lait (soit 240 mg de Ca^{2+}) ou un petit-déjeuner standard pauvre en Ca^{2+} . De même, sa C_{max} diminue respectivement de 70% et 50%(40,113).

Remarque : Les données dont nous disposons sur cette interaction sont limitées. Elles ne proviennent que de l'étude de Gunnarsson *et al.* Or, celle-ci ne comptait que 6 patients et seules les concentrations plasmatiques d'estromustine et d'estrone (2 métabolites de l'estramustine) ont pu être détectées(113).

Il convient donc d'éviter la prise d'estramustine avec les aliments riches en calcium mais également à proximité d'un repas(10,40). En effet, même si ce repas ne contient qu'une faible quantité de calcium, celle-ci peut suffire à chélater cet anticancéreux et ses métabolites. De plus, on peut supposer que, comme pour les tétracyclines de premières générations, les autres cations divalents contenus dans le repas peuvent aussi jouer un rôle.

Par conséquent, on conseillera une prise d'estramustine au moins 1 heure avant ou 2 heures après la prise des repas afin de préserver sa biodisponibilité.

2.3.3 Les aliments riches en tyramine

La tyramine est un amine biogène présent dans notre alimentation. Cette amine biogène est issue de la décarboxylation enzymatique de la tyrosine.

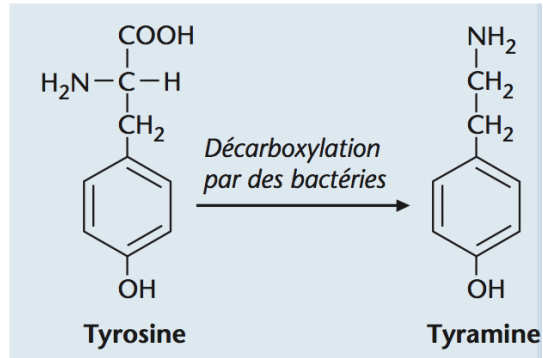


Figure n°12 : Illustration de la formation de la tyramine à partir de la tyrosine(114).

Les enzymes nécessaires à cette réaction peuvent notamment être apportées par les bactéries présentes dans nos aliments. Par conséquent, on retrouve des teneurs en tyramine plus importantes dans des aliments ayant dans leur processus de fabrication une étape de fermentation, facilitant de principe l'activité bactérienne. On en trouve aussi davantage dans des produits « vieillis », rassis ou avariés, ces derniers ayant été, avec le temps, colonisés par des bactéries.

La tyramine a d'ailleurs été proposée comme un des marqueurs chimiques de contamination bactérienne afin d'évaluer les conditions de stockage et de fabrication des aliments et de leurs matières premières.

Aliments et boissons riches en tyramine et leur teneur (en mg/kg ou mg/L)			
<u>Poissons :</u>		<u>Produits laitiers :</u>	
Harengs fumés	3030	Cheddar	8-1530
Poissons fermentés	49,1-47,2	Emmental	11-958
<u>Sauces :</u>		Fromage de lait caillé	335
Sauce de poisson	107-105	Fromage à pâte dure	83-113
<u>Viandes et volailles :</u>		Fromage (moyenne)	68,5-104
Charcuterie fermentée	136	Bleu, roquefort	63-104
Autres aliments à base de viande affinée	44	<u>Boissons alcoolisées :</u>	
<u>Légumes :</u>		Bière et vin liquoreux	6
Choucroute	55	Vin blanc mousseux	4.9
Préparations contenant des extraits de levures		Chianti	1,8-25,4

Tableau n°16 : Aliments et boissons riches en tyramine(40,115).

Au niveau de notre organisme, la tyramine exerce une action sympathomimétique indirecte : sa présence au niveau neuronal entraîne une libération de noradrénaline (NA) dans la fente synaptique. La NA libérée stimule alors le système sympathique.

Pour éviter à l'organisme de subir cette action sympathomimétique indirecte suite à l'ingestion de tyramine alimentaire, un phénomène physiologique de détoxification existe. En tant que monoamine, elle va être métabolisée au niveau digestif et hépatique par la monoamine oxydase (MAO), enzyme qui assure un rôle dans la détoxification des amines alimentaires.

Deux isoformes de cette enzyme ont été identifiées : la MAO type A et la MAO type B. Ces dernières se distinguent, notamment, au niveau de leur distribution tissulaire.

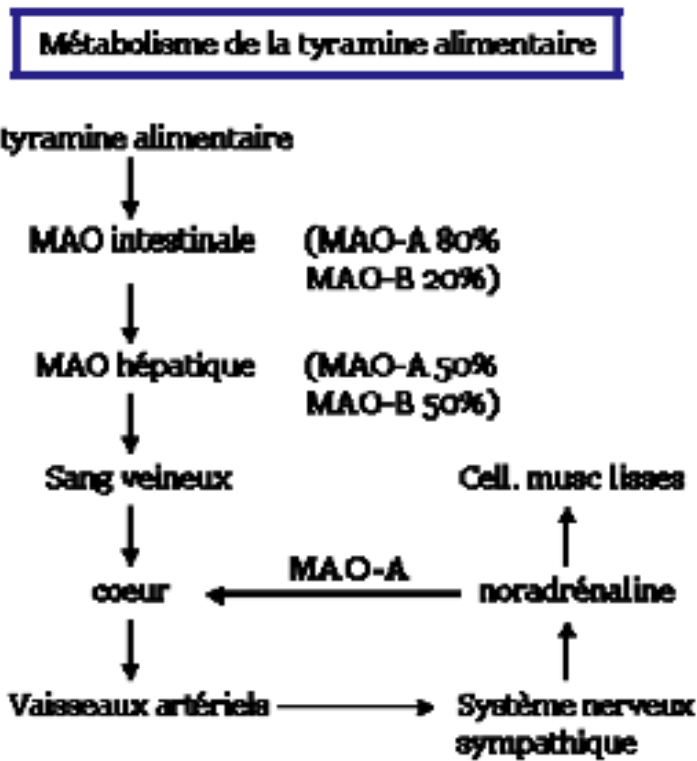


Figure n°13 : Schéma du métabolisme de la tyramine alimentaire(116).

Les deux isoenzymes peuvent métaboliser la tyramine. Toutefois, compte tenu de leur répartition, on considère que le métabolisme de la tyramine alimentaire (au niveau digestif et hépatique) est principalement assuré par la MAO-A.

a) Cas de l'interaction aliments riches en tyramine – IMAO

Depuis les années 60, des cas de crises hypertensives ont été signalés chez des patients sous inhibiteurs de la MAO (IMAO) qui consommaient des aliments ou boissons contenant de la tyramine. Le fromage étant l'aliment qui était le plus souvent impliqué dans ces cas, cette interaction fût surnommée « cheese effect ».

Cette interaction est liée à l'action physiologique de la tyramine, à la façon dont l'amine alimentaire est métabolisée (cf ci-dessus) et au mécanisme d'action des IMAO.

Les IMAO de 1^{ère} génération sont non sélectifs et irréversibles. Ils inhibent donc toutes les MAO quelles que soient leurs localisations. La tyramine alimentaire n'étant plus détoxifiée, elle atteint la circulation plasmatique et les neurones. La noradrénaline (NA) est donc libérée (action sympathomimétique indirecte) et comme, à son tour, elle n'est pas régulée par la MAO, elle se retrouve en grande quantité dans la fente synaptique : le système sympathique est hautement stimulé. D'où les symptômes de crise hypertensive qui en découlent.

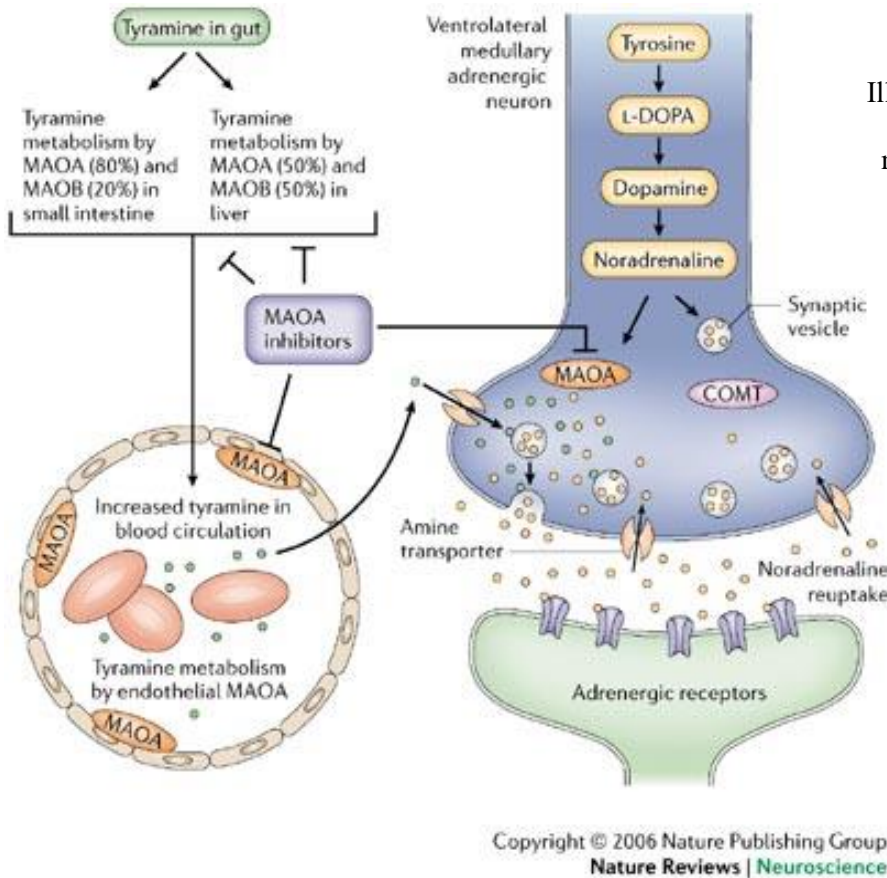


Figure n°14 :
Illustration de l'effet
des IMAO sur le
métabolisme de la
tyramine(199).

Cette interaction a conduit à la mise en place de recommandations diététiques strictes pour les patients traités par IMAO avec une éviction par rapport aux aliments contenant de la tyramine.

De nombreuses études ont été menées sur cette interaction médicament-aliment. En 1989, Brown *et al.* considéraient que la liste d'aliments interdits était trop importante et conduisait à un manque de compliance du patient. Pour eux, seulement 4 catégories d'aliments justifiaient une interdiction totale(117) :

- le fromage fermenté,

- les viandes de salaison, poissons marinés ou fumés,
- les levures des bières ou de suppléments vitaminiques,
- les fèves.

Par la suite, les IMAO-A et les IMAO-B, sélectifs respectivement de la MAO-A et de la MAO-B, ont été développés. Cette sélectivité limite le risque de « cheese effect », l'autre isoforme jouant un rôle de soupape. Grâce à cela, un patient ayant une dose jusqu'à 900 mg/j de moclobémide, un IMAO-A utilisé comme antidépresseur, peut consommer de la tyramine alimentaire. Toutefois, une partie du pool enzymatique étant inhibée, les patients ne peuvent tout de même pas en consommer des quantités aussi importantes qu'un individu sans traitement. La prise de grande quantité d'aliments riches en tyramine, comme 50 g de fromage affiné, est ainsi à éviter(118).

Etant donnée que la MAO-A est la principale isoenzyme responsable du métabolisme de la tyramine alimentaire, le risque de crise hypertensive demeure plus important avec les IMAO-A qu'avec les IMAO-B. La rasagiline, un IMAO-B prescrit dans la prise en charge de la maladie de Parkinson, peut ainsi être prise sans restriction d'apport de tyramine.

Cependant, il ne faut pas oublier que cette sélectivité est relative : à des posologies élevées, les deux isoformes peuvent donc être inhibées. Dans le cas de la rasagiline, la sensibilité d'un patient à la tyramine augmente ainsi avec la dose de médicament qu'il prend, probablement par perte de sélectivité.

En 2011, l'EFSA a rendu une opinion scientifique sur le risque de formation d'amines dans les aliments fermentés et a abordé la question de l'interaction avec les IMAO(115). Il en résulte que :

- chez un individu sans traitement, l'ingestion de 600 à 2000 mg de tyramine au cours d'un repas serait nécessaire pour causer une augmentation d'au moins 30 mmHg de la pression sanguine systolique (1100 mg correspondant à la dose effective pour laquelle 50% des individus ont cette élévation).
- A l'opposé, les quantités de tyramine nécessaires seraient beaucoup plus petites lorsque les individus prennent un IMAO : la sensibilité à la tyramine serait multipliée d'un facteur allant de 20 à 56 avec des IMAO non sélectifs et irréversibles.

- La sélectivité des nouvelles générations se ressent aussi avec une sensibilité certes augmentée, mais dans une moindre mesure tout de même : de 2 à 5 fois pour la sélégiline et 5 à 7 fois pour le moclobémide.

Ainsi, l'EFSA propose, en accord avec la littérature, un seuil de tyramine par repas en dessous duquel il n'y a pas d'effets indésirables pour la santé.

	Quantité de tyramine à ne pas dépasser
Individus sans traitement	600 mg
Individus sous IMAO-A réversibles	50 mg
Individus sous IMAO 1 ^{ère} génération	6 mg

Tableau n°17 : Seuils de tyramine à ne pas franchir en fonction du traitement du patient(115).

L'EFSA a également mis en perspective ces niveaux avec les 5 groupes d'aliments qu'elle a estimé être les plus pourvoyeurs de tyramine.

Table 24: Comparison of tyramine intake levels from the five most relevant food categories with the estimated toxicological thresholds

Food category	Tyramine intake (mg/kg)	Percentage of threshold*	
		(for 600 mg threshold)	(for 50 mg threshold)
Beer	124.6	20.8	249.2
Cheese	108.7	18.1	217.4
Fermented sausages	99.3	16.6	198.6
Fermented fish meat	90.4	15.1	180.8
Other ripened meat products	42.1	7.0	84.2

*600 mg for healthy individuals; 50 mg for patients taking RIMA drugs

Tableau n°18 : Les 5 groupes d'aliments les plus riches en tyramine face aux seuils toxicologiques de tyramine fixés par l'EFSA(115).

Dans ce tableau les individus sous IMAO de 1^{ère} génération ne sont pas représentés puisque, comme le seuil de 6 mg est facilement atteignable, l'EFSA recommande une éviction totale des aliments contenant de la tyramine chez ces patients(115).

Comme conduite à adopter au comptoir face à des patients sous IMAO vis-à-vis de leur consommation d'aliments riches en tyramine, nous proposons de suivre les recommandations de l'EFSA exposées ci-dessus.

b) Cas de l'interaction aliments riches en tyramine – procarbazine

La procarbazine est un agent cytostatique anticancéreux. Toutefois, elle a été initialement développée en tant qu'IMAO(119). Ce principe actif possède donc un faible pouvoir inhibiteur de la monoamine oxydase(44). Par conséquent, il est conseillé aux patients prenant ce médicament d'éviter les aliments contenant de la tyramine afin de ne pas déclencher un « cheese effect »(10,47,119).

Néanmoins, il s'agit là davantage d'une interaction théorique. En effet, un seul cas humain impliquant cette interaction, cas qui reste aujourd'hui non confirmé, semble avoir été rapporté(40).

Il s'agira donc davantage d'avertir le patient sur ce risque en précisant la rareté de celui-ci. On pourra lui préciser que s'il souhaite, occasionnellement ou de façon plus régulière, manger un aliment contenant de la tyramine, cela est tout à fait envisageable : par mesure de précaution, une réintroduction de cet aliment, en ingérant de petites quantités de celui-ci, dans un premier temps, sera alors souhaitable(40).

Ainsi, en évitant de trop fortes contraintes alimentaires (comme cela a pu être le cas avec les IMAOs), on préserve la compliance du patient, tout en se gardant d'un éventuel « cheese effect ».

2.3.4 Les aliments riches en acides aminés

Les acides aminés sont l'unité de base composant les protéines. Lors de la digestion, ils sont absorbés par l'organisme au niveau de l'intestin grêle par transport actif. C'est aussi via ce mécanisme que ceux d'entre eux destinés à notre cerveau franchissent la barrière hémato-encéphalique (BHE). Comme nous l'avons vu, ce système de transport fait intervenir des transporteurs spécifiques.

Certains médicaments, présentant des similitudes avec des acides aminés, franchissent les membranes cellulaires en empruntant ces mêmes transporteurs : une interaction aliment-médicament peut ainsi se produire, médicaments et acides aminés pouvant rentrer en compétition au niveau de ces transporteurs.

Aliments riches en protéines associés à la quantité de protéines qu'ils contiennent*			
Poissons à l'huile	20-24	Légumes secs (pesés cuits)	8
Viandes	17-22	Fromage de chèvre	6,5-14
Poissons	14-25	1 œuf (de poule calibre moyen)	7,5
Crustacés	15-20	Fromage blanc	7,5
Fromage affiné (50g)	10-15	Yaourt nature (125g)	5,5
Lait (250ml)	8,2	Riz (pesé cuit)	2,3-7,5

* exprimée en grammes pour 100 g d'aliment sauf mention contraire indiquée.

Tableau n°19 : Aliments riches en protéines(76).

Remarque : Les fruits oléagineux, à forte teneur en protéines, n'apparaissent pas dans ce tableau car il est rare dans consommer 100 g au cours d'un repas.

a) Cas de l'interaction aliments riches en acides aminés – lévodopa

C'est le cas de la lévodopa, utilisée dans le traitement de la maladie de Parkinson. Sa cible thérapeutique se situant au niveau des neurones, elle est susceptible de rentrer en compétition avec les acides aminés à la fois au niveau du passage de la membrane intestinale et de la BHE.

Plusieurs études rapportent qu'un apport journalier élevé en protéines réduit les effets de la L-dopa par rapport à une consommation faible(40). Il a été montré qu'un apport en protéines supérieur à 1,6 g/kg/j ou une prise unique d'environ 28 g réduisait l'effet clinique de la lévodopa(120,121). De plus, avec l'avancée de la maladie, des fluctuations apparaissent. Or pour Cereda *et al.*, certaines des fluctuations « on-off » s'aggravaient fréquemment après les repas : cela serait dû à une compétition au niveau des mécanismes de transport entre la lévodopa et les acides aminés(122,123).

Par ailleurs, des cas de pseudo-syndrome malin dans la maladie de Parkinson ont été décrits chez des patients prenant de la L-dopa administrée de façon concomitante avec une nutrition entérale. Dans un cas, l'apport en protéine de la préparation entérale a été diminué de 0,8 g/kg/j. L'état clinique du patient s'est amélioré dans les 24 h(124). Dans un autre cas, par anticipation de cette interaction chez un patient traité par lévodopa/carbidopa 100 mg/10 mg 5 fois/j : un écart de 2 h entre la nutrition entérale et la prise du médicament avait été instauré. Cependant, pour des raisons

cliniques, cet écart n'a pas pu être systématiquement observé. Dans les jours suivants, le patient présenta une fièvre rythmée par la prise simultanée de lévodopa et de nutrition entérale. La dose de lévodopa/carbidopa fut doublée uniquement pour la prise en cause et le patient ne présenta plus de fièvre les jours suivants(125).

Une étude de 2004(126), rapportée par Fernandez *et al.*(120) suggère que cette interaction avec les régimes riches en protéines n'est pas due à une compétition au niveau intestinal. Cela sous entendrait que c'est au niveau de la BHE qu'à lieu la majorité de l'interaction. Certaines études ayant eu recours à la tomographie par émission de positons (TEP) ont d'ailleurs mis en évidence cette compétition au niveau de la BHE se traduisant par une diminution des taux de lévodopa atteignant le cerveau(120,121).

Toutefois, quel que soit le ou les lieux où se déroule cette interaction, il s'agit d'une compétition lévodopa-acides aminés : des conseils relatifs au régime protéique des patients ont donc émergé.

Ainsi, certains recommandent, lorsque le traitement est introduit chez un nouveau patient, de prendre la L-dopa 30 minutes avant les repas (en ayant l'estomac vide)(122,123). Ils vont même plus loin en conseillant de manger au cours de ces derniers des aliments facilitant la vidange gastrique et de privilégier des repas plus petits mais plus fréquent. Pour eux, la diète méditerranéenne (cf Annexe II) convient à cela. En outre, ils préconisent de réduire les apports en protéines du patient, jugés trop élevés dans nos populations : le seuil de 0,8 g/kg/jour est ainsi mis en avant par plusieurs auteurs(121,122,124), seuil qui est l'apport nutritionnel conseillé par l'ANSES chez les adultes en bonne santé(127).

Toujours selon Cereda *et al.*, des patients parkinsoniens souffrant de fluctuations motrices se voient conseiller d'adapter leur consommation de protéines. Compte tenu des bénéfices observés et de la relative facilité à mettre en place cette règle hygiéno-diététique, il semblerait que cette pratique devienne de plus en plus courante en neurologie, en accord avec les guidelines de l'Académie américaine de Neurologie. Cependant, de plus amples études seraient nécessaires afin d'étayer davantage cette pratique(122,123). Nous n'avons pas trouvé une rubrique consacrée à la diète protéique ni dans le Vidal Recos®, ni sur le site franceparkinson.fr (consultés en décembre 2016). Cependant, dans son guide du parcours de soins de la maladie de Parkinson de septembre 2016, l'HAS parle d'« optimiser la dopathérapie » notamment par « un conseil de régime protéique

décalé éventuel, sous surveillance diététique impérative ». On retrouve aussi ce conseil dans la partie consacrée aux conseils hygiéno-diététiques dispensés par le pharmacien de ce même guide(128).

Certains auteurs vont encore plus loin : des études ont été menées pour voir l'intérêt de limiter fortement l'apport en protéines à moins de 10 g/jour(122–124). Leurs conclusions montraient bien un bénéfice en terme de traitement ; toutefois des questions en terme de compliance du patient et surtout de risque de déficit nutritionnel se posaient. L'alternative proposée à cela fut la redistribution protéique : on limite les apports protéiques au petit-déjeuner et au déjeuner et on compense cela par un second repas le soir, en plus du diner. On minimise ainsi un trop grand déficit nutritionnel avec par exemple une répartition protéique de 2% le matin, 12,5% le midi et 85,5% le soir. Par ailleurs, en jouant sur le fait que le patient est moins impacté par ses fluctuations motrices pendant la nuit, on « sacrifie » en partie l'efficacité de la prise de L-dopa vespérale (si le patient en a une) au profit de celles du reste de la journée afin d'améliorer sa qualité de vie diurne. Par la suite, l'usage de compléments alimentaires pauvres en protéines, destinés à l'origine aux patients insuffisants rénaux chroniques, a permis d'améliorer l'appétibilité du régime(122). Toutefois davantage d'études sont nécessaire afin d'évaluer l'efficacité à long terme de ces recommandations ainsi que l'impact sur l'état nutritionnel des patients.

Notre conseil lié à la prise de la lévodopa va donc être différent en fonction du stade d'évolution de la maladie chez notre patient.

A l'instauration du traitement, on conseillera au patient une prise de lévodopa en dehors des repas, si la tolérance digestive le permet.

Dans le cas contraire, on préconisera une prise au cours des repas, en précisant au patient que les effets indésirables gastro-intestinaux surviennent surtout en début de traitement, pendant la période d'ajustement de la posologie. Une fois cette période passée, une nouvelle tentative de prise en dehors des repas pourra être envisagée.

