

Les interactions entre les aliments et les médicaments : influence sur les horaires de prise

Agnès Moreau

▶ **To cite this version:**

Agnès Moreau. Les interactions entre les aliments et les médicaments : influence sur les horaires de prise. Sciences pharmaceutiques. 1992. dumas-03327766

HAL Id: dumas-03327766
https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03327766

Submitted on 27 Aug 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance.

La propriété intellectuelle du document reste entièrement celle du ou des auteurs. Les utilisateurs doivent respecter le droit d'auteur selon la législation en vigueur, et sont soumis aux règles habituelles du bon usage, comme pour les publications sur papier : respect des travaux originaux, citation, interdiction du pillage intellectuel, etc.

Il est mis à disposition de toute personne intéressée par l'intermédiaire de l'archive ouverte DUMAS (Dépôt Universitaire de Mémoires Après Soutenance).