A ce stade de la maladie, le patient peut conserver le régime protéique dont il a l'habitude (si la quantité de neurones survivants est encore suffisante pour permettre un stockage efficace de la L-dopa apportée et assurer une stimulation dopaminergique stable dans le temps).

Toutefois, on pourra lui proposer, si ses apports en protéines semblent trop élevés, de les réduire

au seuil de 0,8 g/kg/jour. Cela pourrait permettre de freiner l'augmentation des posologies de L-dopa. Suivant les cas, l'expertise d'une diététicienne pourra alors être conseillée.

Lorsque les fluctuations apparaissent, on rappellera au patient l'intérêt de prendre son traitement en dehors des repas. De plus, si ses apports en protéines semblent trop élevés, il pourra lui être proposé de les réduire au seuil de 0,8 g/kg/jour. Suivant les cas, l'expertise d'une diététicienne pourra alors être conseillée.

Par la suite, lorsque l'évolution de la maladie sera telle que l'application des deux conseils précédents ne suffira plus, le recours à la redistribution protéique pourra être envisagé avec le patient et le reste de l'équipe soignante. Dans ce cas, l'intervention d'une diététicienne sera vivement recommandée.

b) Cas de l'interaction aliments riches en acides aminés – melphalan

Le melphalan voit également son absorption réduite par inhibition compétitive avec la L-leucine et la L-glutamine au niveau de son transporteur membranaire intestinal(10,47).

On conseillera donc au patient de le prendre, si possible, 30 minutes avant un repas.

Remarque : Suivant la source consultée, le délai conseillé entre la prise du melphalan et le repas varie de 15 minutes à 1 heure(10,44,47,129). Cette différence peut être due à la volonté de certains auteurs de rapprocher l'ingestion de l'anticancéreux de celle du repas afin de limiter les nausées et vomissements pouvant accompagner la prise de ce médicament.

2.3.5 Les aliments riches en fibres

Les fibres alimentaires possèdent plusieurs propriétés pouvant impacter avec la pharmacocinétique de certains médicaments.

La première est qu'elles peuvent adsorber certaines molécules à leur surface. Ces dernières ne sont alors plus disponibles, sous forme libre, pour l'étape de résorption : la biodisponibilité de ces médicaments est donc diminuée. Piégées de la sorte, les molécules se retrouvent éliminées dans les

fèces, en même temps que les fibres alimentaires, sans avoir pu exercer leur action pharmacologique.

La seconde réside dans le fait que ces fibres alimentaires sont des accélérateurs du transit intestinal.

Aliments riches en fibres et leur teneur (en g/100 g)			
Son de maïs, de blé et d'avoine,	> 16,7	Pain (de seigle, froment, complet, aux céréales, suédois, au son),	
Haricot flageolet, pêche sèche	16.5-14	banane sèche, pois cassé, noisette,	9,9-6
Chocolat noir en tablette à croquer,		biscotte, artichaut, steak de soja,	
olive noire à la grecque, muesli,	12-10	datte, pruneau, framboise, houmous,	6-2,5
épeautre, flocon d'avoine, amande,		haricot rouge et blanc	
figue sèche		Autres légumes (moyenne), avocat,	2,5-1
		kiwi	
		Autres fruits (moyenne), courgette,	
		tomate, compote	

Tableau n°20 : Aliments riches en fibres(90,130).

Remarque : Les herbes aromatiques sont aussi riches en fibres. Toutefois, compte tenu des faibles quantités ingérées au cours d'un repas, nous ne les avons pas fait figurer ici.

a) Cas de l'interaction aliments riches en fibres – lévothyroxine

Les fibres alimentaires sont susceptibles d'adsorber la lévothyroxine présente en même temps qu'elles dans le tube digestif. Une diminution de la biodisponibilité de l'hormone thyroïdienne est alors attendue(131,132) .

Néanmoins, toutes les fibres n'impacteraient pas la biodisponibilité de la lévothyroxine de manière égale : les fibres solubles auraient un effet plus important que les non solubles.

Le petit-déjeuner de nos patients étant susceptible de contenir des fibres alimentaires, on leur conseillera une prise de la lévothyroxine à jeun, au moins 30 minutes avant ce repas.

b) Cas de l'interaction aliments riches en fibres – lévodopa

Le fait que les fibres alimentaires accélèrent le transit intestinal peut s'avérer doublement bénéfique chez les personnes atteintes de la maladie de Parkinson. Selon une étude de 1992, un régime composé de 28 g par jour de fibres alimentaires insolubles a en effet augmenté de façon significative la concentration plasmatique de L-dopa chez des patients parkinsoniens et a permis une amélioration à la fois de leur fonctions motrices et de leur constipation(40).

Le mécanisme évoqué est que l'apport de fibres insolubles, en améliorant la motilité gastro-intestinale, aurait augmenté l'absorption de L-dopa.

Etant donné que 60 à 80% des malades de Parkinson souffriraient de constipation(120), le bénéfice de cette IAM semble non négligeable. En effet, ces patients ont une tendance à la constipation importante due à la maladie, qui ralentit la motricité de manière globale, ce qui inclut la motricité du tractus digestif, mais aussi à cause des effets indésirables de certains médicaments antiparkinsoniens.

En outre, dans une étude récente, la prise de Psyllium (*Plantago ovata*) chez des patients prenant de la lévodopa/carbidopa a entraîné des niveaux de concentrations plasmatiques de L-dopa plus stables, qui restent élevés plus longtemps, avec une C_{max} plus basse. Cela serait dû à un lissage et une homogénéisation de l'absorption de L-dopa apportés par les fibres(133).

Cela n'est pas sans rappeler les formes galéniques à libération prolongée de la lévodopa et leur intérêt, entre autres, pour diminuer les périodes off(134) et éviter les dyskinésies(44). Toutefois, l'ensemble des mécanismes impliqués dans l'interaction lévodopa-fibre ne semble pas encore totalement élucidé(120).

Pour les patients parkinsoniens souffrant de constipation, on pourra conseiller de consommer des aliments riches en fibres.

- **Cas particulier de la consommation de fèves :**

Dans ce contexte d'interaction lévodopa-fibres, la fève possède un statut particulier. En effet, il s'agit d'un aliment à la fois riche en fibres, qui peut donc interagir avec la L-dopa (comme expliqué ci-dessus), et qui est une source de L-dopa.

L'intégralité de la plante (feuilles, tiges, gousse et haricot) contient de la lévodopa et la quantité présente est suffisante pour être pharmacologiquement active(135). Si un individu sain en consomme, la quasi-totalité de la L-dopa sera éliminée par la dopa-décarboxylase. Mais chez un patient traité avec un inhibiteur de la dopa-décarboxylase, une plus grande quantité de L-dopa pourra atteindre les neurones(135).

Des écrits indiens du 2^{ème} millénaire avant JC relatent déjà l'utilisation d'une plante de la famille des Fabacées pour soigner des individus « tremblants ».

Plus récemment, des cas de patients consommant des fèves dans un but curatif ont aussi été rapportés(135). De même, quelques études dans les années 90 ont été menées sur ce sujet chez des malades de Parkinson et un effet sur les fluctuations motrices a été mis en évidence(136). Des résultats semblables sont également rapportés dans le Stockley(40).

Certains patients parkinsoniens peuvent donc être tentés de recourir aux fèves afin de diminuer la posologie de leur médicament ou encore d'améliorer davantage des symptômes moteurs qui ne seraient pas suffisamment soulagés par leur traitement.

Toutefois, cette pratique n'est pas sans risque. En effet, s'agissant d'une plante, sa teneur en L-dopa varie de façon importante en fonction notamment de l'espèce et des conditions de culture et de récolte(135). C'est d'ailleurs cette variabilité de teneur en L-dopa qui empêche l'utilisation des fèves en pratique clinique(136).

De plus, l'arrêt de la consommation de fève (pour cause de changement de régime alimentaire, de rupture d'approvisionnement, ou autre) chez un patient parkinsonien, dont le traitement a été équilibré lorsqu'il en consommait, peut entraîner un déséquilibre de ce dernier voire un pseudo-syndrome malin(136). A l'inverse, en consommer sans qu'il y ait eu adaptation du traitement peut entraîner des symptômes de surdosage en L-dopa(135).

Au comptoir, étant donné le risque associé à cette pratique, il semble inapproprié de conseiller au patient de se tourner vers la consommation de fèves.

Si toutefois, l'un de nos patients en consommait, il serait important d'évoquer avec lui les risques encourus.

2.3.6 Les aliments acidifiants et alcalinisants

Suite à la digestion, les nutriments contenus dans les aliments sont absorbés et se retrouvent dans l'organisme. La nature des résidus alimentaires qu'ils laissent ensuite dans celui-ci après métabolisation peut alors être soit acide, soit basique : on parle d'aliments acidifiants ou alcalinisants.

Groupes d'aliments majoritairement alcalins	Groupes d'aliments majoritairement acides
Fruits	Viandes
Légumes	Poissons
Amandes et graines	Produits laitiers
Eaux minérales alcalines	Pains
Thé vert	Boissons caféinées

Tableau n°21 : Groupes d'aliments majoritairement acidifiants et alcalinisants(137,138).

Ces aliments sont capables de modifier le pH urinaire. Or, selon les mêmes mécanismes que ceux vus dans la partie 2.2.4.a, un changement de ce pH est susceptible de modifier la réabsorption tubulaire des médicaments apolaires ionisables excrétés de l'organisme par voie rénale. Un pH urinaire acidifié augmente ainsi, au sein de ces derniers, la forme non ionisée des acides faibles qui sont alors davantage réabsorbés. Une quantité plus importante de médicament retourne alors dans la circulation systémique. C'est le cas, par exemple, de l'aspirine, du lithium.

De même, plus le pH urinaire est basique, plus les bases faibles, comme le flécaïnide, la quinine et la quinidine, sont sous forme non ionisée et sont réabsorbées. Si ces molécules sont toujours actives vis-à-vis de l'organisme, une prolongation de leur effet est alors susceptible d'être observée.

Toutefois, peu de médicaments sont véritablement concernés par cette IAM(139) et nous n'avons pas trouvé d'étude clinique traitant de l'impact de ces aliments acidifiants ou alcalinisants sur la pharmacocinétique de ces médicaments(9,40,61,70,137,138).

Au comptoir, il semble difficile de préconiser à nos patients une surveillance de leur pH urinaire dans le cadre de ces traitements.

Si un surdosage est détecté avec l'un de ces médicaments, explorer cette éventualité pourrait, cependant, s'avérer intéressant.

Dans la partie 2.2.4.a, nous avons également vu qu'un changement du pH du milieu peut modifier la solubilité des médicaments ionisables. Cela est également vrai quand le milieu en question est l'urine. Le méthotrexate est ainsi plus soluble à pH basique. C'est pourquoi il est préconisé de réaliser une hyperhydratation alcaline du patient en cas de surdosage en méthotrexate, afin de favoriser son excrétion rénale et éviter qu'il ne précipite dans le système urinaire(9,61,70,140).

3. Interactions boissons – médicaments

3.1. Interactions avec l'eau

L'eau est la boisson la plus consommée dans le monde. C'est aussi celle qu'il est couramment préconisé d'utiliser afin de prendre un médicament solide par voie orale.

Même si dans la plupart des cas, le choix d'utiliser une eau minérale d'une marque en particulier ou de l'eau du robinet est laissé à la discrétion du patient, chacune d'entre elles possède ses propres caractéristiques. Leur teneur en minéraux, notamment celle en calcium, varie ainsi d'une eau à l'autre.

Teneur en calcium des eaux (en mg/L)					
Courmayeur	576	Vittel	240	Thonon	92
Hépar	549	Badoit	190	Evian	78
Contrex	468	San Pellegrino	174	Eau du robinet	70
Salvetat	253	Quézac	170		

Tableau n°22 : Teneur en calcium des eaux(90,141).

Or, comme nous l'avons vu dans la partie 2.3.2, le calcium présent dans nos aliments est susceptible d'interagir avec certains médicaments.

En ce qui concerne l'eau, le patient devra être particulièrement vigilant en cas de traitement comprenant des bisphosphonates. En effet, comme précisé dans la partie 2.3.2.c, ces médicaments sont tellement sensibles vis-à-vis du calcium que leur prise doit s'effectuer avec de l'eau du robinet afin d'éviter un phénomène de chélation.

3.2. Interactions avec le thé

Le thé est l'une des 3 boissons les plus consommées dans le monde. Six français sur 10 en boivent et c'est plus de 15 000 tonnes de thés qui ont été consommées en France en 2010. A titre de comparaison, les chinois, premiers consommateurs de thé au monde, en ont consommé 1 067 000 tonnes la même année(142).

De nombreux composants sont retrouvés dans une tasse de thé. Or certains d'entre eux, tels que les tanins ou la caféine, sont à l'origine d'IAM impliquant le thé. Leur teneur respective est cependant influencée par de nombreux facteurs.

A titre d'information, voici la composition d'une feuille de théier :

Principaux composés présents dans une feuille de théier	
<ul style="list-style-type: none">• Des polyphénols dont :<ul style="list-style-type: none">○ Des flavonoïdes dont des catéchines○ Des acides-phénols○ Des tanins• Des bases xanthiques :<ul style="list-style-type: none">○ La caféine○ La théophylline○ La théobromine	<ul style="list-style-type: none">• 19 acides aminés• Des glucides• Des lipides• Des protéines• Des vitamines• Des minéraux• Des composés aromatiques

Tableau n°23 : Principaux composés retrouvés dans une feuille de théier(142–145).

Quant aux facteurs responsables de la variabilité de la composition d'une tasse de thé dont nous venons de parler, ils comprennent(142) :

- la variété de thé utilisée,
- sa culture (zone géographique, saison, qualité du sol, etc.),
- sa récolte (saison de récolte, grade de la feuille, etc.),
- sa méthode de fabrication,
- la façon dont il est préparé (température de l'eau, temps d'infusion, quantité de feuilles de thé utilisée, etc).

Toute cette variabilité rend difficile, en pratique, d'évaluer l'impact clinique de ces interactions chez nos patients. D'autant plus que chaque buveur de thé ne consomme pas la même quantité de

cette boisson par jour. Les recommandations que nous allons proposer sont donc générales et doivent être, si possible, adaptées à chaque cas rencontré.

3.2.1 Interactions liées aux tanins

Les tanins présents dans le thé sont des composés hydrosolubles de masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 kDa : ils ne sont donc pas résorbés au niveau digestif. Ces molécules ont la capacité de chélater les alcaloïdes et les protéines : il y a alors précipitation du complexe formé.

C'est cette faculté de complexation des protéines qui leur confère leur caractère astringent. Par exemple, en chélatant les protéines salivaires responsables de la lubrification de la salive, ils sont responsables de la sensation de sécheresse ressentie en bouche après une tasse de thé.

De même, c'est ce mécanisme qui est à l'origine des propriétés pharmacologiques antidiarrhéique, antiseptique et vasoconstrictrice des tanins.

Mais cette capacité de chélation est aussi la source principale des interactions thé – médicaments impliquant les tanins. En effet, les chélates formés n'étant plus résorbables, des quantités plus faibles de médicament sont disponibles pour franchir la paroi gastro-intestinale : l'absorption des molécules est donc diminuée.

a) Cas de l'interaction thé – fer

Dans la littérature, plusieurs cas de diminution de l'efficacité d'un traitement oral de supplémentation en sels de fer ont été rapportés. A chaque fois, il s'agissait de patients consommant 1,5 à 2 L de thé par jour et chez qui l'arrêt de cette boisson a permis un retour de l'efficacité normale du traitement(146,147).

Nous n'avons cependant pas trouvé d'étude évaluant l'effet d'une prise de thé sur la biodisponibilité des suppléments de sels de fer.

Toutefois, d'autres études, concernant l'effet de l'ingestion de thé sur l'absorption du fer alimentaire, contiennent plusieurs éléments intéressants(9,142) :

- Une diminution de 60-70% de l'absorption du fer non hémérique a lieu lorsque du thé est bu au cours d'un repas comportant des aliments riches en fer.

- Seule cette forme de fer est concernée par cette interaction. Pour rappel, il s'agit d'une des deux formes du fer alimentaire.
- Cet effet du thé sur l'absorption du fer non héminique perdure dans le temps, puisque, même lorsque le thé est bu entre les repas, une réduction de 20% de l'absorption est tout de même observée.

Or le fer présent dans les médicaments est sous forme de sels ferreux : il est donc lui aussi susceptible d'être chélaté par les tanins présents dans le thé.

Néanmoins, une étude évaluant spécifiquement l'effet du thé sur les suppléments en fer serait intéressante afin d'approfondir cette interaction. En effet, malgré ce faisceau de preuves, le nombre de cas rapportés à ce sujet nous semble faible, compte tenu de l'importance de la consommation de thé dans le monde et du fait que les sels de fer représentent le traitement de première intention de l'anémie ferriprive, pathologie qui touche quand même 14% des femmes au cours de leur vie. Une explication possible à cela serait que la survenue de cette interaction implique que thé et fer soient pris ensemble et/ou que le patient boive des quantités de thé très importantes(146), éléments pouvant être mis en évidence par une étude.

Pour les patients supplémentés en fer et grands buveurs de thé, réduire la consommation de thé riche en tanins et respecter un intervalle d'au moins 2 heures entre la prise du médicament et cette boisson pourra être conseillé(44).

Un conseil similaire pourra être préconisé chez les patients supplémentés en fer dont l'efficacité du traitement n'est pas optimale et qui consomment du thé (sans pour autant être des grands buveurs).

b) Autres interactions thé – médicaments envisageables impliquant les tanins

Comme précisé ci-dessus, les tanins peuvent également chélater les alcaloïdes. Il est donc envisageable qu'ils puissent aussi chélater des médicaments ayant une structure chimique proche des alcaloïdes. Comme dans le cas des sels de fer, cela entraînerait alors une diminution de l'absorption de ces molécules.

Toutefois, cette IAM semble être uniquement théorique(148). D'ailleurs, ni le Stockley, ni la section consacrée au thé d'une thèse de 2011 sur les interactions entre plantes et médicaments ne font allusion à cette interaction(40,149).

3.2.2 Interactions liées à la caféine

La caféine et la théine sont deux appellations désignant la même molécule : la première fut isolée, en 1820, à partir du café et la seconde, en 1827, des feuilles de thé. Par la suite, des études démontrèrent qu'il s'agissait du même composé. Bien que le langage scientifique n'a gardé que le terme caféine, le langage courant a préservé les deux noms, chacun étant utilisé en relation avec sa boisson d'origine.

Une feuille de théier contient entre 2 et 5% de caféine et les feuilles du thé noir contiennent légèrement plus de caféine que celles du thé vert(142,145). Pour rappel, c'est l'oxydation de la feuille de théier qui va influencer la couleur du thé. L'étape de torréfaction présente lors de la fabrication du thé vert, détruit l'enzyme responsable de l'oxydation du thé : la couleur de la feuille fraîche est ainsi préservée. A l'inverse, le processus de fabrication du thé noir comprend une étape d'oxydation, lui conférant sa couleur.

Or, comme développé dans la partie traitant des IAM impliquant le café, la molécule de caféine est susceptible d'entraîner des IAM (cf partie 3.3.1).

Toutefois, on peut supposer que plus la teneur en caféine de la boisson est élevée, plus l'effet de certaines IAM est important. Le thé en contenant moins que le café, certaines interactions significatives impliquant le café pourraient donc ne plus l'être dans le cas du thé. Il en va de même si l'on différencie le thé vert du thé noir(142,144,145).

3.2.3 Interactions liées aux catéchines

Les catéchines sont des polyphénols du groupe des flavan-3-ols hydrosolubles et incolores. Quatre catéchines sont retrouvées principalement dans le thé(142–145,150) :

- Le gallate d'épigallocatechine (EGCG),
- Le gallate d'épicatéchine (ECG),

- L'épigallocatechine (EGC),
- L'épicatéchine (EC).

Comme nous allons le voir, ces catéchines sont susceptibles d'interagir avec certains médicaments et donc d'entraîner des interactions thé – médicaments.

Toutefois, l'étape de fermentation, qui a lieu au cours de la fabrication du thé noir, diviserait par 6 sa teneur en catéchines(143). Par conséquent, les interactions impliquant les catéchines concernent principalement l'ingestion de thé vert.

a) Cas de l'interaction thé – médicaments hépatotoxiques

Dans notre cas, s'intéresser aux éventuelles interactions entre le thé et les médicaments hépatotoxiques nécessite, au préalable, de savoir si la consommation d'infusion de thé présente un éventuel risque pour le foie.

Dans la littérature, plusieurs cas d'hépatotoxicité ont été rapportés, suite à la consommation de thé vert. Bien que la majorité d'entre eux semble être liée à l'utilisation d'extraits de thé vert ou de poudres de feuilles de thé vert, l'ingestion d'infusés semble être à l'origine de certains cas signalés(149,151–154). Ainsi une relation existerait entre la consommation de thé vert et la survenue d'atteintes hépatiques(148,149,151,152).

Toutefois, le débat est toujours en cours afin d'expliquer cette hépatotoxicité. Les catéchines du thé, notamment l'EGCG et ses métabolites, généreraient un stress oxydant qui pourrait en être la cause(149,151) et la possibilité d'une prédisposition génétique est également envisagée(151).

Sur ce sujet, en 2012, l'ANSES a examiné l'imputabilité de 17 cas(153). Un seul d'entre eux était lié à la consommation d'infusés de thé vert mais son imputabilité fut jugée très vraisemblable. Il s'agissait d'une femme de 19 ans ayant consommé 6 bols d'infusion par jour pendant 3 mois dans le cadre d'un régime amincissant.

Suite à ces analyses, le thé vert n'a pas été formellement incriminé par l'ANSES (car il restait des incertitudes toxicologiques et cinétiques et que d'autres étiologies d'hépatotoxicité ne pouvaient être exclues).

Néanmoins, certains éléments ressortent de cet avis :

- En terme de sécurité d'emploi de préparations à base de thé vert, la forme infusée serait la plus sûre.
- Une surveillance attentive des préparations à base de thé vert doit être maintenue.
- Les apports en EGCG doivent correspondre à un usage traditionnel ou être dans la limite de 0,5 mg/kg/j.

Ainsi, la consommation de 4 à 6 tasses par jour, chez certains individus génétiquement prédisposés, pourrait être néfaste(153,154).

Chez les grands buveurs de thé vert, probablement génétiquement prédisposés, le thé vert pourrait donc induire une hépatotoxicité.

Pour ces personnes, il faudrait conseiller de limiter voire stopper leur consommation de thé vert pendant un traitement comportant un médicament hépatotoxique. Le remplacer par du thé noir serait une alternative envisageable.

Toutefois, cibler ces personnes semble difficilement possible au comptoir.

b) Cas de l'interaction thé – antiagrégants plaquettaires

Selon certaines études, des composants présents dans le thé, notamment les catéchines, pourraient inhiber l'agrégation plaquettaire chez l'homme. De plus, ce serait une inhibition dose-dépendante.

Par conséquent, en raison de l'effet additif potentiel, la consommation de thé chez des patients sous antiagrégants plaquettaires pourrait renforcer l'activité antiagrégante du traitement. En terme de sécurité clinique, le risque de saignement pour ces patients serait donc augmenté.

De par sa composition, le thé vert semble plus enclin à entraîner un effet antiagrégant plaquettaire. De même, de par leur forte consommation, les grands buveurs de thé semblent plus exposés à cet effet. Le risque de survenue de cette interaction semble donc plus important chez cette catégorie de buveurs et chez les consommateurs de cette sorte de thé.

Cependant, les résultats des études publiées dans la littérature scientifique sont contradictoires. Cette interaction est donc uniquement considérée comme possible(142,148,149).

Au comptoir, on pourra rappeler aux patients sous antiagrégant plaquettaire l'importance d'effectuer une surveillance des signes cliniques de saignements.

En l'absence de survenue d'un premier évènement indésirable hémorragique, il semble, néanmoins, peu pertinent d'informer le patient sur cette possible interaction.

3.3. Interactions avec le café

Avec le thé et derrière l'eau, le café est l'une des 3 boissons les plus consommées dans le monde. En France, en 2015, sa consommation représentait 5,1 kg/habitant(155).

La composition de cette boisson est complexe. De plus, comme dans le cas du thé, cette dernière varie en fonction de plusieurs paramètres : l'espèce, les conditions de culture dans lesquelles il a poussé, la méthode de fabrication utilisée et la manière dont il est préparé(156,157).

L'un de ces composants est néanmoins connu par tous : il s'agit de la caféine. Or, comme nous allons le voir, cette molécule est susceptible d'interagir avec plusieurs médicaments.

3.3.1 Interactions liées à la caféine

La caféine est un pseudo-alcaloïde appartenant à la famille des méthylxanthines.

Bien qu'associée le plus souvent au café, elle est présente, en quantité variable, dans de nombreuses boissons et certains aliments.

Boissons et aliments riches en caféine et leur teneur (en mg/L ou mg/kg)			
Café	445	Thé noir	220
Cappuccino	273	Thé vert	151
Expresso	1340	Chocolat chaud	168
Décaféiné	21	Boisson à base de cola	108
Café instantané	445	Boisson énergétique	320
		Chocolat noir	525

Tableau n°24 : Boissons et aliments riches en caféine(158).

Dans ce tableau, l'impact du facteur « méthode de préparation » sur la teneur en caféine du café apparaît clairement.

De même, 1 tasse de café *var. Arabica* (150 ml) contient environ 80 mg de caféine contre 150 mg pour 1 tasse de café *var. Robusta* (150 ml), ce qui montre bien l'impact, également, de la « variété de caféier »(159).

Cette molécule franchit aisément toutes les membranes biologiques, la barrière hémato-encéphalique et la barrière placentaire. En 45 minutes, elle est ainsi quasi totalement absorbée au niveau gastro-intestinal.

Comme nous allons le voir, en terme d'IAM, la caféine peut interagir avec les médicaments de plusieurs manières.

a) Interactions pharmacocinétiques liées au CYP1A2

Une fois dans l'organisme, la caféine est métabolisée au niveau hépatique, principalement par le CYP1A2, en trois métabolites primaires : la paraxanthine (84%), la théobromine (12%) et la théophylline (4%).

Chez un adulte en bonne santé, sa demi-vie est ainsi de 3-4 heures. Toutefois, ce métabolisme est caractérisé par une grande variabilité inter-individuelle(157,160,161).

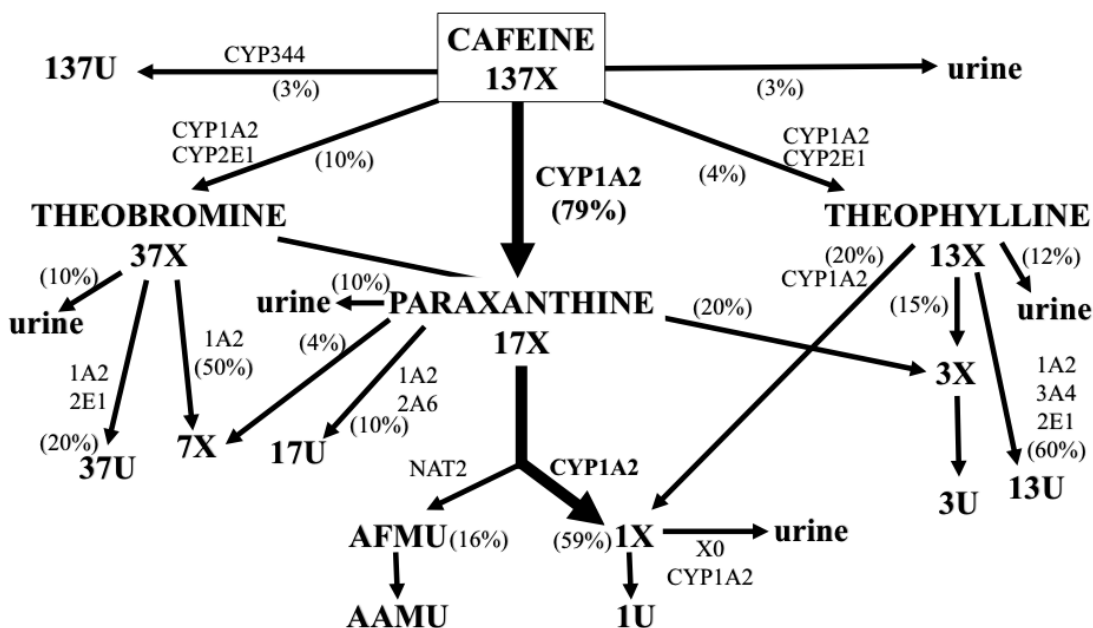


Figure n°15 : Voies métaboliques de la caféine, schéma adapté d'une diapositive issue d'une présentation du Dr Mouly S. sur les variations de la réponse en fonction des états pathologiques(162), diapositive faisant référence à Tucker *et al.* (1995).

Remarque : La théophylline et la théobromine appartiennent aussi à la famille des méthylxanthines. On en trouve également dans le café et le thé mais en quantité moins importante que la caféine.

Or le CYP1A2 est également impliqué dans le métabolisme de plusieurs médicaments.

Médicaments substrats du CYP1A2			
Agomélatine	Clozapine	Miansérine	Terbinafine
Caféine	Duloxétine	Olanzapine	Théophylline
Clomipramine	Imipramine	Ondansétron	Zolmitriptan

Tableau n°25 : Médicaments substrats du CYP1A2(16,163).

Une compétition au niveau du site de fixation du substrat sur le CYP1A2 peut donc avoir lieu entre la caféine et l'un de ces médicaments. Deux cas de figure sont alors possibles :

- **Cas n°1 : la caféine inhibe le métabolisme du médicament impliqué.**

Dans ce cas, la biodisponibilité du médicament va augmenter. Cliniquement, cela pourra se traduire par une augmentation de l'effet thérapeutique du médicament et/ou par une élévation du risque d'effets indésirables, voire une toxicité.

La consommation de caféine augmente ainsi la concentration plasmatique à l'équilibre de la clozapine de 50%. Or confusion, délire et crises généralisées sont des effets indésirables dose dépendants de ce médicament(164). La prise de caféine accentue donc le risque de survenue d'un de ces effets indésirables chez le patient.

- **Cas n° 2 : le médicament impliqué inhibe le métabolisme de la caféine.**

Dans ce cas, la caféine va se retrouver en excès dans l'organisme du patient. Des symptômes tels qu'une excitation, des tremblements, des palpitations, des sueurs et même des hallucinations peuvent alors être ressentis(165).

De plus, certains médicaments sont connus pour être des inhibiteurs puissants du CYP1A2. Il s'agit notamment de la ciprofloxacine, la fluvoxamine et la norfloxacine. Leur mécanisme diminue donc le métabolisme de la caféine, entraînant les conséquences vues dans le cas n°2.

Ainsi, la prise concomitante de fluvoxamine augmente de 500% la demi-vie de la caféine(164). En 1998, Spigset *et al.* ont d'ailleurs émis l'hypothèse qu'une partie des effets indésirables attribués à la fluvoxamine serait, en fait, des symptômes liés à une concentration plasmatique excessive de caféine, engendrée par cette interaction(164).

De même, une étude sur la prise concomitante de caféine et de ciprofloxacine a trouvé les résultats suivants(166) :

Concernant la caféine	Concernant son métabolite, la paraxanthine
<ul style="list-style-type: none"> • Pas de changement significatif de la C_{max} et du T_{max}. • AUC augmentée de 67%. • $t_{1/2}$ retardé de 3h. 	<ul style="list-style-type: none"> • Pas de changement significatif du C_{max} mais T_{max} retardé de 4h. • AUC_{0-10h} diminuée de 43%.

Tableau n°26 : Principaux résultats de l'étude de Healy *et al.*(166).

Etant donné que la C_{max} et le T_{max} ne connaissent pas de modification significative, la phase d'absorption ne semble pas être en cause. Quant aux autres résultats, ils concordent avec un mécanisme d'inhibition du métabolisme de la caféine.

Par ailleurs, en 1990, Barnett *et al.* ont, quant à eux, classé certaines quinolones selon leur potentiel inhibiteur sur le métabolisme de la caféine. Ce classement était le suivant : enoxacine >>> acide pipémidique >> ciprofloxacine = norfloxacine(164).

Cette interaction avec la caféine est d'ailleurs répertoriée dans le RCP de la ciprofloxacine et de la norfloxacine. Le second précise même un niveau de contrainte « association à prendre en compte », là où aucune conduite à tenir n'est indiquée dans le premier. Toutefois, il convient de tenir compte de cette IAM également dans le cas de la ciprofloxacine(44,143,157).

Quant aux autres fluoroquinolones, telles que l'ofloxacine et la loméfloxacine, elles semblent n'avoir qu'un effet mineur sur le métabolisme de la caféine(164).

Au comptoir, on pourra conseiller, aux grands consommateurs de caféine, amenés à suivre un traitement comportant un médicament substrat du CYP1A2, ou inhibiteur de ce cytochrome, de limiter leur apport en caféine.

Remarque : Une diminution de 25% du métabolisme de la caféine a aussi été observée avec le fluconazole, bien que ce médicament ne soit pas signalé comme un inhibiteur du CYP1A2(164).

b) Autres interactions pharmacocinétiques impliquant la caféine

En dehors des interactions impliquant le CYP1A2, d'autres interactions pharmacocinétiques impliquant la caféine sont mentionnées dans la littérature.

Elle est ainsi utilisée afin de faciliter la résorption de l'ergotamine dans la spécialité Gynergène caféiné® dont l'absorption augmente ainsi d'au moins 44%(44,143). Selon Saulnier *et al.*, cela serait lié à une amélioration de la solubilité de l'ergotamine(9,61).

D'autre part, il est également rapporté que la caféine interagit avec la phase d'excrétion du lithium(156). En effet, les résultats d'une étude de 1995, citée par Carillo *et al.*, montrent une augmentation moyenne de 24% de la lithiémie de 11 patients traités, suite à l'arrêt de la consommation de caféine(164).

Or ce médicament n'est pas métabolisé par le foie et est principalement éliminé de l'organisme par voie rénale (90%). Plus précisément, sa clairance varie en fonction de son taux de filtration glomérulaire et de sa réabsorption dans le tubule proximal, cette dernière évoluant en suivant la réabsorption du sodium et de l'eau(44,167,168).

Le RCP du Téralithe® précise d'ailleurs que « de grandes variations dans l'élimination du sodium perturbent la lithiémie »(44).

Etant donné que la caféine exerce son effet diurétique, en partie, en inhibant la réabsorption tubulaire (cf tableau), en augmentant l'excrétion de l'eau et du sodium, cette méthylxanthine augmente donc, par la même, l'excrétion de ce médicament.

Une surveillance de la lithiémie est donc souhaitable en cas de modification de l'apport en caféine d'un patient ayant un traitement comportant du lithium.

Remarque : On pourrait aussi penser qu'une interaction caféine – allopurinol existe. En effet, il s'agit d'une méthylxanthine et d'un médicament inhibiteur de la xanthine oxydase. Cependant, la

voie de métabolisation faisant appel à cette enzyme est une voie mineure au sein du métabolisme de la caféine : cette interaction ne semble donc pas être cliniquement significative(164).

c) Interactions pharmacodynamiques

A des concentrations retrouvées lors d'une consommation normale de boissons caféinées chez l'homme, la caféine est un antagoniste compétitif des récepteurs de l'adénosine(160).

Plus précisément, parmi les 4 types de récepteurs de l'adénosine, la caféine se fixe sur les récepteurs A1 et A2A. Ces derniers étant présents au niveau cérébral ainsi que dans les systèmes cardiovasculaire, respiratoire, rénal, gastro-intestinal et dans les tissus adipeux(169,170), la caféine est susceptible d'avoir des effets sur l'organisme à tous ces niveaux.

Remarque : La fixation de l'adénosine sur ses différents récepteurs entraîne des effets complexes et parfois opposés(156,171).

Pour cela, une faible concentration en caféine, pouvant être atteinte avec une seule tasse de café, suffit(169,170). Certains effets peuvent donc se manifester avec une faible concentration en caféine. Pour d'autres, comme l'apparition d'une anxiété, des doses plus élevées sont requises. Toutefois, il est difficile d'établir des seuils précis, la littérature n'étant pas unanime sur ce sujet(143,158) :

- Selon l'ANSES, le seuil générateur d'anxiété se situe à 210 mg/j, soit 6 expressos.
- Pour l'EFSA, il semble davantage se situer à 400- 500 mg ingérés lors d'une prise unique ou sur une courte période.
- Dans le livre de J. Bruneton, on parle de 600 mg/j.

En inhibant l'action de l'adénosine, la caféine entraîne la libération cérébrale de dopamine, noradrénaline et sérotonine et augmente les concentrations circulantes de catécholamines(143,169). Elle génère ainsi des effets opposés à ceux exercés par l'adénosine sur notre organisme.

Ainsi, comme le montre le tableau suivant, les effets principaux de la caféine se situent au niveau du système nerveux central et du système cardiovasculaire(143,157,158,161,169).

Principaux effets de la caféine	
Liés au système nerveux central	
<ul style="list-style-type: none"> • Stimule l'état d'éveil, améliore la vigilance et l'attention, augmente le seuil de fatigabilité • Perturbe la qualité du sommeil et réduit sa durée totale • Facilite l'idéation • Antagonise la vasodilatation cérébrale médiée par l'adénosine 	<ul style="list-style-type: none"> • Procure une sensation de plaisir en augmentant la transmission dopaminergique dans le noyau accumbens via l'augmentation de l'affinité des récepteurs D2 pour la dopamine. • A des doses élevées, anxiété, nervosité, insomnie et tremblements peuvent apparaître.
Liés au système cardiovasculaire	
<ul style="list-style-type: none"> • Action inotrope positive. • Tachycardie. • élévation du débit cardiaque. 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasoconstriction périphérique. • Légère augmentation de la tension artérielle.
Liés au système respiratoire	
<ul style="list-style-type: none"> • Effet antagoniste de la bronchoconstriction induite par l'adénosine chez l'asthmatique. 	
Liés au système rénal	
<ul style="list-style-type: none"> • Faible effet diurétique par légère augmentation du taux de filtration glomérulaire et inhibition de la réabsorption tubulaire d'eau et de sodium. 	

Tableau n°27 : Principaux effets de la caféine sur l'organisme(143,157,158,161,169).

Il existe toutefois une grande variabilité interindividuelle observée dans les effets dus à la caféine. Après plusieurs prises répétées, un phénomène de tolérance apparaît, notamment dans le cas du café. Ceci atténue certains des effets répertoriés ci-dessus.

Par ailleurs, un polymorphisme du gène du récepteur de l'adénosine ADORA2A existe : certains effets peuvent donc nécessiter des doses seuils plus faibles chez certains individus(158).

De plus, il convient parfois de considérer la boisson pourvoyeuse de caféine dans son ensemble. Par exemple, le café contient d'autres composants antihypertenseurs (comme les acides chlorogéniques) qui peuvent contrebalancer l'effet de la caféine(160).

De par ses effets stimulants au niveau du système nerveux central (cf ci-dessus), la caféine est susceptible de s'opposer à l'action des hypnotiques et des anxiolytiques(164). L'éviction d'une prise de caféine dans les 4 à 6 heures précédant le coucher fait d'ailleurs partie des règles hygiéno-diététiques lors de la prise en charge des troubles du sommeil(172). De même, la réduction de la consommation de caféine peut avoir un effet bénéfique chez les patients souffrant de trouble anxieux généralisé(173).

Enfin, une interaction caféine – pseudoéphédrine semble théoriquement possible. Ce principe actif est un vasoconstricteur. Il rentre dans la composition de plusieurs spécialités utilisées dans la prise en charge d'affections rhino-pharyngées. Les effets indésirables associés à cette molécule comprennent entre autres : palpitations, tachycardie, poussée hypertensive, anxiété, agitation, insomnie(174). De par ses effets sur notre organisme, la caféine est donc susceptible de potentialiser ces effets indésirables(157).

Toutefois, aucune notion relative à la prise de caféine n'apparaît dans le RCP de ces spécialités(44). Nous n'avons par ailleurs pas trouvé d'études traitant de cette interaction.

Au comptoir, nous pourrions rappeler au patient les éventuels effets indésirables associés à la prise de pseudoéphédrine. Nous pourrions également le mettre en garde vis-à-vis d'une consommation excessive de caféine en association avec cette substance. On lui conseillera une réduction de ces apports en caféine en cas de survenue d'un des effets indésirables cités ci-dessus.

Remarque : Des concentrations plus élevées de caféine peuvent inhiber ou activer d'autres récepteurs et enzymes présents dans l'organisme. Toutefois, il est peu probable que ces concentrations soient atteintes lors d'une consommation normale de café(170) et donc entraîne des IAM : nous ne les aborderons donc pas ici.

3.3.2 Autres interactions café – médicaments

Le café perturbe également l'absorption de plusieurs médicaments. Ici, le mécanisme incriminé est un phénomène de complexation entre certains composants du café et le principe actif avalé par le patient. Dans plusieurs de ces IAM, un composant de la boisson est susceptible d'être responsable. Toutefois, comme nous l'avons déjà précisé ci-dessus, cette boisson est un mélange complexe de nombreuses molécules. On ne peut donc pas exclure l'éventualité que plusieurs de ses composants contribuent au piégeage de ces médicaments dans la lumière du tube digestif.

Le café est ainsi mis en cause dans la diminution de l'absorption de la lévothyroxine. En effet, dans une étude de 2008, l'ingestion d'un comprimé de lévothyroxine avec du café plutôt qu'avec de l'eau a entraîné une réduction de 31% de la C_{max} et de 35% de l'AUC du médicament chez 6 patients. De plus, il a été rapporté plusieurs cas de patients dont l'efficacité du traitement a été

améliorée en prenant leur médicament avec de l'eau (et au moins 30 minutes avant de boire leur café) plutôt qu'avec du café. Pour certains d'entre eux, le retour à leur ancienne habitude s'est accompagné d'un nouveau déclin de leur thérapeutique, ce qui renforce encore l'imputabilité du café dans cet IAM(132,175).

Comme nous l'avons vu dans la partie 2.3.5, les fibres alimentaires peuvent adsorber la lévothyroxine et diminuer ainsi son absorption. Etant donné que le café en contient, il se peut que ce mécanisme explique cette interaction.

Le même conseil d'une prise à jeun, au moins 30 minutes avant d'ingérer le café, pourra être donné à nos patients.

Comme le café contient notamment des polyphénols, une interaction avec le fer non héminique, semblable à celle ayant lieu entre le thé et le fer, est également suspecté. Pour expliquer cette IAM, l'acide chlorogénique, qui est le composé phénolique principal dans le café, est pointé du doigt(156). Etant donné qu'une étude de 1983 a rapporté que le café avait un effet équivalent à la moitié de celui qu'a le thé sur l'absorption du fer contenu dans un morceau de bœuf(176), on peut supposer que les conseils formulés afin de gérer l'interaction thé – fer permettront aussi de gérer cette IAM. Le RCP du Tardyferon® englobe d'ailleurs l'ensemble de ces deux IAM sous le même terme et tente de minimiser leur effet de la même façon(44).

Au comptoir, on conseillera au patient d'espacer d'au moins 2 h la prise de supplément en fer de l'ingestion de café.

Par ailleurs, un phénomène de complexation entre le café et l'halopéridol est souvent évoqué dans la littérature scientifique : cela conduirait à la formation de précipités insolubles, réduisant l'absorption du médicament. Des études *in vitro* ont, en effet, mis en avant un tel phénomène. Leurs résultats montrent que plusieurs neuroleptiques dont l'halopéridol forment avec les tanins présents dans le thé et le café des complexes insolubles. Cependant, les études cliniques sur ce sujet n'ont, quant à elles, pas constaté de modifications significatives des concentrations plasmatiques de plusieurs de ces principes actifs. Aucune précaution ne semble donc nécessaire vis-à-vis de cette IAM ((25,32,40,61,156).

3.4 Interactions avec le lait

Selon l'étude INCA3, sur la base des 3 jours de recueil effectués auprès de la population française adulte, le lait ne représente que 4,3% de la quantité totale de boissons consommées. Cependant, 43,7% des adultes en consomment. Et parmi ces consommateurs, la moyenne de consommation est d'environ 17 cl/jour(177,178).

La très grande majorité de la production mondiale de lait étant du lait de vache (90%)(179), nous nous sommes penchés sur la composition de ce dernier afin de mieux comprendre les IAM impliquant cette boisson. Le tableau suivant présente ainsi certains des composants du lait entier UHT.

Composant et sa teneur (en g/100g de lait entier UHT)			
Eau	87,5 g	Calcium	120 mg
Glucides	4,8 g	Phosphore	97 mg
Lipides	3,3 g	Potassium	160 mg
Protéines	3,6 g	Vitamine D	0,1 µg

Tableau n° 28 : Eléments jugés pertinents rentrant dans la composition de 100g de lait entier UHT(180).

3.4.1 Interactions liées à sa teneur en calcium

Le lait est une source importante de calcium : les interactions calcium – médicaments vues précédemment peuvent donc être déclenchées par la prise de cette boisson (cf partie 2.3.2).

Remarque : Cette teneur en calcium étant la même pour du lait de vache demi-écrémé UHT(181), celui-ci est autant impliqué dans ces IAM que le lait entier.

3.4.2 Interactions liées à la xanthine oxydase

Toutes les interactions lait – médicaments n'impliquent pas une chélation par les ions Ca^{2+} . En effet, en dehors d'être un grand pourvoyeur de calcium, le lait contient aussi de nombreuses enzymes dont la xanthine oxydase. Cette dernière est présente en quantité importante dans cette boisson.

Or cette enzyme est également retrouvée dans le corps humain où elle joue un rôle dans le métabolisme des purines, en catalysant l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine. Mais son action ne s'arrête pas là : c'est aussi la principale enzyme responsable du métabolisme de la

mercaptopurine, dont elle catalyse la transformation en acide 6-thiourique, son métabolite actif. Ce dernier est ensuite éliminé dans les urines(67).

En théorie, une interaction lait – mercaptopurine est donc susceptible d'exister. Leur prise concomitante entrainerait, par la mise en contact direct de l'enzyme et de son substrat, une dégradation prématurée du principe actif pendant leur trajet commun dans le tube digestif. La biodisponibilité du médicament s'en verrait alors diminuée, puisqu'une plus faible quantité de principe actif atteindrait le site de résorption.

Cependant, toutes les études à ce sujet ne sont pas unanimes. En effet, certains rapportent un effet du lait sur l'absorption de ce médicament, tandis que d'autres présentent des résultats contradictoires(40,47). Ainsi, pour le Stockley, il n'est pas clairement établi que la nourriture ou le lait puissent influencer la biodisponibilité de la mercaptopurine(40). A l'inverse, cette interaction apparaît clairement dans les articles d'Astier *et al.* et de Singh *et al.*(10,47).

En outre, selon le RCP du Purinethol®, son effet thérapeutique et sa toxicité ne sont pas concentration dépendante(44). Par conséquent, il n'est pas certain que cette interaction, qui diminue la biodisponibilité de la mercaptopurine, ait des conséquences au niveau clinique. Cependant, Singh *et al.* parlent, quant à eux, « d'une relation concentration-effet bien définie » au sujet de la mercaptopurine(47).

Cette incertitude se retrouve d'ailleurs dans les différents conseils de prises exprimés à ce sujet, comme le montre le tableau suivant :

Sources	Recommandations du moment de prise du médicament
RCP(44).	Prise à jeun.
Etude de Burton <i>et al.</i> (182).	Prise avant le repas.
Omedit de Haute Normandie(183).	Prise 15 à 30 minutes avant les repas.
Etude UK ALL, citée dans le Stockley(40).	Au moins 1 heure après le repas du soir, sans produits laitiers.
Astier <i>et al.</i> (10).	Au coucher, au moins 3 heures après le repas. Eviter l'association avec le lait.
De Lemos <i>et al.</i> (abstract), aussi citée dans le Stockley(40,184).	Eviter une prise concomitante avec du lait.
Etude de Lönnerholm <i>et al.</i> , citée dans le Stockley(40).	Pas de preuves suffisantes pour exprimer une recommandation.

Tableau n°29 : Différentes préconisations de moment de prises de la mercaptopurine.

Pour notre part, dans un souci de précaution et en attendant de nouvelles informations, nous conseillerons au patient une prise de mercaptopurine en dehors des repas et à distance d'un apport de lait, afin de préserver sa biodisponibilité.

3.4.3 Interactions liées à sa teneur en lipides

Le lait est aussi une boisson comportant des lipides : par exemple, la teneur en lipides du lait entier UHT est de 3,63 g/100g(180).

Il rentre ainsi souvent dans la composition des petits-déjeuners standards et riches en graisses qui sont utilisés dans les protocoles des études s'intéressant à l'effet de ces repas sur la pharmacocinétique des médicaments.

Comme expliqué dans la partie 2.2.3, la présence de ces lipides est susceptible d'améliorer la biodisponibilité de certains médicaments lipophiles. Toutefois, de même qu'il est difficile de savoir si l'ingestion d'un repas standard serait suffisante pour améliorer la biodisponibilité de certains de ces médicaments, il est difficile de savoir si la quantité de lipides présents dans 17 cl de lait le serait.

Cela semble néanmoins être le cas pour l'atovaquone et l'association artéméther-luméfantrine. En effet, les RCP de la Malarone® et du Riamet® précisent que ces comprimés sont à prendre avec un repas ou une boisson lactée afin d'améliorer l'absorption de ces molécules(44) : la prise de lait semble donc suffisante, même si le volume de boisson à ingérer n'est pas précisé.

Remarque : Les teneurs en lipides du lait demi-écrémé UHT (1,52 g/100 g) et écrémé UHT (0,12 g/100 g) sont plus faibles que celle du lait entier UHT(181,185) : à volume égal, la quantité de lipides ingérée ne sera donc pas la même. Il est donc aussi important de savoir quel type de lait consomme le patient.

3.5 Interactions avec les jus de fruits

Le domaine d'investigation des interactions entre les jus de fruit et les médicaments est relativement récent(186,187). Parmi l'ensemble des jus disponibles à la consommation, seul le jus

de pamplemousse est recensé dans le thésaurus des interactions médicamenteuses de l'ANSM de 2016(188). Selon Multeau, les données disponibles en 2014 seraient trop contradictoires pour pouvoir valider l'implication des autres jus dans des interactions avec des médicaments(189). Même si de nouvelles données sont apparues depuis, il est probable que cela ne soit pas encore suffisant pour attester de leur implication dans des IAM.

Au sein des IAM impliquant les jus de fruit, le jus de pamplemousse (en fait le jus de pomelo *Citrus x paradisi*) apparaît donc comme un chef de file. Cela ne fait que depuis 1991 qu'un groupe de travail a découvert la première interaction entre ce jus et des médicaments : une augmentation de la biodisponibilité orale de la féléodipine et de la nifédipine avait alors été observée et s'était traduite par une élévation des effets de ces médicaments(187). Dès lors, des études ont été menées afin de comprendre le mécanisme de cette interaction et d'identifier si d'autres médicaments et jus de fruit interagissaient également de la sorte.

3.5.1 Le cytochrome 3A4

De nombreuses études se sont penchées sur l'interaction jus de pamplemousse – féléodipine(187). Une élévation importante de son AUC et de sa Cmax a ainsi été rapportée sans que sa demi-vie plasmatique ne soit modifiée. Les regards se sont donc tournés sur la phase d'absorption de ce médicament car le jus de pamplemousse n'a entraîné aucune modification de la féléodipine lorsque celle-ci a été administrée par voie intraveineuse(187). Or la biodisponibilité orale de ce médicament est faible (15%) à cause d'un effet de premier passage hépatique et intestinal important(44,187). Il a alors été supposé que le jus de pamplemousse réduisait ce dernier, en inhibant l'activité du CYP3A4.

Cette théorie a été confirmée en 1997 où une diminution de 62% du nombre de CYP3A4 présents au niveau des entérocytes a été rapportée suite à la consommation de ce jus. Cette diminution a d'ailleurs été marquée par une grande variabilité inter-individuelle qui a été justifiée par la variabilité qu'il existe au niveau du nombre de CYP3A4 exprimés au niveau des entérocytes entre deux individus. De plus, il a été montré que l'activité des CYP3A4 hépatiques n'est pas altérée(187).

Etant donné que le nombre de CYP3A4 diminue suite à la prise du jus de pamplemousse, il a été exclu que cela soit une simple inhibition compétitive. De même, comme aucune variation de l'ARNm des CYP3A4 n'a été observée, une réduction de la transcription de ces enzymes par le jus n'a pas été retenue. Le mécanisme qui, par conséquent, a été évoqué afin d'expliquer cette interaction est une réduction de la translation ou une dégradation des CYP3A4. Des composants du jus de pamplemousse, ou leurs métabolites, se lieraient à l'enzyme et entraîneraient sa destruction(187).

Comme les flavonoïdes sont connus pour être des inhibiteurs des CYP, l'attention s'est portée sur eux. Cependant, aucune interaction n'a été rapportée entre la féلودipine et une dose de naringine (flavonoïde présent en grande quantité dans le jus de pamplemousse) correspondant à sa teneur dans ce jus. Par conséquent, cette molécule ne serait pas impliquée dans l'inhibition du CYP3A4. Toutefois, son métabolite le plus actif, la naringénine, semble, quant à lui, ne pas avoir été testé(187).

Les furanocoumarines présents dans le jus de pamplemousse (bergamottine, 6-époxybergamottine et 6,7-dihydroxybergamottine) ont davantage été retenus comme impliqués dans l'inhibition des CYP3A4. En effet, dans une étude, le jus d'orange de Séville et le jus de pamplemousse ont, tous deux, augmenté de la même manière la biodisponibilité de la féلودipine contrairement au jus d'orange qui servait de témoin. Or, les deux premiers contiennent de la bergamottine et de la 6,7-dihydroxybergamottine, molécules non présentes dans le jus d'orange(187).

Toutefois, une étude réalisée en 1999 entre la ciclosporine et les jus d'orange de Séville et de pamplemousse n'a pas montré d'augmentation de la biodisponibilité du médicament avec le premier jus malgré une inhibition du CYP3A4. Etant donné qu'une élévation était observée avec le second jus, il a été supposé que l'inhibition du CYP3A4 n'expliquait pas à lui seul les IAM observées avec le jus de pamplemousse. Comme la glycoprotéine-P (P-gp), une protéine d'efflux, est connue pour impacter la pharmacocinétique de la ciclosporine, il se pourrait que le jus de pamplemousse inhibe aussi cette protéine d'où l'augmentation d'absorption du médicament(187).

Remarque : Le jus d'orange de Séville étant très amer, il y a peu de chance que nos patients en consomment(187). Toutefois, ces oranges sont utilisées en marmelades.

a) Gestion de l'interaction jus de pamplemousse – CYP3A4

Aujourd'hui, il a été démontré que le jus de pamplemousse est susceptible d'interagir, en inhibant l'activité du CYP3A4, avec de nombreux médicaments substrats de ce CYP450(26,190–192). Les tableaux sur les interactions médicamenteuses, les CYP450 et leurs inducteurs et inhibiteurs enzymatiques, mis à disposition par les Hôpitaux Universitaires de Genève(16) en référencient déjà plusieurs (cf Annexe I).

Etant donné le mécanisme d'action de cette IAM, les médicaments les plus à risques de voir leur pharmacocinétique significativement impactée sont ceux subissant un effet de premier passage intestinal important. Le jus de pamplemousse n'interagissant pas avec le CYP3A4 hépatique, seuls les médicaments pris par voie orale sont concernés par cette IAM(187).

Un seul verre de ce jus suffit déjà à entraîner une augmentation significative de l'absorption de ces médicaments. Par ailleurs, du jus de pamplemousse consommé 24 heures avant un médicament interagit encore avec la pharmacocinétique de ce dernier. En effet, la synthèse de novo de CYP3A4, qui viendront prendre la place de ceux inhibés au niveau intestinal, est nécessaire pour rétablir l'activité de ces CYP450 et donc l'effet de premier passage intestinal subi par ces médicaments(187,191).

Comme pour d'autres interactions pharmacocinétiques, il existe une grande variabilité dans l'effet de cette IAM. Celle-ci dépend notamment de l'âge du patient, du polymorphisme génétique du CYP3A4 (l'augmentation de biodisponibilité est plus grande chez les patients ayant un taux basal de CYP3A4 intestinal élevé), de la biodisponibilité orale du médicament et du volume et de la fréquence de consommation du jus de pamplemousse par le patient(26,192). Il est donc difficile de prévoir l'impact qu'aura cette IAM chez un patient donné.

Afin de pouvoir gérer au mieux cette dernière, Bailey propose un arbre décisionnel permettant d'estimer si la consommation de ce jus doit être évitée ou si celle-ci peut être maintenue, avec une surveillance renforcée des effets indésirables éventuels(192) (cf Annexe III).

3.5.2 La glycoprotéine P (P-gp)

Afin d'étudier l'effet du jus de pamplemousse sur la P-gp, il a fallu trouver des médicaments substrats de cette protéine mais qui n'étaient pas métabolisés par le CYP3A4. En effet, il s'agissait d'éviter que l'augmentation de la biodisponibilité du médicament étudié ne soit due à une inhibition de l'enzyme, ce qui aurait perturbé les résultats de l'étude. Cependant, au niveau intestinal, la P-gp est couplée au CYP3A4 et la majorité des médicaments substrats de la première sont également substrats du second(187).

La digoxine fait partie des exceptions. Plusieurs études in vivo et in vitro ont ainsi eu recours à ce médicament. Cependant, sa biodisponibilité orale est élevée, ce qui sous-entend que l'effet de premier passage intestinal et hépatique qu'elle subit est faible. Par conséquent, l'impact du jus de pamplemousse sur l'activité de la P-gp est estompé. Cela expliquerait pourquoi une étude sur 12 volontaires n'a mis en évidence qu'une augmentation non significative de l'AUC de la digoxine.

Quant aux études in vitro, leur résultats sont contradictoires ce qui empêche de tirer une conclusion sur l'effet inhibiteur du jus de pamplemousse sur la P-gp(187).

En 2002, la fexofénadine a également été utilisée dans ce but. Cette molécule possède, en effet, de nombreuses caractéristiques avantageuses pour cela : l'absence d'un métabolisme hépatique et une biodisponibilité orale de 33%(44,187). Cependant, en présence de jus de pamplemousse, la C_{max} et l'AUC de ce médicament ont été diminuées. En outre, la demi-vie plasmatique du principe actif n'a pas été impactée, ce qui est cohérent avec une absence de modification de son élimination. Ainsi, au lieu d'augmenter sa biodisponibilité en inhibant la P-gp, le jus de pamplemousse, par un mécanisme jusqu'alors non soupçonné, l'a réduit. Etant donné que ce jus n'est pas connu pour induire l'action de la glycoprotéine, une autre explication a été cherchée(187).

D'autres études sont donc nécessaires afin de mieux comprendre les interactions entre les jus de fruit et la P-gp.

3.5.3 Les protéines de transport d'anions organiques (OATP)

Dans l'intestin, les OATP sont des protéines de transport localisées au niveau de la membrane apicale des entérocytes. Elles favorisent l'entrée de leur substrat dans la cellule. En ce sens, elles

s'opposent à l'action de la P-gp. La fexofénadine étant un substrat des OATP, il a été émis l'hypothèse que leur inhibition pouvait expliquer, au moins en partie, l'interaction entre le jus de pamplemousse et ce médicament(187,193).

Remarque : Au niveau hépatique, les OATP favorisent l'efflux des médicaments dans la bile.

Des études in vitro ont ainsi mis en évidence que certaines substances comme la naringine, l'hespéridine et la quercétine présentes, notamment, dans les jus de pamplemousse, d'orange et de pomme inhibaient les OATP(186,187).

Pour le moment, le nombre de substrats connus de ces protéines de transport est assez faible et tous ne voient pas leur absorption significativement modifiée par les jus de fruit(186,191).

Médicaments substrats des OATP			
Acébutolol •	Céliprolol °	Glibenclamide •	Pravastatine •
Aliskiren °	Ciprofloxacine °	Lévofloxacine •	Répaglinide •
Aténolol °	Fexofénadine °	Montelukast °	Thyroxine •

° médicament dont l'absorption est diminuée par la prise de jus de fruit.

• médicament dont l'absorption ne serait pas influencée par la prise de jus de fruit.

Tableau n°30 : Médicaments substrats des OATP(186).

a) Gestion de l'interaction jus de fruit – OATP

L'inhibition des OATP par les jus de fruits est d'environ 4 heures dans plusieurs études : l'impact du jus de pamplemousse sur la réduction de l'AUC de la fexofénadine passe ainsi de 52% (prise concomitante) à 38% (2 h d'intervalle) à aucun impact (4 h d'intervalle). En outre, plus le volume de jus ingéré est important et plus sa prise est proche de celle du médicament, plus l'absorption est diminuée de façon importante(186,191,193).

Par ailleurs, s'agissant de composants présents dans des fruits, les conditions de culture, la variété, la maturité du fruit, les conditions de fabrication et de stockage du jus sont autant d'éléments source de variabilité(186).

Remarque : Il est rapporté que les substances inhibitrices des OATP sont retrouvées en quantité plus importante dans les jus du commerce(186).

De nouvelles études afin d'identifier si d'autres jus de fruit et d'autres médicaments sont concernés par cette interaction passant par les OATP sont nécessaires.

En attendant les résultats de ces dernières, au comptoir, on pourra préconiser de maintenir un intervalle de 4 heures entre la prise de médicament et l'ingestion de ces jus de fruits.

DISCUSSION

Le domaine des drug-nutrient interactions

En anglais, les drug-nutrient interactions sont définies comme des modifications des paramètres pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques d'un médicament ou d'un nutriment, ou des altérations du statut nutritionnel suite à l'ajout d'un médicament(28,194). De manière plus étendue, cette définition peut ainsi englober l'ensemble des interactions entre un médicament et un nutriment, des nutriments multiples, des aliments en général ou un état nutritionnel(29). Dans ce cas, les mécanismes impliqués seront d'ordre physique, chimique, physiologique ou pathophysiologique. Cette interaction est jugée cliniquement significative quand elle modifie la réponse thérapeutique du médicament ou le statut nutritionnel du patient(29).

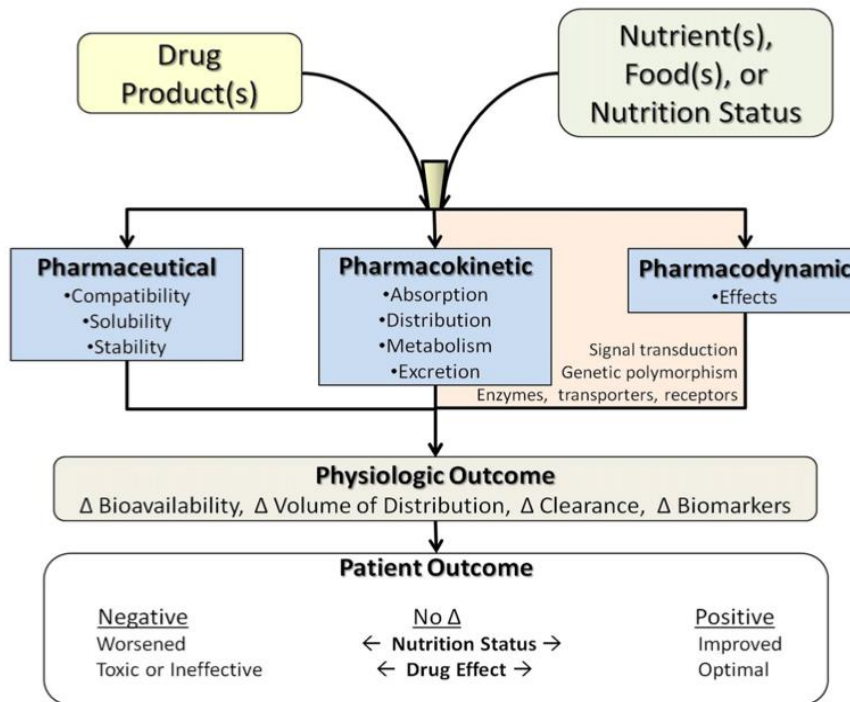


Figure n°16 : Illustration des drug-nutrient interactions selon Boullata et Hudson(29).

Ces interactions sont généralement classées en 4 catégories (type I, II, III et IV), classement que nous avons déjà présenté dans la partie 2.1. Toutefois, Boullata et Hudson, nous montrent également qu'elles peuvent être réparties en 5 groupes distincts(29).

Facteur précipitant l'interaction	Objet de l'interaction (« victime »)
Statut nutritionnel	Médicament
Alimentation ou composant de celle-ci	Médicament
Nutriment spécifique ou autre ingrédient d'un complément alimentaire	Médicament
Médicament	Statut nutritionnel
Médicament	Nutriment spécifique

Tableau n°31 : Classification des drug-nutrient interactions selon Boullata et Hudson(29).

Les interactions entre les aliments et les médicaments (IAM) que nous avons traitées lors de ce travail font ainsi partie de ce domaine plus vaste des drug-nutrient interactions.

En tant que pharmacien, il est important de s'y intéresser. En effet, et c'est le point de départ de notre réflexion, lors de la dispensation d'un médicament, nous sommes amenés à préciser au patient à quel instant il va devoir le prendre par rapport aux repas. Cela fait partie de notre conseil pharmaceutique : c'est donc un devoir comme indiqué dans les BPD de 2016(1).

Mais comme nous l'avons vu au cours de ce travail, cette gestion des IAM peut également permettre d'optimiser la prise en charge thérapeutique du patient. En effet, dans plusieurs cas, le but de faire prendre ainsi tel médicament est d'améliorer l'efficacité du traitement et/ou sa tolérance. Par ailleurs, cela peut parfois offrir davantage de liberté au patient ou encore lui permettre de comprendre pourquoi il doit prendre ainsi son traitement par rapport aux aliments. Cette gestion des IAM peut ainsi également être un levier afin d'améliorer ou de préserver la compliance du patient. Depuis la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires) de 2009, le pharmacien est habilité, dans le cadre de l'éducation thérapeutique des patients, à réaliser des entretiens pharmaceutiques. Au cours de ceux-ci, faire un point sur les éventuelles IAM en rapport avec le traitement pris par le patient et ses habitudes alimentaires peut être pertinent. Ainsi, par exemple, lors des entretiens réalisés auprès des patients sous AVK, une partie de l'entrevue est généralement consacrée à l'interaction aliments riches en vitamine K – AVK et à la conduite à tenir afin de la gérer au mieux.

D'un point de vue pharmaco-économique, une bonne gestion des IAM peut également s'avérer intéressante. En effet, une IAM peut nécessiter la prise d'un médicament à une posologie supérieure à celle requise pour atteindre l'efficacité que le principe actif aurait si cette interaction était évitée.

De plus, si suite à une IAM l'efficacité d'un traitement est diminuée, la durée de celui-ci peut s'en voir prolongée ou un second médicament peut être ajouté. Dans certains cas, cela peut même déboucher sur un échec thérapeutique : un nouveau traitement devra alors être instauré. Dans le cas des antibiotiques, une résistance vis-à-vis du principe actif utilisé peut même apparaître avec les conséquences que cela implique. Tout cela génère des coûts supplémentaires. Or, de nos jours, les pouvoirs publics essaient au maximum de réduire les dépenses de santé. La gestion des IAM offre, en ce sens, un levier non négligeable en permettant une optimisation des traitements à la fois en terme d'efficacité mais aussi de coût.

Difficultés rencontrées

Tout au long de ce travail, plusieurs difficultés ont été rencontrées.

Durant nos recherches bibliographiques, il est arrivé à plusieurs reprises que nous ne trouvions pas d'informations traitant d'éventuelles interactions entre les aliments et certains médicaments ou d'une absence d'interaction. Parfois, il s'avérait également qu'une seule étude, ou deux, traitait du sujet qui nous intéressait. Or, nous aurions parfois aimé avoir davantage de données en notre possession afin de pouvoir croiser ces dernières.

Toutefois, tout pousse à croire que davantage d'informations seront disponibles sur ce sujet à l'avenir. En effet, un intérêt croissant est porté sur ce sujet depuis plusieurs années maintenant. C'est dans ce contexte qu'en 2012 et 2013, la FDA et l'EMA ont publié tour à tour des recommandations, destinées aux industriels, traitant, en partie ou totalement, de la façon de réaliser des études sur l'effet des aliments sur la pharmacocinétique des médicaments(195,196). Celles de la FDA apportent également des préconisations concernant les études évaluant la bioéquivalence des médicaments quand ces derniers sont pris avec un repas. L'EMA recommande ainsi que ces évaluations soient réalisées dès que possible lors des phases de développement des médicaments. Ainsi, pour les principes actifs qui sont sortis depuis sur le marché et les nouveaux à venir, les éventuelles IAM sont davantage détectées ce qui enrichit l'ensemble des connaissances disponibles dans ce domaine.

Nous avons également déploré le fait de ne pouvoir estimer un seuil à ne pas dépasser lorsque les IAM impliquaient un composant en particulier de l'alimentation. Cela a été réalisé dans le cas de l'interaction entre la tyramine et les IMAO par certaines autorités et repris dans ce travail. Mais,

faute de données disponibles, dans la majorité des IAM, aucune préconisation de la sorte ne peut être dispensée au patient. De même, comme nous l'avons évoqué dans la partie 2.2.3, différencier l'impact de l'ingestion d'un repas riche en graisses de celui d'un repas standard a parfois été impossible.

Enfin, il est arrivé à quelques reprises que certains auteurs avançaient un certain nombre d'arguments valables afin d'étayer leur opinion sur la façon de gérer au mieux une IAM mais que leur conclusion divergeait par rapport à d'autres. Des nouvelles études sont alors parfois nécessaires afin d'éclaircir un point précis, mais souvent, les zones de contradictions sont liées à l'estimation que les auteurs ont du résultat de balance bénéfique/risque. Dans ce cas, l'expérience professionnelle de chacun ainsi que sa personnalité sont susceptibles de faire pencher cette balance dans un sens ou dans l'autre.

Limites perçues

Compte tenu de la diversité alimentaire actuelle et du nombre de médicaments présents sur le marché, nous avons dû borner notre sujet. Il ne s'agit donc pas d'une revue exhaustive traitant de l'ensemble des médicaments disponibles en France. Des travaux similaires portant sur les autres médicaments per os non abordés ici, notamment ceux à libération modifiée, pourraient donc être envisagés. De même, les aliments sont aussi susceptibles d'interagir avec les formes injectables des médicaments, qui, quant à elles, sont davantage utilisées en milieu hospitalier.

Certaines recherches bibliographiques effectuées dans le cadre de ce travail ont également généré un nombre important de résultats parmi lesquels nous avons dû faire des choix de lecture. A l'inverse, nous nous sommes parfois retrouvés dans l'incapacité d'accéder à certaines sources d'information. En ce sens, notre revue de la littérature scientifique n'est donc pas non plus complètement exhaustive. Nous avons, malgré tout, décidé de réaliser, en annexe de ce travail, des tableaux récapitulatifs des IAM que nous avons eu l'occasion d'aborder afin de permettre d'accéder aux informations que nous avons recueillies plus facilement (cf Annexe IV).

Par ailleurs, de nouvelles études sont menées chaque jour dans le domaine des drug-nutrients interactions. Certaines d'entre elles permettront certainement d'élucider le mécanisme impliqué dans des IAM aujourd'hui non compris. De même, il est possible que des seuils d'aliments à ne

pas dépasser soient fixés dans l'avenir. Les conseils que nous dispensons actuellement afin de gérer certaines IAM peuvent également être amenés à changer en fonction de certaines avancées. Par exemple, si demain, l'impact du polymorphisme génétique du patient et ses conséquences sur la pharmacocinétique des médicaments prenaient une place plus importante au comptoir des officines, des conseils encore plus personnalisés concernant le moment de prise des médicaments par rapport aux repas pourraient aussi se développer.

Pour finir, une limite propre à notre sujet de travail est qu'il permet de conseiller le patient quant au moment de prise de son médicament par rapport aux repas mais n'offre pas la possibilité de le conseiller sur le moment de la journée au cours duquel il doit le prendre. Ainsi pour compléter son conseil, les travaux effectués dans le domaine de la chronobiologie et de la chronothérapie sont tout aussi importants et c'est la réunion de l'ensemble de ces connaissances qui permet de conseiller au mieux le patient quant au moment de prise de son médicament.

THÈSE SOUTENUE PAR : Patrick PERUCCA

**TITRE : LES INTERACTIONS ENTRE LES ALIMENTS ET LES MEDICAMENTS
DANS LA PRATIQUE OFFICINALE.**

CONCLUSION

Au cours de sa pratique, le pharmacien est régulièrement amené à conseiller les patients quant aux moments de prise des médicaments par rapport au repas. Comme le rappellent les bonnes pratiques de dispensation de 2016, il s'agit là d'une étape obligatoire du processus de dispensation d'un médicament.

Le but de ce conseil est d'améliorer l'efficacité du traitement et/ou sa tolérance ainsi que la compliance du patient. Pour cela, connaître les interactions aliments – médicaments (IAM) ainsi que leur mécanisme respectif apparaît comme essentiel. En effet, même si de nombreux médicaments peuvent être pris indifféremment par rapport aux repas, d'autres sont susceptibles d'être impliqués dans des IAM.

Toutefois, à l'officine, le pharmacien ne dispose, le plus souvent, que de sources d'information sommaires concernant les IAM. L'onglet « mode d'administration » du résumé des caractéristiques du produit est susceptible d'indiquer une plage horaire durant laquelle le médicament doit être pris par rapport aux repas et/ou le fait que certains aliments sont à éviter pendant la durée du traitement. Mais il est rare que ces notions soient accompagnées de précisions supplémentaires.

Le fait qu'à ce jour, l'intégralité des IAM et leur mécanisme respectif n'a pas encore été identifiée ne facilite pas non plus cette démarche. De plus, pour certaines d'entre elles, les données disponibles sont maigres et parfois, certaines études rentrent en contradiction avec d'autres ou débouchent sur des controverses.

La réalisation d'un tableau récapitulatif de l'ensemble des IAM rencontrées au cours de notre travail nous semble pouvoir contribuer à améliorer l'accès à ces informations pour le pharmacien officinal.

A l'instar des interactions médicamenteuses, les IAM rencontrées à l'officine sont nombreuses et de mécanismes variés.

Certaines d'entre elles sont d'ordre pharmacocinétique. Dans ce cas ce sont l'absorption et la métabolisation du médicament qui sont les deux étapes principalement impactées. L'augmentation du temps de vidange gastrique, des débits sanguins splanchniques et hépatiques, la libération de sels biliaires, les variations de pH gastrique et urinaire sont autant de mécanismes potentiels via lesquels l'alimentation est susceptible d'interagir avec le devenir du médicament dans l'organisme. De même, des phénomènes de compétition pour le transport actif de certaines substances, de complexation, d'adsorption, d'inhibition de l'activité des CYP et des transporteurs impliqués dans l'effet de premier passage intestinal et/ou hépatique peuvent être impliqués. A contrario, d'autres sont d'ordre pharmacodynamique, certains effets de l'alimentation sur l'organisme pouvant entrer en synergie ou s'opposer à l'activité du médicament.

Pour certaines, c'est l'ingestion d'un repas standard et/ou d'un type de repas plus spécifique qui est susceptible de déclencher l'interaction. Pour d'autres, c'est un aliment ou un groupe d'aliments en particulier qui est impliqué.

D'un point de vue clinique, certaines IAM peuvent augmenter ou diminuer l'effet d'un médicament voire entraîner un échec thérapeutique. De même, certaines peuvent augmenter ou diminuer le risque de survenue et l'intensité des effets indésirables d'un médicament voire influencer sur le risque d'apparition d'une toxicité.

Etant donné ses objectifs, ce conseil s'inscrit aussi dans l'optimisation de la prise en charge thérapeutique du patient, un des processus au cœur des nouvelles missions du pharmacien. La gestion de ces IAM peut ainsi largement trouver sa place au sein des entretiens pharmaceutiques réalisés dans le cadre de l'éducation thérapeutique des patients, acte pouvant être effectué par les pharmaciens, comme précisé et mis en avant dans la loi HPST (Hôpital, Patients, Santé et Territoires) de 2009.

Par ailleurs, bien que peu abordée ici, la gestion des IAM peut parfois être un levier dans le domaine de la pharmaco-économie. En effet, certaines IAM ont pour conséquence une augmentation de l'efficacité d'un médicament. A l'heure où l'on essaye au maximum de minimiser les dépenses de santé, il pourrait être envisagé de mettre cela à profit, afin de diminuer la posologie du traitement et donc son coût.

Afin de réaliser au mieux ce travail, nous avons choisi de traiter principalement des IAM impliquant des médicaments pris par voie orale, à libération immédiate et dispensés dans les officines en France. Toutefois, un travail similaire pourrait être effectué avec d'autres formes galéniques. En effet, étant donné leur pharmacocinétique propre, il est difficile d'extrapoler de nos informations l'effet des IAM sur les formes à libération modifiée. Il pourrait en être de même pour les formes injectables dont l'usage en milieu hospitalier est beaucoup plus habituel. En effet, même si leur voie d'administration ne passe pas par le tube digestif, celles-ci ne sont pas exemptes pour autant d'IAM.

Par ailleurs, nous avons choisi de nous focaliser sur l'impact de l'alimentation sur les médicaments. Toutefois, le sujet des drug nutrient est beaucoup plus vaste : il comprend notamment les interactions engendrées par les médicaments et impactant les nutriments. Dans ces cas de figure, le pharmacien peut alors être amené à conseiller le patient sur ces apports en nutriments afin de contrebalancer les effets indésirables du médicament sur le statut nutritionnel du patient.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 18/09/17

LE DOYEN
Pour la Présidence
et par délégation
Le Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SÈVE



Pr. Michel SÈVE

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE



Pr. Christophe RIBUOT

BIBLIOGRAPHIE

1. Arrêté du 28 novembre 2016 relatif aux bonnes pratiques de dispensation des médicaments dans les pharmacies d'officine, les pharmacies mutualistes et les pharmacies de secours minières [Internet]. 2016. Disponible sur:
<http://www.ordre.pharmacien.fr/content/download/307443/1559486/version/3/file/Bonnes+pratiques+de+dispensation-Vweb.pdf>
2. Guilbert P, Perrin-Escalon H, Lamoureux P. Baromètre santé: nutrition 2002. Saint Denis, France: Institut national de prévention et d'éducation pour la santé; 2004. 259 p.
3. Aiache J-M. Traité de biopharmacie et pharmacocinétique. 2e édition. Paris Montréal: Vigot Les Presses de l'Université de Montréal; 1990.
4. Allain P. Les médicaments. 2e éd. Bouchemaine(49080): CdM Éd; 1999.
5. Stanke-Labesque F. Cours PACES-Université Joseph Fourier-Grenoble 1-UE6 Pharmacologie-Initiation à la connaissance du médicament-Chapitre 2 : Aspects pharmacocinétiques. [Internet]. Université Joseph Fourier-Grenoble 1; 2011. Disponible sur:
http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/stanke_labesque_francoise/stanke_labesque_francoise_p02/index.htm
6. Fonrose X. Cours L2 Pharmacie-Université Joseph Fourier-Grenoble 1-UE Pharmacologie-Pharmacocinétique. 2011.
7. Nicolle E. Cours L3 Pharmacie-Université Joseph Fourier-Grenoble 1-UE Pathologies, sciences biologiques et thérapeutiques- « Module » Bases de la conception des substances actives d'origine naturelle et synthétique. 2011.
8. Marieb EN, Hoehn K, Moussakova L, Lachaine R. Anatomie et physiologie humaines. 4ème édition, adaptation de la 8e édition américaine. Paris [Saint-Laurent (Québec)]: Pearson ERPI; 2010.
9. Desmedt A-S. Aliments et médicaments: principales interactions [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2011.

10. Astier A. Food interactions and oral anticancer therapy. 2012;6(3- 4):19- 27.
11. Bergström CAS, Andersson SBE, Fagerberg JH, Ragnarsson G, Lindahl A. Is the full potential of the biopharmaceutics classification system reached? *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* 16 juin 2014;57:224- 31.
12. Amidon GL, Lennernäs H, Shah VP, Crison JR. A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharm Res.* mars 1995;12(3):413- 20.
13. Michaud V, Turgeon J. Les cytochromes P450 et leur rôle clinique-Le médecin du Québec. 2002;37(8):73- 84.
14. Custodio JM, Wu C-Y, Benet LZ. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Adv Drug Deliv Rev.* mars 2008;60(6):717- 33.
15. Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm.* sept 2004;58(2):265- 78.
16. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (P-gp)-Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, Genève [Internet]. 2014. Disponible sur: http://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/documents/interactions_medicamenteuses_et_cyp450.pdf
17. Métabolisme des médicaments-BCM 2505-Université de Montréal Faculté de Médecine Département de bio chimie [Internet]. Disponible sur: <http://esilrch1.esi.umontreal.ca/~syguschj/cours/BCM2505/Inhibition%20Enzymatique/Metabolisme%20des%20medicaments.pdf>
18. Stanke-Labesque F. Cours PACES-Université Joseph Fourier-Grenoble 1-UE6 Pharmacologie-Initiation à la connaissance du médicament-Chapitre 1 : Aspects Pharmacodynamiques. [Internet]. Université Joseph Fourier-Grenoble 1; 2011. Disponible

sur:

http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/stanke_labesque_francoise/stanke_labesque_francoise_p01/index.htm

19. Ribuot C. Cours PACES-Université Joseph Fourier-Grenoble 1-UE6
Pharmacologie-Initiation à la connaissance du médicament-Chapitre 1 : Les principes actifs et les cibles. [Internet]. Université Joseph Fourier-Grenoble 1; 2011. Disponible sur: http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/ribuot_christophe/ribuot_christophe_p13/index.htm
20. Ribuot C. Cours PACES-Université Joseph Fourier-Grenoble 1-UE6
Pharmacologie-Initiation à la connaissance du médicament-Chapitre 2 : La diversité des médicaments. [Internet]. Université Joseph Fourier-Grenoble 1; 2011. Disponible sur: http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/ribuot_christophe/ribuot_christophe_p14/index.htm
21. Ribuot C. Cours PACES-Université Joseph Fourier-Grenoble 1-UE6
Pharmacologie-Initiation à la connaissance du médicament-Chapitre 3 : La diversité des cibles. [Internet]. Université Joseph Fourier-Grenoble 1; 2011. Disponible sur: http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/ribuot_christophe/ribuot_christophe_p15/index.htm
22. Joyeux-Faure M. Cours L2 Pharmacie-Université Joseph Fourier-Grenoble 1-UE
Pharmacologie-Pharmacodynamie : mécanisme d'action des médicaments. 2011.
23. Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I. Interactions between antihypertensive drugs and food. *Nutr Hosp.* déc 2012;27(6):1866- 75.
24. Durand B. Pourquoi et comment évaluer les interactions médicaments-aliments chez le sujet âgé ? [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2015.
25. Desmeules J, Biollaz J, Bonnabry P, Buclin T, Cornuz J, Dayer P, et al. Interactions des médicaments avec l'alimentation. *Pharma-Flash.* 2002;29(5):17- 21.
26. Mouly S, Morgand M, Lopes A, Lloret-Linares C, Bergmann J-F. Interactions

médicaments–aliments en médecine interne : quels messages pour le clinicien ? Rev Médecine Interne. août 2015;36(8):530- 9.

27. Genser D. Food and Drug Interaction: Consequences for the Nutrition/Health Status. Ann Nutr Metab. 2008;52(1):29- 32.

28. Chan L-N. Drug-nutrient interaction in clinical nutrition. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. mai 2002;5(3):327- 32.

29. Boullata JI, Hudson LM. Drug–Nutrient Interactions: A Broad View with Implications for Practice. J Acad Nutr Diet. avr 2012;112(4):506- 17.

30. Bonaz B. Cours PACES-Université Joseph Fourier-Grenoble 1-UE5 Organisation des appareils et systèmes : aspects fonctionnels et méthodes d'étude (Physiologie)- Physiologie digestive-Chapitre 2 : Motricité du Tube Digestif [Internet]. Université Joseph Fourier-Grenoble 1; 2011. Disponible sur:

http://unf3s.cerimes.fr/media/paces/Grenoble_1112/bonaz_bruno/bonaz_bruno_p02/index.htm

31. Saivin S, Houin G. Nutrition et médicaments: mise au point sur les aspects pharmacocinétiques. Rev Fr Lab. juin 2001;2001(334):65- 70.

32. Faure S. Interactions des médicaments avec l'alimentation.

/data/revues/05153700/20070464/8/ [Internet]. 16 juin 2008 [cité 28 sept 2017];

Disponible sur: <http://www.em-consulte.com.gaelnomade-2.grenet.fr/en/article/169057>

33. Trevaskis NL, Charman WN, Porter CJH. Lipid-based delivery systems and intestinal lymphatic drug transport: A mechanistic update. Adv Drug Deliv Rev. mars 2008;60(6):702- 16.

34. Rainsford KD, Bjarnason I. NSAIDs: take with food or after fasting?: NSAIDs and food. J Pharm Pharmacol. avr 2012;64(4):465- 9.

35. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyron, paracetamol and NSAIDs - a systematic review: Food and pharmacokinetics of analgesics. Br J Clin Pharmacol. sept 2015;80(3):381- 8.

36. Klueglich M, Ring A, Scheuerer S, Trommeshäuser D, Schuijt C, Liepold B, et al. Ibuprofen Extrudate, a Novel, Rapidly Dissolving Ibuprofen Formulation: Relative Bioavailability Compared to Ibuprofen Lysinate and Regular Ibuprofen, and Food Effect on All Formulations. *J Clin Pharmacol.* sept 2005;45(9):1055- 61.
37. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S. Reply to ‘Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations’: Letter to the Editor. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2015;80(5):1238- 1238.
38. Hilmer SN, MacPherson R. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of simple analgesics: potential implications for drug use, safety and efficacy: Editorial. *Br J Clin Pharmacol.* déc 2015;80(6):1243- 4.
39. Heintze K, Fuchs W. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2015;80(5):1239- 1239.
40. Stockley IH, Baxter K. Stockley’s drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management. 9 ed (2010). Oxford: Blackwell Scientific; 1981.
41. Rostami-Hodjegan A, Shiran MR, Ayesh R, Grattan TJ, Burnett I, Darby-Dowman A, et al. A New Rapidly Absorbed Paracetamol Tablet Containing Sodium Bicarbonate. I. A Four-Way Crossover Study to Compare the Concentration–Time Profile of Paracetamol from the New Paracetamol/Sodium Bicarbonate Tablet and a Conventional Paracetamol Tablet in Fed and Fasted Volunteers. *Drug Dev Ind Pharm.* janv 2002;28(5):523- 31.
42. Bartholomé R, Salden B, Vrolijk MF, Troost FJ, Masclee A, Bast A, et al. Paracetamol as a Post Prandial Marker for Gastric Emptying, A Food-Drug Interaction on Absorption. Bonino F, éditeur. *PLOS ONE.* 9 sept 2015;10(9):e0136618.
43. Amri Zahri K. L’ incidence de l’alimentation sur les voies métaboliques des anti-infectieux [Thèse d’exercice]. [France]: Université de Nancy I. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques; 2009.
44. Résumé des Caractéristiques du Produit consulté via le Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques entre 06/2016 et 09/2017 [Internet]. Disponible sur: <http://agence->

prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php

45. Cachet T, Van den Mooter G, Hauchecorne R, Vinckier C, Hoogmartens J. Decomposition kinetics of erythromycin A in acidic aqueous solutions. *Int J Pharm.* oct 1989;55(1):59- 65.
46. Kim Y-H, Heinze TM, Beger R, Pothuluri JV, Cerniglia CE. A kinetic study on the degradation of erythromycin A in aqueous solution. *Int J Pharm.* mars 2004;271(1- 2):63- 76.
47. Singh BN, Malhotra BK. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents: underlying mechanisms and implications for oral chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(15):1127- 56.
48. Fiche CHLORAMINOPHENE® professionnels de santé-Version de janvier 2016-OMÉDIT de Haute-Normandie [Internet]. Disponible sur: http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/chloraminophene_fiche_medecin_pharma_janv2016.pdf
49. Borin MT, Driver MR, Forbes KK. Effect of timing of food on absorption of cefpodoxime proxetil. *J Clin Pharmacol.* mai 1995;35(5):505- 9.
50. Borin MT, Forbes KK. Effect of food on absorption of cefpodoxime proxetil oral suspension in adults. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 1995;39(1):273- 5.
51. Borin MT, Driver MR, Forbes KK. Effect of timing of food on absorption of cefpodoxime proxetil. *J Clin Pharmacol.* mai 1995;35(5):505- 9.
52. Borin MT, Forbes KK. Effect of food on absorption of cefpodoxime proxetil oral suspension in adults. *Antimicrob Agents Chemother.* janv 1995;39(1):273- 5.
53. Hughes GS, Heald DL, Barker KB, Patel RK, Spillers CR, Watts KC, et al. The effects of gastric pH and food on the pharmacokinetics of a new oral cephalosporin, cefpodoxime proxetil. *Clin Pharmacol Ther.* déc 1989;46(6):674- 85.
54. Sommers DK, van Wyk M, Moncrieff J, Schoeman HS. Influence of food and reduced gastric acidity on the bioavailability of bacampicillin and cefuroxime axetil. *Br J Clin Pharmacol.* oct 1984;18(4):535- 9.
55. Leder RD, Carson DS. Cefuroxime Axetil (Ceftin®): A Brief Review. *Infect Dis*

Obstet Gynecol. 1997;5(3):211-4.

56. Finn A, Straughn A, Meyer M, Chubb J. Effect of dose and food on the bioavailability of cefuroxime axetil. *Biopharm Drug Dispos.* déc 1987;8(6):519-26.

57. Overdiek HW, Merkus FW. Influence of food on the bioavailability of spironolactone. *Clin Pharmacol Ther.* nov 1986;40(5):531-6.

58. Melander A, Danielson K, Scherstén B, Thulin T, Wåhlin E. Enhancement by food of canrenone bioavailability from spironolactone. *Clin Pharmacol Ther.* juill 1977;22(1):100-3.

59. Tod M. Sources de variabilité de la pharmacocinétique [Internet]. [cité 19 févr 2017]. Disponible sur: spiralconnect.univ-lyon1.fr/spiral-files/download?mode=inline&data=6752630

60. Loichot C, Grima M. Cours DCEM1-Faculté de Médecine de Strasbourg-Module de Pharmacologie Générale-Chapitre 3- Résorption-Absorption. [Internet]. 2004. Disponible sur: http://udsmed.univ-strasbourg.fr/pharmaco/pdf/DCEM1_Pharmacologie_chapitre_3_Resorption_Absorption_septembre_2005.pdf

61. Saulnier J-L, Talbert M. Médicaments, heure, tabac et alimentation. Paris, France: Frison-Roche : SIDEM, DL 1988; 1988. 236 p.

62. Le Garrec D. Mise au point de micelles polymères pour la formulation d'agents anticancéreux hydrophobes [Internet]. 2006 [cité 28 sept 2017]. Disponible sur: <https://papyrus.bib.umontreal.ca/xmlui/handle/1866/15655>

63. Ogunbona FA, Smith IF, Olawoye OS. Fat contents of meals and bioavailability of griseofulvin in man. *J Pharm Pharmacol.* avr 1985;37(4):283-4.

64. Aoyagi N, Ogata H, Kaniwa N, Ejima A. Effect of food on the bioavailability of griseofulvin from microsize and PEG ultramicrosize (GRIS-PEG) plain tablets. *J Pharmacobiodyn.* févr 1982;5(2):120-4.

65. Koch KM, Reddy NJ, Cohen RB, Lewis NL, Whitehead B, Mackay K, et al. Effects of Food on the Relative Bioavailability of Lapatinib in Cancer Patients. *J Clin*

Oncol. 10 mars 2009;27(8):1191- 6.

66. Fiche TYVERB® professionnels de santé-Version de janvier 2016-OMÉDIT de Haute-Normandie [Internet]. Disponible sur: http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/tyverb_fiche_medecin_pharma_janv2016.pdf
67. Monographie du médicament consulté via la banque de données Thériaque entre 06/2016 et 09/2017. [Internet]. Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php
68. Fiche CASODEX® professionnels de santé-Version de janvier 2016-OMÉDIT de Haute-Normandie [Internet]. Disponible sur: http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/casodex_fiche_medecin_pharma_janv2016.pdf
69. Abuhelwa AY, Foster DJR, Upton RN. A Quantitative Review and Meta-Models of the Variability and Factors Affecting Oral Drug Absorption—Part I: Gastrointestinal pH. AAPS J. sept 2016;18(5):1309- 21.
70. Bahri H, Douaoui A, Gharbi M, et al. Point sur les interactions médicament-aliments. *Batna J Med Sci* 2014;1:100-106.
71. Chang C-H, Wang Y-W, Yeh Liu P-Y, Kao Yang Y-H. A practical approach to minimize the interaction of dietary vitamin K with warfarin. *J Clin Pharm Ther.* févr 2014;39(1):56- 60.
72. ANSES. Table de composition nutritionnelle des aliments Ciquial 2016 - Vitamine K1 [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://pro.anses.fr/tableciquial/index.htm>
73. ANSES. Table de composition nutritionnelle des aliments Ciquial 2016 - Vitamine K2 [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://pro.anses.fr/tableciquial/index.htm>
74. Menadione [Internet]. Drugbank. [cité 16 juill 2017]. Disponible sur: <https://www.drugbank.ca/drugs/DB00170>
75. Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: a practical guide to the dietary management of patients on warfarin. *Nutr Rev.* sept 1999;57(9 Pt 1):288- 96.
76. Dorosz P, Vital Durand D, Le Jeune C. Guide pratique des médicaments. 29 ed (2010). Paris: Maloine; 1979. (Guides pratiques médicaux).

77. Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True?: A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. mars 2016;95(10):e2895.
78. Booth SL. Dietary vitamin K guidance: an effective strategy for stable control of oral anticoagulation? *Nutr Rev*. mars 2010;68(3):178- 81.
79. HAS. Synthèse des recommandations professionnelles- Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. [Internet]. 2008. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2008-09/surdosage_en_avk_situations_a_risque_et_accidents_hemorragiques_-_synthese_des_recommandations_v2.pdf
80. Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *J Intern Med*. juin 1991;229(6):517- 20.
81. Karlson B, Leijd B, Hellström K. On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. *Acta Med Scand*. 1986;220(4):347- 50.
82. Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb Haemost*. mars 1999;81(3):396- 9.
83. de Assis MC, Rabelo ER, Avila CW, Polanczyk CA, Rohde LE. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin k-guided strategy: a randomized controlled trial. *Circulation*. 22 sept 2009;120(12):1115- 1122, 3 p following 1122.
84. Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A, Hankey C, Avery P, et al. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol*. févr 2004;124(3):348- 54.
85. Rohde LE, de Assis MCS, Rabelo ER. Dietary vitamin K intake and anticoagulation in elderly patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. janv 2007;10(1):1- 5.

86. Bovill EG, Fung M, Cushman M. Vitamin K and oral anticoagulation: thought for food. *Am J Med.* 15 mai 2004;116(10):711- 3.
87. ANSM. Bon usage des médicaments antivitamine K (AVK) - Actualisation– Juillet 2012 [Internet]. ANSM; 2012 juill [cité 26 sept 2017] p. 10 pages. Disponible sur: http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6d550a9311848623e57d311cc0ebacbe.pdf
88. ANSES. Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual 2016 - Calcium [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://pro.anses.fr/tableciqual/index.htm>
89. Creff A-F, Layani D. Manuel de diététique: en pratique médicale courante. 5e éd. Paris: Masson; 2004.
90. Apfelbaum M, Romon M, Dubus M. Diététique et nutrition. 7e édition. Issy-les-Moulineaux: Elsevier-Masson; 2009. (Abrégés).
91. Jung H, Peregrina AA, Rodriguez JM, Moreno-Esparza R. The influence of coffee with milk and tea with milk on the bioavailability of tetracycline. *Biopharm Drug Dispos.* juill 1997;18(5):459- 63.
92. Cook HJ, Mundo CR, Fonseca L, Gasque L, Moreno-Esparza R. Influence of the diet on bioavailability of tetracycline. *Biopharm Drug Dispos.* août 1993;14(6):549- 53.
93. Association Mieux Prescrire, éditeur. 1.18 - Fixation de substances et formation de complexes en bref. In: *Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique - Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl interactions médicamenteuses) : 438* [Internet]. 2011. Disponible sur: <http://www.prescrire.org/Fr/101/325/47376/0/PositionDetails.aspx>
94. Meyer FP. Minocycline for acne. Food reduces minocycline's bioavailability. *BMJ.* 27 avr 1996;312(7038):1101.
95. Welling PG, Koch PA, Lau CC, Craig WA. Bioavailability of tetracycline and doxycycline in fasted and nonfasted subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 1977;11(3):462- 9.
96. Neuvonen PJ, Kivistö KT, Lehto P. Interference of dairy products with the

- absorption of ciprofloxacin. *Clin Pharmacol Ther.* nov 1991;50(5 Pt 1):498- 502.
97. Frost RW, Carlson JD, Dietz AJ, Heyd A, Lettieri JT. Ciprofloxacin pharmacokinetics after a standard or high-fat/high-calcium breakfast. *J Clin Pharmacol.* oct 1989;29(10):953- 5.
98. Minami R, Inotsume N, Nakano M, Sudo Y, Higashi A, Matsuda I. Effect of milk on absorption of norfloxacin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* déc 1993;33(12):1238- 40.
99. Shah A, Liu MC, Vaughan D, Heller AH. Oral bioequivalence of three ciprofloxacin formulations following single-dose administration: 500 mg tablet compared with 500 mg/10 mL or 500 mg/5 mL suspension and the effect of food on the absorption of ciprofloxacin oral suspension. *J Antimicrob Chemother.* mars 1999;43 Suppl A:49- 54.
100. Lee LJ, Hafkin B, Lee ID, Hoh J, Dix R. Effects of food and sucralfate on a single oral dose of 500 milligrams of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 1997;41(10):2196- 200.
101. Neuvonen PJ, Kivistö KT. Milk and yoghurt do not impair the absorption of ofloxacin. *Br J Clin Pharmacol.* mars 1992;33(3):346- 8.
102. Dudley MN, Marchbanks CR, Flor SC, Beals B. The effect of food or milk on the absorption kinetics of ofloxacin. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;41(6):569- 71.
103. Stass H, Kubitzka D. Profile of moxifloxacin drug interactions. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mars 2001;32 Suppl 1:S47-50.
104. Francis MD, Valent DJ. Historical perspectives on the clinical development of bisphosphonates in the treatment of bone diseases. *J Musculoskelet Neuronal Interact.* mars 2007;7(1):2- 8.
105. Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther.* sept 1995;58(3):288- 98.
106. Cremers S, Papapoulos S. Pharmacology of bisphosphonates. *Bone.* juill 2011;49(1):42- 9.

107. Ezra A, Golomb G. Administration routes and delivery systems of bisphosphonates for the treatment of bone resorption. *Adv Drug Deliv Rev.* 31 août 2000;42(3):175- 95.
108. Laitinen K, Patronen A, Harju P, Löyttyniemi E, Pylkkänen L, Kleimola T, et al. Timing of food intake has a marked effect on the bioavailability of clodronate. *Bone.* août 2000;27(2):293- 6.
109. Mitchell DY, Heise MA, Pallone KA, Clay ME, Nesbitt JD, Russell DA, et al. The effect of dosing regimen on the pharmacokinetics of risedronate. *Br J Clin Pharmacol.* oct 1999;48(4):536- 42.
110. Melander A, Stenberg P, Liedholm H, Scherstén B, Wåhlin-Boll E. Food-induced reduction in bioavailability of atenolol. *Eur J Clin Pharmacol.* nov 1979;16(5):327- 30.
111. Kahela P, Anttila M, Tikkanen R, Sundquist H. Effect of food, food constituents and fluid volume on the bioavailability of sotalol. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh).* janv 1979;44(1):7- 12.
112. Barnwell S, Laudanski T, Dwyer M, Story M, Guard P, Cole S, et al. Reduced bioavailability of atenolol in man: the role of bile acids. *Int J Pharm.* 5 févr 1993;89(3):245- 50.
113. Gunnarsson PO, Davidsson T, Andersson SB, Backman C, Johansson SA. Impairment of estramustine phosphate absorption by concurrent intake of milk and food. *Eur J Clin Pharmacol.* 1990;38(2):189- 93.
114. Biesalski HK, Grimm P, Nowitzki-Grimm S, Waigand-Brauner M, Biesalski U, Baum K, et al. Atlas de poche de nutrition. 2e édition. Paris: Lavoisier-Médecine sciences; 2017. (Atlas de poche).
115. EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA J.* 1 oct 2011;9(10):n/a-n/a.
116. Coatrieux C. Monoamine oxydases et athérosclérose: signalisation mitogène et étude in vivo [Thèse de doctorat]. [Toulouse, France]: Université Paul Sabatier; 2007.
117. Brown C, Taniguchi G, Yip K. The monoamine oxidase inhibitor-tyramine

- interaction. *J Clin Pharmacol.* juin 1989;29(6):529- 32.
118. Bonnet U. Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. *CNS Drug Rev.* 2003;9(1):97- 140.
119. Adam J-P. Traitements anticancéreux oraux des tumeurs solides (1re partie). Vol. 59. 2012.
120. Fernandez N, Garcia JJ, Diez MJ, Sahagun AM, Díez R, Sierra M. Effects of dietary factors on levodopa pharmacokinetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* mai 2010;6(5):633- 42.
121. Robertson DR, Higginson I, Macklin BS, Renwick AG, Waller DG, George CF. The influence of protein containing meals on the pharmacokinetics of levodopa in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* avr 1991;31(4):413- 7.
122. Cereda E, Barichella M, Pezzoli G. Controlled-protein dietary regimens for Parkinson's disease. *Nutr Neurosci.* févr 2010;13(1):29- 32.
123. Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, Pezzoli G. Low-protein and protein-redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A systematic review. *Mov Disord.* 15 oct 2010;25(13):2021- 34.
124. Bonnici A, Ruiner C-E, St-Laurent L, Hornstein D. An Interaction Between Levodopa and Enteral Nutrition Resulting in Neuroleptic Malignant-Like Syndrome and Prolonged ICU Stay. *Ann Pharmacother.* sept 2010;44(9):1504- 7.
125. Whitman CB, Ablordeppey E, Taylor B. Levodopa Withdrawal Presenting as Fever in a Critically Ill Patient Receiving Concomitant Enteral Nutrition. *J Pharm Pract.* déc 2016;29(6):574- 8.
126. Simon N, Gantcheva R, Bruguerolle B, Viallet F. The effects of a normal protein diet on levodopa plasma kinetics in advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* mars 2004;10(3):137- 42.
127. Les protéines | ANSES - Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail-Mis à jour le 01/06/2016 [Internet]. ANSES-Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail. [cité 20

- déc 2017]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/content/les-prot%C3%A9ines>
128. HAS. Guide du Parcours de Soins- Maladie de Parkinson [Internet]. 2016. 86 p. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-04/guide_parours_de_soins_parkinson.pdf
129. Fiche ALKERAN® professionnels de santé-Version de janvier 2016-OMÉDIT de Haute-Normandie [Internet]. Disponible sur: http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/alkeran_fiche_medecin_pharma_janv2016.pdf
130. ANSES. Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual 2016 - Fibres alimentaires [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://pro.anses.fr/tableciqual/index.htm>
131. Liel Y, Harman-Boehm I, Shany S. Evidence for a clinically important adverse effect of fiber-enriched diet on the bioavailability of levothyroxine in adult hypothyroid patients. *J Clin Endocrinol Metab.* févr 1996;81(2):857-9.
132. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* déc 2009;23(6):781-92.
133. Fernandez-Martinez MN, Hernandez-Echevarria L, Sierra-Vega M, Diez-Liebana MJ, Calle-Pardo A, Carriedo-Ule D, et al. A randomised clinical trial to evaluate the effects of *Plantago ovata* husk in Parkinson patients: changes in levodopa pharmacokinetics and biochemical parameters. *BMC Complement Altern Med.* 12 août 2014;14:296.
134. Jury de la conférence. La Maladie de Parkinson : critères diagnostiques et thérapeutiques-Texte des Recommandations. In Amphithéâtre Charcot – Hôpital de la Pitié Salpêtrière - Paris; 2000. p. 29 pages. Disponible sur: <https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/park.pdf>
135. Ramírez-Moreno JM, Salguero Bodes I, Romaskevych O, Duran-Herrera MC. Broad bean (*Vicia faba*) consumption and Parkinson's disease: a natural source of L-dopa to consider. *Neurol Engl Ed.* juill 2015;30(6):375-6.
136. Ladha SS, Walker R, Shill HA. Case of neuroleptic malignant-like syndrome precipitated by abrupt fava bean discontinuance. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* mai

2005;20(5):630- 1.

137. Baribeau H. Régime équilibre acido-basique [Internet]. Passeportsante.net. 2014.

Disponible sur:

http://www.passeportsante.net/fr/Nutrition/Regimes/Fiche.aspx?doc=equilibre_acido_basique_regime

138. Lombart A. Alimentation-Généralités-Tableau des aliments [Internet]. Association Française de la Cystite Interstitielle. [cité 25 août 2017]. Disponible sur: <http://asso-afci.org/content/alimentation-g%C3%A9n%C3%A9ralit%C3%A9s>

139. Association Mieux Prescrire. 1.17 - Rein et médicaments en bref. In: Petit manuel de Pharmacovigilance et Pharmacologie clinique - Tiré de : Rev Prescrire 2011 ; 31 (338 suppl interactions médicamenteuses) : 438 [Internet]. 2011. Disponible sur:

<http://www.prescrire.org/Fr/101/325/47375/0/PositionDetails.aspx>

140. Fiche METHOTREXATE BELLON® professionnels de santé-Version de janvier 2016-OMÉDIT de Haute-Normandie [Internet]. Disponible sur: http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/methotrexate_medecin_pharma_janv2016.pdf

141. Maton F. Les eaux minérales et leurs teneurs [Internet]. IRBMS. 2016 [cité 1 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.irbms.com/eaux-teneurs/>

142. Bernaud C. Consommation de thé et de médicaments: que doit savoir le pharmacien à l'officine ? [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes. Unité de Formation et de Recherche de Sciences Pharmaceutiques et Biologiques; 2014.

143. Bruneton J, Poupon E. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 5e édition. Paris: Lavoisier, Tec & Doc; 2016.

144. Maillet F. Les vertus médicinales du thé (*Camellia sinensis*, Ternstroemiaceae): du mythe à la réalité [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nantes; 2003.

145. Krieps M. Le Thé: origine, actualité et potentialités [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Nancy I. UFR Sciences pharmaceutiques et biologiques; 2009.

146. Gabrielli GB, De Sandre G. Excessive tea consumption can inhibit the efficacy of oral iron treatment in iron-deficiency anemia. *Haematologica*. déc 1995;80(6):518- 20.

147. Mahlknecht U, Weidmann E, Seipelt G. The irreplaceable image: Black tea delays recovery from iron-deficiency anemia. *Haematologica*. mai 2001;86(5):559.
148. Perry M. Herboristerie : enquête sur les principales demandes à l'officine. 2013.
149. Navarette S, Saussays C. Les interactions entre plantes et médicaments [Thèse d'exercice]. [Grenoble, France]: Université Joseph Fourier; 2011.
150. Delaveau P, Wolff É, Académie nationale de pharmacie. Dictionnaire des sciences pharmaceutiques & biologiques. Paris: Éd. L. Pariente; 1997.
151. Mazzanti G, Di Sotto A, Vitalone A. Hepatotoxicity of green tea: an update. *Arch Toxicol*. août 2015;89(8):1175- 91.
152. Mazzanti G, Menniti-Ippolito F, Moro PA, Cassetti F, Raschetti R, Santuccio C, et al. Hepatotoxicity from green tea: a review of the literature and two unpublished cases. *Eur J Clin Pharmacol*. avr 2009;65(4):331- 41.
153. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif au risque d'hépatotoxicité lié à la consommation de denrées alimentaires contenant notamment du thé vert [Internet]. 2012 déc. Report No.: 2011-NaN-108. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0108.pdf>
154. Avis de l'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail relatif à la sécurité d'emploi des préparations de thé vert [Internet]. 2012 déc. Report No.: 2011-NaN-139. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0139.pdf>
155. International Coffee Organisation-CoffeeTradeStats Country Infographics page-France [Internet]. [cité 4 sept 2017]. Disponible sur: https://infogram.com/_/itzQCcoStzQDnWV0UDCp
156. Haler PNG. Le café : les effets bénéfiques et néfastes sur la santé. 2013.
157. Bonnin A-L. Autour du café [Thèse d'exercice]. [France]: Université d'Angers; 2016.
158. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies (NDA). Scientific Opinion on the safety of caffeine: Safety of caffeine. *EFSA J*. mai 2015;13(5):4102.

159. Nathan P. Le café... en chiffres. *Janv* 2007;5(29). Disponible sur: https://www.docvadis.fr/files/all/N_D4ovSN-2fmIWyuZGrVAA/le_cafe_nutrition_endocrinologie_le_cafe.pdf
160. Nieber K. The Impact of Coffee on Health. *Planta Med* [Internet]. 4 juill 2017 [cité 24 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-115007>
161. Huyghe A. Bienfaits et limites de la consommation de caféine [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2014.
162. Mouly S. Variation De La Reponse En Fonction Des Etats Pathologiques [Internet]. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: regis.sainz.free.fr/cours_M2/UE1.../Etats%20pathologiques%20-%20Mouly.ppt
163. Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 sept 2017]. Disponible sur: [http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](http://ansm.sante.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
164. Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet*. août 2000;39(2):127- 53.
165. Médicaments et aliments : lire la notice pour éviter les interactions - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 6 sept 2017]. Disponible sur: <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Medicaments-et-aliments-lire-la-notice-pour-eviter-les-interactions>
166. Healy DP, Polk RE, Kanawati L, Rock DT, Mooney ML. Interaction between oral ciprofloxacin and caffeine in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother*. avr 1989;33(4):474- 8.
167. Camponovo C. Distribution de la fraction d'excrétion rénale du lithium et de l'acide urique dans l'étude de population Hercules. Université de Lausanne, Faculté de biologie et médecine; 2011.
168. Wolf. Faculté de Médecine de Strasbourg-DCEM3-Pharmacologie Chap 6-Les

Thymorégulateurs [Internet]. 2011. Disponible sur: http://udsmed.u-strasbg.fr/pharmaco/pdf/dcm3/DCEM3-Pharmaco_Chap6-Les_Thymoregulateurs2011v.pdf

169. Benowitz NL. Clinical pharmacology of caffeine. *Annu Rev Med.* 1990;41:277- 88.

170. Nieber K. The Impact of Coffee on Health. *Planta Med.* 4 juill 2017;

171. Boué-Grabot E, Rebola N. Les purines : des acteurs clés de la neuromodulation du système nerveux central. *Lett Neurosci.* nov 2014;(47):12- 4.

172. Insomnie de l'adulte-Prise en charge-VIDAL-eVidal-Mise à jour du 24/08/2017. [Internet]. VIDAL eVidal. [cité 2 sept 2017]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.gaelnomade-2.grenet.fr/recos/details/1619/insomnie_de_l_adulte/prise_en_charge

173. Trouble anxieux généralisé-Prise en charge-VIDAL-eVidal-Mise à jour du 24/08/2017. [Internet]. VIDAL eVidal. [cité 2 sept 2017]. Disponible sur: [https://evidal-vidal-fr.gaelnomade-](https://evidal-vidal-fr.gaelnomade-2.grenet.fr/recos/details/2546/trouble_anxieux_generalise/prise_en_charge)

[2.grenet.fr/recos/details/2546/trouble_anxieux_generalise/prise_en_charge](https://evidal-vidal-fr.gaelnomade-2.grenet.fr/recos/details/2546/trouble_anxieux_generalise/prise_en_charge)

174. ACTIFED RHUME cp-VIDAL eVidal-Mise à jour du 24/08/2017. [Internet]. VIDAL eVidal. [cité 2 sept 2017]. Disponible sur: https://evidal-vidal-fr.gaelnomade-2.grenet.fr/medicament/actifed_rhume_cp-18728-effets_indesirables.html

175. Benvenga S, Bartolone L, Pappalardo MA, Russo A, Lapa D, Giorgianni G, et al. Altered intestinal absorption of L-thyroxine caused by coffee. *Thyroid Off J Am Thyroid Assoc.* mars 2008;18(3):293- 301.

176. Hurrell RF, Reddy M, Cook JD. Inhibition of non-haem iron absorption in man by polyphenolic-containing beverages. *Br J Nutr.* avr 1999;81(4):289- 95.

177. ANSES. Étude individuelle nationale des consommations alimentaires 3 (INCA 3) : Avis de l'Anses - Rapport d'expertise collective [Internet]. 2017 juin p. 24p. + 535p. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2014SA0234Ra.pdf>

178. ANSES. Dossier de presse-Troisième étude individuelle nationale des consommations alimentaires-INCA 3 [Internet]. 2017. Disponible sur:

<https://www.anses.fr/fr/system/files/PRES2017DPA04.pdf>

179. Courtet-Leymarios F. Qualité nutritionnelle du lait de vache et de ses acides gras: voies d'amélioration par l'alimentation [Thèse d'exercice]. [EnvA, France]: École nationale vétérinaire d'Alfort; 2010.

180. ANSES. Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual 2016 - Lait entier, UHT [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://pro.anses.fr/tableciqual/index.htm>

181. ANSES. Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual 2016 - Lait demi-écrémé, UHT [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://pro.anses.fr/tableciqual/index.htm>

182. Burton NK, Barnett MJ, Aherne GW, Evans J, Douglas I, Lister TA. The effect of food on the oral administration of 6-mercaptopurine. *Cancer Chemother Pharmacol*. 1986;18(1):90- 1.

183. Fiche PURINETHOL® professionnels de santé-Version de janvier 2016-OMÉDIT de Haute-Normandie [Internet]. Disponible sur: http://www.omedit-hautenormandie.fr/Files/purinethol_fiche_medecin_pharma_janv2016.pdf

184. de Lemos ML, Hamata L, Jennings S, Leduc T. Interaction between mercaptopurine and milk (abstract). *J Oncol Pharm Pract*. déc 2007;13(4):237- 40.

185. ANSES. Table de composition nutritionnelle des aliments Ciqual 2016 - Lait écrémé, UHT [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://pro.anses.fr/tableciqual/index.htm>

186. Andrade C. Fruit juice, organic anion transporting polypeptides, and drug interactions in psychiatry. *J Clin Psychiatry*. nov 2014;75(11):e1323-1325.

187. Dresser GK, Bailey DG. The effects of fruit juices on drug disposition: a new model for drug interactions. *Eur J Clin Invest*. nov 2003;33 Suppl 2:10- 6.

188. ANSM. Thesaurus des interactions médicamenteuses-version septembre 2016 [Internet]. 2016. Disponible sur:

http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/de444ea9eb4bc084905c917c902a805f.pdf

189. Multeau M. Quelles boissons prendre avec ses médicaments? [Thèse d'exercice]. [France]: Université de Poitiers; 2014.

190. Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction. *Br J Clin Pharmacol*. nov 2010;70(5):645- 55.
191. Kirby BJ, Unadkat JD. Grapefruit juice, a glass full of drug interactions? *Clin Pharmacol Ther*. mai 2007;81(5):631- 3.
192. Bailey DG. Predicting clinical relevance of grapefruit-drug interactions: a complicated process. *J Clin Pharm Ther*. avr 2017;42(2):125- 7.
193. Dolton MJ, Roufogalis BD, McLachlan AJ. Fruit Juices as Perpetrators of Drug Interactions: The Role of Organic Anion–Transporting Polypeptides. *Clin Pharmacol Ther*. nov 2012;92(5):622- 30.
194. Genser D. Food and Drug Interaction: Consequences for the Nutrition/Health Status. *Ann Nutr Metab*. 2008;52(1):29- 32.
195. FDA. Guidance for Industry-Drug Interaction Studies -- Study Design, Data Analysis, Implications for Dosing, and Labeling Recommendations-U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration [Internet]. 2012. Disponible sur: <https://www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm292362.pdf>
196. EMA. Guideline on the investigation of drug interactions - European Medicines Agency [Internet]. 2012. Disponible sur: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/07/WC500129606.pdf
197. Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D, Reguant J, Trichopoulou A, Dernini S, et al. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr*. déc 2011;14(12A):2274- 84.
198. Thiébaud C. Le régime crétois. 2004.
199. Youdim MBH, Edmondson D, Tipton KF. The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci*. avr 2006;7(4):295-309.

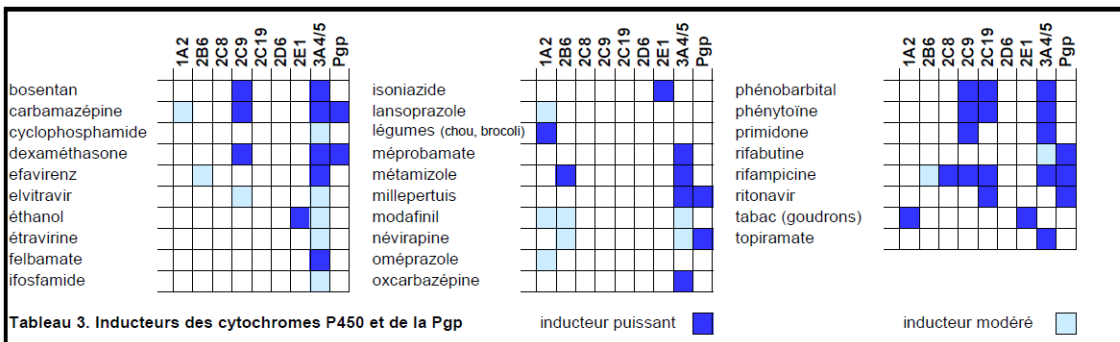
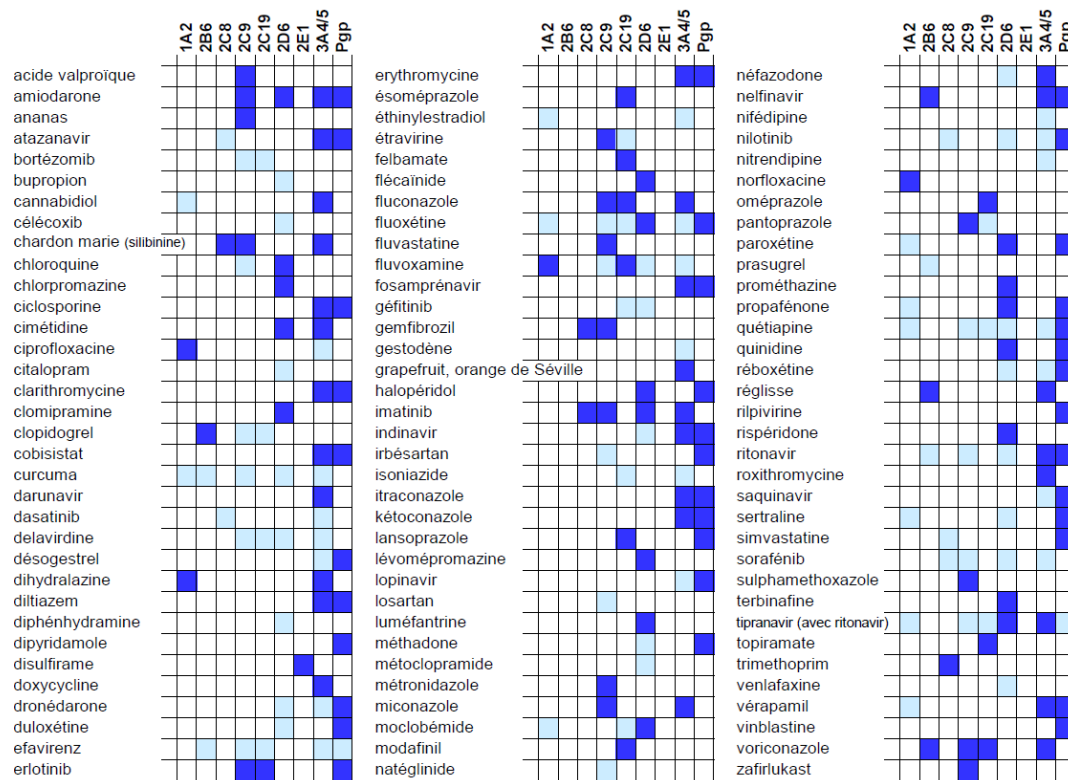
ANNEXES

Annexe I : Interactions médicamenteuses, cytochromes p450 et p-glycoprotéine (Pgp)(16)

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acénocoumarol										étoposide										paclitaxel								
acide méfenamique										étravirine										paracétamol								
acide valproïque					!					felbamate										paroxétine								
agomelatine										félopidine										phénobarbital								
aifentanil										fentanyl										phénoprocoumone								
alprazolam										féxofénadine										phénytoïne								
amiodarone										finastéride										pioglitazone								
amitriptyline										flécaïnide										piroxicam								
amlodipine										fluoxétine										prasugrel								
apixaban										flurbiprofène										prednisolone								
aripiprazole										fluvastatine										proguanil								
artéméthér										fluvoxamine										prométhazine								
atazanavir										fosampoprénavir										propafène								
atomoxétine										galantamine										propofol								
atorvastatine										géfinitib										propofol								
bisoprolol										gestodène										propranolol								
bortézomib										glibenclamide										quetiapine								
bosentan										glicazide										quinidine								
bromocriptine										glimépiride										quinine								
buprénorphine										granisétro										ranitidine								
bupropion										halopéridol										rabéprazole								
caféine										hydrocodone										réboxétine								
cannabidiol										ibuprofène										répaglinide								
carbamazépine										ifosfamide										rifabutine								
carvédilol										imatinib										ripivirine								
célécoxib										imipramine										rispéridone								
celiprolol										indinavir										ritonavir								
chlorphéniramine										irbésartan										rivaroxaban								
ciclosporine										isradipine										saquinavir								
citalopram										itraconazole										saxagliptine								
clarithromycine										kétoconazole										sertraline								
clobazam										lansoprazole										sildenafil								
clomipramine										letrozole										simvastatine								
clonazépam										lévomépromazine										sirolimus								
clopidogrel										lidocaïne										sorafénib								
clozapine										lopéramide										sufentanil								
cobisistat										lopinavir										sulfaméthoxazole								
codéine										loratadine										sunitinib								
colchicine										losartan										tacrolimus								
cortisol										luméfántrine										tadalafil								
cyclophosphamide										maprotiline										tamoxifène								
dabigatran										maraviroc										tamsulosine								
darunavir										médroxyprogéstérone										ténoxicam								
dasatinib										méfloquine										terbinafine								
delavirdine										méloxicam										terfénadine								
désogestrel										méthadone										testostérone								
dexaméthasone										méthylprednisolone										THC								
dextrométhorphan										metoclopramide										théophylline								
diazépam										métoprolol										ticagrelor								
diclofénac										miansérine										timolol								
dienogest										midazolam										tizanidine								
digoxine										mifépristone (RU486)										tolbutamide								
dihydrocodéine										mirtazapine										toltérodine								
dihydroergotamine										moclobémide										torasémide								
diltiazem										modafinil										tramadol								
diphényldramine										montélukast										trazodone								
docétaxel										naproxène										triazolam								
dolutegravir										natéglinide										trimipramine								
donépézil										nébivolol										tiranavir (avec rtonavir)								
dronédarone										nelfinavir										tropisétron								
duloxétine										névrapine										vardénafil								
dutastéride										nifédipine										venlafaxine								
ecstasy (MDMA)										niotinib										vérapamil								
efavirenz										nimodipine										vinblastine								
elvitravir										nitrendipine										vincristine								
ergotamine										noréthistérone										voriconazole								
erlotinib										nortriptyline										warfarine								
érythromycine										olanzapine										zafirlukast								
ésoméprazole										oméprazole										zolmitriptan								
éthanol										ondansétro										zopiclone								
éthinylestrodiol										oxybutynine										zuclopentixol								
éthosuximide										oxycodone																		

voie conduisant à un métabolite actif ! voie métabolique majeure ■ voie métabolique mineure □

Tableau 1 : Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp



Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : **a)** l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; **b)** présence ou non de métabolites actifs et **c)** concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). *Exemples* : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La **fluoxétine** inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la **codéine**, elle peut en abolir l'efficacité (1 signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). *Exemple* : le **ciclosporine** inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'**indinavir**, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes : L'impact dépend de : **a)** importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; **b)** présence ou non de métabolites actifs et **c)** concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). *Exemple* : Le **millepertuis** induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'**éthinyloestradiol**, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). *Exemple* : la **rifampicine** induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au **rivaroxaban**, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Annexe II : Pyramide alimentaire de la diète méditerranéenne(197,198)

Mediterranean diet pyramid: a lifestyle for today
guidelines for adult population

Serving size based on frugality
and local habits



Wine in moderation
and respecting social beliefs



© 2010 Fundación Dieta Mediterránea the use and promotion of this pyramid is recommended without any restriction



Fundación
Dieta Mediterránea

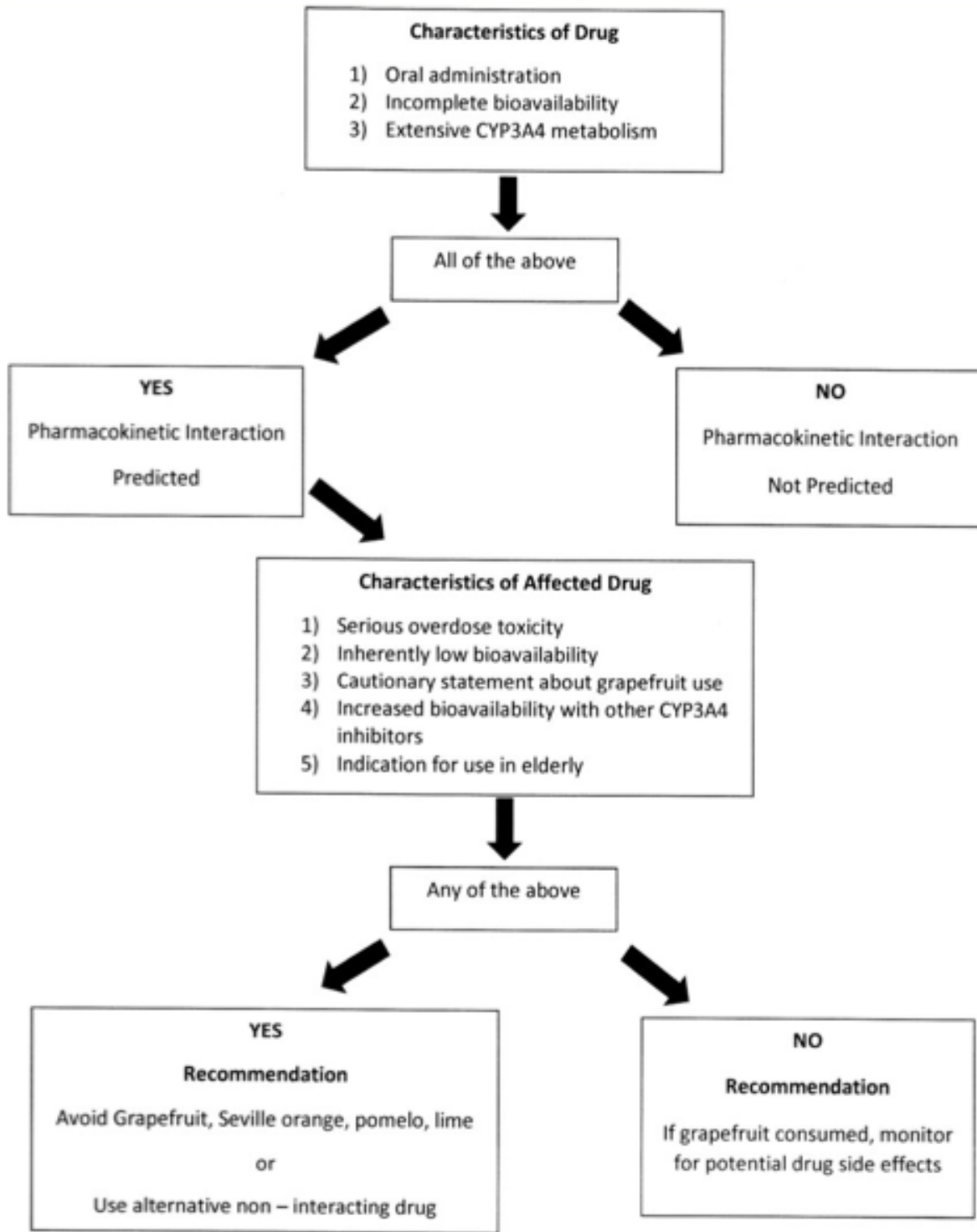
ICAF
International Commission on the
Anthropology of Food and Nutrition



Predimed



Annexe III : Arbre décisionnel proposé par D.G. Bailey afin de prédire et gérer les interactions entre le jus de pamplemousse et les médicaments dues à une inhibition du métabolisme du médicament concerné(192)



Annexe IV : Tableaux récapitulatifs

Les tableaux récapitulatifs qui suivent ont pour but de permettre au pharmacien d'avoir un accès rapide aux différents conseils qui ont pu être évoqués au long de ce travail. Ils reprennent ainsi la majorité des médicaments dont nous avons parlé jusqu'à maintenant. Nous y avons également ajouté d'autres molécules pour lesquelles nos recherches nous avaient fourni des informations en rapport avec les IAM et leur gestion. Afin de ne pas surcharger ces tableaux, les IAM impliquant le jus de pamplemousse n'y figurent pas (si besoin se référer aux annexes I et III de ce travail).

Toutefois, ce travail n'a pas pour vocation à se substituer aux recommandations en vigueur émises par les différentes autorités en la matière. Il n'est là que pour permettre un accès à une source d'information supplémentaire.

Dénomination Commune Internationale (DCI)	Moment de prise conseillé	Commentaires
ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS		
<ul style="list-style-type: none"> • Célécoxib • Diclofénac sodique • Flurbiprofène(1) • Ibuprofène • Ibuprofène lysinate • Kétoprofène • Meloxicam • Naproxène base • Naproxène sodique 	<p>Dans le cas d'une prise chronique : prise pendant un repas.</p> <p>Dans le cas d'une prise en charge de l'aigu type douleur aiguë : prise pendant repas.</p>	<p>Retard d'absorption dû à l'augmentation du temps de vidange gastrique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Non significatif en cas d'état d'équilibre atteint. ➤ A son importance si l'on recherche un délai d'action rapide. <p>Prise au cours du repas pour limiter le risque d'EI gastro-intestinaux.</p>
ANTALGIQUES DE PALIER I		
<ul style="list-style-type: none"> • Paracétamol 	<p>Dans le cas d'une prise chronique : prise pendant ou en dehors des repas.</p> <p>Dans le cas d'une prise en charge de l'aigu type douleur aiguë : prise en dehors des repas.</p>	<p>Retard d'absorption dû à l'augmentation du temps de vidange gastrique :</p> <ul style="list-style-type: none"> ➤ Non significatif en cas d'état d'équilibre atteint. ➤ A son importance si l'on recherche un délai d'action rapide. <p>Pas d'EI gastro-intestinaux à gérer.</p>
ANTALGIQUES DE PALIER II		
<ul style="list-style-type: none"> • Paracétamol + poudre d'opium + caféine 	<p>Mêmes préconisations que pour le paracétamol.</p> <p>En raison de la présence de caféine, éviter de consommer des boissons caféinées pendant la durée du traitement.</p>	<p>Mêmes observations que pour le paracétamol seul.</p> <p>Par rapport à la caféine, potentialisation des effets indésirables entre la boisson et le médicament.</p>

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
BETA-BLOQUANTS		
<ul style="list-style-type: none"> • Métoprolol • Propranolol 	Prise pendant le repas.	Saturation de l'effet de premier passage hépatique.
<ul style="list-style-type: none"> • Aténolol • Sotalol 	Prise de façon régulière par rapport aux repas, soit pendant, soit en dehors des repas.	Possible chélation avec les ions Ca^{2+} . Impact clinique non démontré.
<ul style="list-style-type: none"> • Acébutolol 	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Biodisponibilité diminuée par le repas mais sans effet cliniquement significatif(2).
DIURETIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • Furosémide 	Prise, si possible, en dehors des repas.	<p>Diminution de 75% sa C_{max} et de 30% son AUC et retard de 1 h de son T_{max} suite à la prise avec un repas.</p> <p>L'effet clinique de cette IAM serait masqué expliquant qu'une seule étude rapporte une diminution de la diurèse. Hypothèse : notion de seuil diurétique, systématiquement dépassé aussi bien quand les individus sont à jeun ou nourris(2-4).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Spironolactone 	Prise pendant le repas.	<p>Augmentation de son absorption avec le repas grâce à :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Du temps supplémentaire pour se solubiliser. • Une possible saturation de l'effet de premier passage hépatique. • Une possible augmentation de sa solubilité via l'action des sels biliaires.

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
INHIBITEURS DE L'ENZYME DE CONVERSION		
<ul style="list-style-type: none"> • Captopril • Périndopril 	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Diminution de la biodisponibilité du captopril. Mais impact jugé cliniquement non significatif.
<ul style="list-style-type: none"> • Bénazépril • Enalapril • Lisinopril 		Biodisponibilité non modifiée par l'alimentation(2).
ANTAGONISTES DES RECEPTEURS DE L'ANGIOTENSINE II		
<ul style="list-style-type: none"> • Telmisartan • Valsartan 	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Diminution de l'absorption du telmisartan et du valsartan par le repas. Mais impact jugé cliniquement non significatif de ces IAM(2).
<ul style="list-style-type: none"> • Candésartan • Olmésartan • Irbésartan 		Biodisponibilité globalement non modifiée par l'alimentation(2,7).
ANTI-ARYTHMIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • Digoxine 	Difficulté à émettre une préconisation par rapport à la prise concomitante de fibres.	Diminution de sa biodisponibilité et retard d'absorption mais non unanimité des sources sur l'impact clinique de cette IAM (8–10)

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
ANTI-VITAMINE K		
<ul style="list-style-type: none"> • Acénocoumarol • Warfarine • Fluindione 	Maintenir un apport constant en vitamine K alimentaire – ne pas modifier brusquement ses habitudes alimentaires.	Interaction entre la vitamine K absorbée via les aliments et l'effet des AVK.
ANTICOAGULANTS ORAUX DIRECTS		
• Rivaroxaban 10 mg	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Biodisponibilité similaire lors de prises du médicament à jeun et avec un repas(11).
• Rivaroxaban 20 mg et 15 mg	Prise pendant le repas.	Augmentation de la biodisponibilité du rivaroxaban 20 mg (C_{max} et AUC augmentées de 75% et 40%) par le repas. Hypothèse : amélioration de sa solubilité par le repas, étant donné que la molécule appartient à la classe II de la BCS. Dans un souci d'uniformité, conseil de prise étendu au rivaroxaban 15 mg(11–16).
• Dabigatran	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Biodisponibilité non affectée par un repas riche en graisses (13,15,17,18).
• Apixaban	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Biodisponibilité non affectée par un repas riche en graisses (13,15).
ANTIAGRÉGANTS PLAQUETTAIRES		
• Aspirine	Prise pendant un repas.	Retard d'absorption et diminution de sa C_{max} et de son AUC si prise avec un repas. Mais diminution du risque éventuel d'EI gastro-intestinaux(19).
• Clopidogrel	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Impact de l'effet du repas sur l'absorption du clopidogrel atténué lors de la formation de son métabolite actif clopi-H4 (phénomènes se contrebalançant) rendant la prise du médicament possible avec ou sans nourriture(5,20)

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
BETA-LACTAMINES		
<ul style="list-style-type: none"> Amoxicilline/acide clavulanique 	Prise pendant les repas.	Absence de modification significative sur la pharmacocinétique du médicament lors d'une prise avec un petit-déjeuner. Amélioration de la tolérance digestive par le repas(5,21)
<ul style="list-style-type: none"> Cefpodoxime proxétil Céfuroxime axetil 	Prise pendant les repas.	Amélioration de leur biodisponibilité par le repas. Ensemble des mécanismes pas encore totalement élucidé (rôle probable de l'augmentation du temps de vidange gastrique et nécessité d'un pH gastrique suffisamment bas). Amélioration de la tolérance digestive par le repas.
FLUOROQUINOLONES		
<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacine Norfloxacine 	Prise pendant les repas. Eviter les aliments riches en calcium à proximité de la prise du médicament. Limiter la consommation de caféine (café, thé notamment).	Chélation avec les ions Ca^{2+} . Amélioration de la tolérance digestive par le repas Inhibiteur du CYP1A2 impliqué dans le métabolisme de la caféine.
<ul style="list-style-type: none"> Lévofloxacine Loméfloxacine Ofloxacine 	Prise pendant les repas. Eviction éventuelle (au cas par cas) des aliments riches en calcium à proximité de la prise du médicament.	Moins sensibles au phénomène de chélation avec les ions Ca^{2+} que la ciprofloxacine et la norfloxacine. Amélioration de la tolérance digestive par le repas
<ul style="list-style-type: none"> Moxifloxacine 	Prise pendant les repas. Ingestion possible d'aliments riches en calcium au cours de ces derniers.	Possible absence de phénomène de chélation avec les ions Ca^{2+} . Amélioration de la tolérance digestive par le repas

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
TETRACYCLINES		
• Métacycline	Prise en dehors des repas, malgré les effets indésirables digestifs.	Chélation avec les ions Ca^{2+} et les autres cations présents dans notre alimentation.
• Doxycycline • Minocycline	Prise pendant les repas afin d'améliorer leur tolérance digestive. Eviter les aliments riches en calcium.	Chélation avec les ions Ca^{2+} (moins sensibles que les générations précédentes). Amélioration de la tolérance digestive par le repas
MACROLIDES		
• Erythromycine	Prise 1 h avant les repas, si la tolérance digestive le permet.	Instable en milieu acide. Temps de résidence gastrique prolongé par le repas.
• Josamycine • Roxithromycine	Prise en dehors des repas.	Bases faibles précipitant quand le pH gastrique augmente avec le repas(9).
• Azithromycine	Prise en dehors des repas (forme gélule). Prise pendant les repas (autres formes).	Seule la forme gélule semble être concernée par cette IAM. Mécanisme pas encore totalement élucidé mais diminuant sa biodisponibilité. Pour les autres formes, prise pendant le repas afin d'améliorer la tolérance digestive(5,22).
• Clarithromycine	Prise pendant les repas.	Augmentation de son absorption avec le repas. Impact clinique de cette IAM probablement mineur mais prise au cours du repas pour améliorer aussi la tolérance digestive(23).

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
ANTIFONGIQUES		
• Griséofulvine	Prise pendant les repas.	Augmentation de sa dissolution et de sa solubilité via notamment l'action des sels biliaires.
• Fluconazole	Limiter sa consommation de caféine (café, thé notamment).	Diminution du métabolisme de la caféine par le CYP1A2.
• Itraconazole	Prise immédiatement après les repas.	Amélioration de sa solubilité dépendante du pH gastrique, de l'augmentation du temps de transit gastrique et de l'action des sels biliaires. Biodisponibilité multipliée par 2(8,9,24,25).
ANTIHELMINTIQUES		
• Albendazole	Prise en dehors des repas.	Résorption améliorée par les repas riches en graisses. Mais augmentation non souhaitée car médicament exerçant un effet local, au niveau intestinal(9).
ANTIMALARIQUES		
• Atovaquone • Artéméther-luméfantrine	Prise de la Malarone® ou du Riamet® avec un repas ou une boisson lactée.	Multiplication par 2 de la biodisponibilité du Riamet®. Multiplication par 2,5 de la biodisponibilité de la Malarone®(25).
• Halofantrine	Prise en dehors des repas.	Augmentation de sa biodisponibilité par les sels biliaires, s'accompagnant d'une augmentation du risque de cardiotoxicité du médicament (8,9).
• Méfloquine	Prise pendant les repas.	Augmentation de sa résorption (C_{max} 50% et biodisponibilité 30%)(25).

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
INHIBITEURS DE LA PROTÉASE		
<ul style="list-style-type: none"> • Saquinavir • Atazanavir 	Prise pendant les repas.	Amélioration de leur solubilité possiblement dépendante du pH gastrique, de l'augmentation du temps de transit gastrique et de l'action des sels biliaires(9,24,25).

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
BENZODIAZÉPINES ANXYOLITIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • Bromazépam • Clorazépate • Clobazam • Lorazépam • Oxazépam • Prazépam 	Réduire la consommation de caféine (café, thé notamment).	Interaction pharmacodynamique possible.
<ul style="list-style-type: none"> • Alprazolam • Diazépam • Nitrazépam 	Prise indifféremment par rapport aux repas. Réduire la consommation de caféine (café, thé notamment).	Pas d'impact significatif du repas sur leur pharmacocinétique mais données limitées(5,26–28). Interaction pharmacodynamique possible.
BENZODIAZÉPINES HYPNOTIQUES ET APPARENTÉS		
<ul style="list-style-type: none"> • Lormétazépam • Loprazolam • Nitrazépam • Zopiclone • Zolpidem 	Réduire la consommation de caféine (café, thé notamment).	Interaction pharmacodynamique possible.
NEUROLEPTIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • Clozapine • Olanzapine 	Limiter sa consommation de caféine (café, thé notamment).	Phénomène de compétition au niveau du CYP1A2.

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
THYMOREGULATEURS		
<ul style="list-style-type: none"> • Lithium 	Prise pendant les repas.	<p>« pour tenir compte des données actuelles sur la chronobiologie du lithium »(1) Peu de données disponibles, contacter à ce sujet le laboratoire ne nous a pas apporté d'informations supplémentaires. Hypothèse (formulée à partir d'une étude sur un autre sel de lithium que celui commercialisé en France(29)) : la prise à jeun de lithium est associée à un risque élevé d'EI gastro-intestinaux dont des diarrhées. Ces dernières diminueraient sa résorption (effet laxatif). Le repas, en diminuant cet EI, améliorerait sa résorption et sa tolérance.</p>
	Consommation régulière en caféine (café, thé notamment).	Interaction avec la phase d'excrétion du lithium. Diminution indirecte de la réabsorption tubulaire du lithium par la caféine.

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
ANTIDEPRESSEURS TRICYCLIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • Imipramine • Clomipramine 	<p> limiter sa consommation de caféine (café, thé notamment).</p>	<p>Phénomène de compétition au niveau du CYP1A2.</p>
INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE		
<ul style="list-style-type: none"> • Iproniazide 	<p>Seuil de tyramine par repas à ne pas dépasser : 6 mg. Ne pas consommer d'aliments riches en tyramine.</p>	<p>Détoxification de la tyramine alimentaire par les MAO inhibée. Risque de crise hypertensive.</p>
INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE DE TYPE A		
<ul style="list-style-type: none"> • Moclobémide 	<p>Seuil de tyramine par repas à ne pas dépasser : 50 mg. Consommation possible, dans des limites fixées, d'aliments riches en tyramine.</p>	<p>Détoxification de la tyramine alimentaire par les MAO-A inhibée. Les MAO-B fonctionnent. Nécessite que la sélectivité soit maintenue. Risque de crise hypertensive.</p>
INHIBITEURS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE ET DE LA NORADRENALINE		
<ul style="list-style-type: none"> • Duloxétine 	<p> limiter sa consommation de caféine (café, thé notamment).</p>	<p>Phénomène de compétition au niveau du CYP1A2.</p>
INHIBITEURS SELECTIFS DE LA RECAPTURE DE LA SEROTONINE		
<ul style="list-style-type: none"> • Fluvoxamine 	<p> limiter sa consommation de caféine (café, thé notamment).</p>	<p>Inhibiteur du CYP1A2 impliqué dans le métabolisme de la caféine.</p>
AUTRES ANTIDEPRESSEURS		
<ul style="list-style-type: none"> • Miansérine 	<p> limiter sa consommation de caféine (café, thé notamment).</p>	<p>Phénomène de compétition au niveau du CYP1A2.</p>

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
ANTIDIABETIQUES ORAUX		
<ul style="list-style-type: none"> • Metformine 	En dehors des repas si la tolérance digestive le permet.	<p>Diminution significative de sa C_{max} avec le repas. Mais son AUC, bien que diminuée, reste dans l'intervalle de bioéquivalence : réduction de l'absorption jugée non significative. Hypothèse : éventuel rôle barrière des aliments.</p> <p>Mais augmentation de sa tolérance digestive par le repas(30,31).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptine • Vildagliptine • Saxagliptine 	Prise indifféremment par rapport aux repas(1).	<p>Pas d'effet significatif du repas sur la C_{max} et l'AUC du sitagliptine(32).</p> <p>Diminution de 19% de la C_{max} et de 10% de l'AUC du vildagliptine, jugées cliniquement non significatif(32)</p> <p>Augmentation de 25% de l'AUC du saxagliptine, jugée cliniquement non significatif(32)</p>
HORMONES THYROIDIENNES		
<ul style="list-style-type: none"> • Lévothyroxine 	Prise à jeun, au moins 30 min avant le petit-déjeuner.	<p>Diminution de son absorption :</p> <ul style="list-style-type: none"> • par le repas(33), • par adsorption sur les fibres alimentaires, • par le café (mécanisme pas encore totalement élucidé).
ANTIASTHMATIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • Montelukast 	Prise pendant le repas.	Biodisponibilité multipliée par 2,5 lors d'une prise au petit-déjeuner(8,9).

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
ANTI-PARKINSONIENS DOPAMINERGIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> Lévodopa 	Prise en dehors des repas. Consommation de protéines dans les limites recommandées par l'ANSES. Consommation de fibres alimentaires bénéfique (attention aux fèves).	Rentre en compétition avec les acides aminés au niveau des transporteurs de la membrane intestinale et de la BHE. Les fibres luttent contre la constipation des patients et amélioreraient son absorption. Ensemble des mécanismes pas encore totalement élucidés.
INHIBITEURS DE LA MONOAMINE OXYDASE DE TYPE B		
<ul style="list-style-type: none"> Rasagiline 	Prise possible sans restriction d'apport en tyramine.	Détoxification de la tyramine alimentaire par les MAO-B inhibée. Les MAO-A fonctionnent. Nécessite que la sélectivité soit maintenue.

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
INHIBITEURS DE LA POMPE A PROTONS		
<ul style="list-style-type: none"> • Esoméprazole 	Prise soit pendant, soit 1 heure avant un repas.	<p>Diminution de sa biodisponibilité (C_{max} et AUC) quand pris 15 min avant un repas.</p> <p>Atténuation de l'effet de l'IAM avec la poursuite du traitement.</p> <p>Effet clinique de cette IAM incertain. Mais importance démontrée de la nécessité d'une prise du médicament à proximité de celle du repas pour obtenir un traitement efficace(34–37).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Lansoprazole 	Prise au moins 30 minutes avant un repas.	<p>Biodisponibilité réduite de 27-50% lorsqu'il est pris avec un repas standard.</p> <p>Atténuation de l'effet de l'IAM avec la poursuite du traitement possible mais non démontrée.</p> <p>Mais importance démontrée de la nécessité d'une prise du médicament à proximité de celle du repas pour obtenir un traitement efficace(1,5,36).</p>
<ul style="list-style-type: none"> • Oméprazole • Pantoprazole • Rabéprazole 	Prise avant ou pendant le repas.	<p>Biodisponibilité non affectée significativement par la prise de nourriture.</p> <p>Mais importance démontrée de la nécessité d'une prise du médicament à proximité de celle du repas pour obtenir un traitement efficace.(5,36).</p>
ANTI-EMETIQUES		
<ul style="list-style-type: none"> • Ondansétron 	Limiter sa consommation de caféine (café, thé notamment).	Phénomène de compétition au niveau du CYP1A2.

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
BISPHOSPHONATES		
• Alendronate	Prise au moins 30 min avant le petit-déjeuner. Avaler avec de l'eau du robinet.	Chélation avec les ions Ca ²⁺ .
• Clodronate • Risédronate	Prise au moins 30 min avant et au mieux 1 h avant le petit-déjeuner. Avaler avec de l'eau du robinet.	
MEDICAMENTS DE SUPPLEMENTATION		
• Fer	Intervalle de 2 h minimum entre les sels de fer et le thé (pour les grands buveurs de thé), le café, les aliments riches en acides phytiques et ceux riches en calcium.	Phénomène de complexation(1,26).
• Calcium	Intervalle de 2 h entre les aliments riches en acide oxalique et les suppléments calciques.	Phénomènes de complexation(8).
• Zinc	A jeun, à distance des repas, si la tolérance digestive le permet.	Phénomènes de complexation avec l'acide phytique (céréales, pain complet), le calcium et le café notamment : intervalle de 2 h recommandé(26)(8)

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
ANTICANCEREUX		
• Chlorambucil	Prise à jeun.	Hydrolysé en milieu aqueux. Temps de résidence gastrique prolongé par le repas.
• Lapatinib	Prise en dehors des repas (alternative plus contraignante que la recommandation officielle).	Augmentation de son absorption avec le repas par : <ul style="list-style-type: none"> • élévation de sa solubilité via l'action des sels biliaires. • Autres mécanismes envisagés. Mais grande variabilité intra- et inter-individuelle de cette augmentation.
• Bicalutamide	Prise au même moment de la journée, indifféremment par rapport aux repas.	Augmentation de sa solubilité par action des sels biliaires. Mais biodisponibilité inchangée.
• Estramustine	Prise en dehors des repas.	Chélation avec les ions Ca^{2+} .
• Melphalan	Prise, si possible, au moins 30 min avant un repas.	Phénomène de compétition avec la L-leucine et la L-glutamine au niveau des transporteurs de la membrane intestinale.
• Mercaptopurine	Prise en dehors des repas et à distance du lait.	Précaution car de nombreux résultats contradictoires existent. Augmentation possible de son métabolisme par la xanthine oxydase contenue dans le lait.
• Procarbazine	Attention à la consommation d'aliments riches en tyramine.	Interaction théorique de type « cheese effect », mais potentiellement grave.
• Méthotrexate	Prise indifféremment par rapport aux repas.	Biodisponibilité semblant non affectée par la prise de nourriture (5,38).
• Erlotinib	Prise à jeun, en dehors des repas.	Augmentation de son AUC par le repas. Or la dose utilisée en pratique clinique est la dose maximale tolérée(38).
• Anastrozole • Létrozole	Prise indifféremment par rapport aux repas.(38)	

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
IMMUNOSUPRESSEURS		
<ul style="list-style-type: none"> Ciclosporine (Neoral®) 	Prise de façon régulière par rapport aux repas (avant, pendant, après ou en dehors des repas, mais une fois le choix fait, si tenir).	<p>Diminution de sa biodisponibilité (C_{max} et AUC réduites de 26-33% et de 13-15% respectivement) suite à un repas.</p> <p>Mécanisme pas encore totalement élucidé.</p> <p>IAM gérée via la surveillance thérapeutique propre à ce médicament.</p> <p>Malgré un faible impact de cette IAM, des précautions ont été prises (probablement comme c'est un MTE)(1,5,37,39).</p>
<ul style="list-style-type: none"> Tacrolimus 	Prise en dehors des repas.	<p>Diminution de sa biodisponibilité (C_{max} et AUC réduites de 65% et 26%) suite à un repas standard.</p> <p>Effet de l'IAM encore plus marqué avec un repas riche en graisses.</p> <p>Mécanisme inconnu(1,5,40).</p>

DCI	Moment de prise conseillé	Commentaires
TRIPTANS		
• Zolmitriptan	Limiter sa consommation de caféine (café, thé notamment).	Phénomène de compétition au niveau du CYP1A2.
ANTIÉPILEPTIQUES		
• Gabapentine	Eviter les aliments riches en protéines.	Rentre en compétition avec les acides aminés au niveau des transporteurs de la membrane intestinale et de la BHE(8,9).
VASOCONSTRICTEURS		
• Pseudoéphédrine	Prudence vis-à-vis de la consommation de caféine (café, thé notamment).	Potentialisation d'effets indésirables.

Abréviations utilisées dans cette annexe :

- DCI : Dénomination Commune Internationale
- EI : Effet indésirable
- MTE : Médicament à marge thérapeutique étroite.

BIBLIOGRAPHIE ANNEXE IV

1. Résumé des Caractéristiques du Produit consulté via le Répertoire des Spécialités Pharmaceutiques entre 06/2016 et 09/2017 [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>
2. Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I. Interactions between antihypertensive drugs and food. *Nutr Hosp*. déc 2012;27(6):1866- 75.
3. Bard RL, Bleske BE, Nicklas JM. Food: an unrecognized source of loop diuretic resistance. *Pharmacotherapy*. mai 2004;24(5):630- 7.
4. McCrindle JL, Li Kam Wa TC, Barron W, Prescott LF. Effect of food on the absorption of frusemide and bumetanide in man. *Br J Clin Pharmacol*. déc 1996;42(6):743- 6.
5. Stockley IH, Baxter K. *Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management*. 9 ed (2010). Oxford: Blackwell Scientific; 1981.
6. Salvetti A, Pedrinelli R, Magagna A, Abdel-Haq B, Graziadei L, Taddei S, et al. Influence of food on acute and chronic effects of captopril in essential hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol*. 1985;7 Suppl 1:S25-29.
7. Israili ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. *J Hum Hypertens*. avr 2000;14 Suppl 1:S73-86.
8. Faure S. Interactions des médicaments avec l'alimentation. /data/revues/05153700/20070464/8/ [Internet]. 16 juin 2008 [cité 28 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.em-consulte.com.gaelnomade-2.grenet.fr/en/article/169057>

9. Bahri H, Douaoui A, Gharbi M, et al. Point sur les interactions médicament- aliments. *Batna J Med Sci* 2014;1:100-106.
10. Fernández Martínez N. Dietary fiber and its interaction with drugs. *Nutr Hosp.* 1 juin 2010;(4):535–539.
11. Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. *Int J Clin Pharmacol Ther.* juill 2013;51(7):549- 61.
12. Amin A. Choosing Non-Vitamin K Antagonist Oral Anticoagulants: Practical Considerations We Need to Know. *Ochsner J.* 2016;16(4):531- 41.
13. Nutescu E, Chuatrisorn I, Hellenbart E. Drug and dietary interactions of warfarin and novel oral anticoagulants: an update. *J Thromb Thrombolysis.* avr 2011;31(3):326- 43.
14. Beyer-Westendorf J, Siegert G. Of men and meals. *J Thromb Haemost.* juin 2015;13(6):943- 5.
15. Cheng JW, Barillari G. Non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in cardiovascular disease management: evidence and unanswered questions. *J Clin Pharm Ther.* avr 2014;39(2):118- 35.
16. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants: Drug interactions of new oral anticoagulants. *Int J Clin Pract.* juin 2010;64(7):956- 67.
17. Stangier J, Eriksson BI, Dahl OE, Ahnfelt L, Nehmiz G, Stähle H, et al. Pharmacokinetic Profile of the Oral Direct Thrombin Inhibitor Dabigatran Etexilate in Healthy Volunteers and Patients Undergoing Total Hip Replacement. *J Clin Pharmacol.* mai 2005;45(5):555- 65.
18. Walenga JM, Adiguzel C. Drug and dietary interactions of the new and emerging oral anticoagulants: Drug interactions of new oral anticoagulants. *Int J Clin Pract.* juin 2010;64(7):956- 67.

19. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyron, paracetamol and NSAIDs - a systematic review: Food and pharmacokinetics of analgesics. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2015;80(3):381- 8.
20. Hurbin F, Boulenc X, Daskalakis N, Farenc C, Taylor T, Bonneau D, et al. Clopidogrel Pharmacodynamics and Pharmacokinetics in the Fed and Fasted State: A Randomized Crossover Study of Healthy Men. *J Clin Pharmacol.* oct 2012;52(10):1506- 15.
21. Staniforth DH, Lillystone RJ, Jackson D. Effect of food on the bioavailability and tolerance of clavulanic acid/amoxicillin combination. *J Antimicrob Chemother.* août 1982;10(2):131- 9.
22. Curatolo W, Foulds G, LaBadie R. Mechanistic Study of the Azithromycin Dosage-Form-Dependent Food Effect. *Pharm Res.* juill 2010;27(7):1361- 6.
23. Chu S, Park Y, Locke C, Wilson DS, Cavanaugh JC. Drug-food interaction potential of clarithromycin, a new macrolide antimicrobial. *J Clin Pharmacol.* janv 1992;32(1):32- 6.
24. Saivin S, Houin G. Nutrition et médicaments: mise au point sur les aspects pharmacocinétiques. *Rev Fr Lab.* juin 2001;2001(334):65- 70.
25. Desmeules J, Biollaz J, Bonnabry P, Buclin T, Cornuz J, Dayer P, et al. Interactions des médicaments avec l'alimentation. *Pharma-Flash.* 2002;29(5):17- 21.
26. Saulnier J-L, Talbert M. Médicaments, heure, tabac et alimentation. Paris, France: Frison-Roche : SIDEM, DL 1988; 1988. 236 p.
27. Erdman K, Stypinski D, Combs M, Witt P, Stiles M, Pollock S. Absence of food effect on the extent of alprazolam

absorption from an orally disintegrating tablet. *Pharmacotherapy*. août 2007;27(8):1120-4.

28. Yamazaki A, Kumagai Y, Fujita T, Hasunuma T, Yokota S, Maeda M, et al. Different effects of light food on pharmacokinetics and pharmacodynamics of three benzodiazepines, quazepam, nitrazepam and diazepam. *J Clin Pharm Ther*. févr 2007;32(1):31-9.

29. Jeppsson J, Sjögren J. The influence of food on side effects and absorption of lithium. *Acta Psychiatr Scand*. mai 1975;51(4):285-8.

30. He Y-L, Flannery B, Campestrini J, Leon S, Zinny MA, Ligueros-Saylan M, et al. Effect of food on the pharmacokinetics of a vildagliptin/metformin (50/1000 mg) fixed-dose combination tablet in healthy volunteers. *Curr Med Res Opin*. juin 2008;24(6):1703-9.

31. Marathe PH, Arnold ME, Meeker J, Greene DS, Barbhaiya RH. Pharmacokinetics and bioavailability of a metformin/glyburide tablet administered alone and with food. *J Clin Pharmacol*. déc 2000;40(12 Pt 2):1494-502.

32. Scheen AJ. Pharmacokinetics of dipeptidylpeptidase-4 inhibitors. *Diabetes Obes Metab*. août 2010;12(8):648-58.

33. Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. déc 2009;23(6):781-92.

34. Sostek MB, Chen Y, Andersson T. Effect of timing of dosing in relation to food intake on the pharmacokinetics of esomeprazole. *Br J Clin Pharmacol*. sept 2007;64(3):386-90.

35. Junghard O, Hassan-Alin M, Hasselgren G. The effect of the area under the plasma concentration vs time curve and the maximum plasma concentration of esomeprazole on intragastric pH. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 oct 2002;58(7):453-8.

36. Hatlebakk JG, Katz PO, Camacho-Lobato L, Castell DO. Proton pump inhibitors: better acid suppression when taken

before a meal than without a meal. *Aliment Pharmacol Ther.* oct 2000;14(10):1267- 72.

37. Monographie du médicament consulté via la banque de données Thériaque entre 06/2016 et 09/2017. [Internet].

Disponible sur: http://www.theriaque.org/apps/recherche/rch_simple.php

38. Astier A. Food interactions and oral anticancer therapy. 2012;6(3- 4):19- 27.

39. Saint-Marcoux F. Pharmacocinétique et suivi thérapeutique pharmacologique de la ciclosporine en transplantation d'organes solides [Thèse de doctorat]. [France]: Université de Limoges; 2004.

40. Bekersky I, Dressler D, Mekki QA. Effect of low- and high-fat meals on tacrolimus absorption following 5 mg single oral doses to healthy human subjects. *J Clin Pharmacol.* févr 2001;41(2):176- 82.

SERMENT

SERMENT DE GALIEN

Je jure, en présence des 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
Et mes devoirs envers le malade
Et sa dignité humaine ; en aucun
Cas, je ne consentirai à utiliser
Mes connaissances et mon état pour
Corrompre les mœurs et favoriser
Des 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.

RÉSUMÉ

M Patrick PERUCCA

LES INTERACTIONS ENTRE LES ALIMENTS ET LES MÉDICAMENTS DANS LA PRATIQUE OFFICINALE.

RÉSUMÉ :

Lorsqu'un patient se voit dispenser un médicament par un pharmacien, l'un des conseils qu'il reçoit porte sur le moment de prise de ce médicament par rapport aux repas. Le choix de ce moment s'explique parfois par la volonté de gérer une interaction aliment – médicament (IAM). La connaissance de ces IAM et de leur mécanisme d'action nous semble donc être un prérequis indispensable afin de pouvoir les identifier et les gérer au mieux. Celles-ci peuvent être d'ordre pharmacocinétique ou pharmacodynamique. Certaines impliquent le repas dans sa globalité tandis que d'autres sont plus spécifiques d'un aliment ou d'un groupe d'aliments en particulier. D'un point de vue clinique, leur impact peut être non significatif, ou, à contrario, bénéfique ou négatif. En dehors du conseil pharmaceutique, cette gestion des IAM peut également trouver sa place au sein des entretiens pharmaceutiques, en tant que levier potentiel dans l'optimisation de la prise en charge thérapeutique du patient. Ce travail s'est principalement axé sur les interactions impliquant des médicaments pris par voie orale, à libération immédiate et susceptibles d'être dispensés dans les officines françaises. A la fin de celui-ci, un tableau récapitulatif a été réalisé. Son objectif : permettre à un pharmacien, au sein de son officine, une consultation rapide des informations que nous avons pu recueillir sur une IAM en particulier.

MOTS CLÉS : Interactions médicament–aliment, Interactions médicament–boissons, Optimisation thérapeutique.

FILIÈRE : Pharmacie Officine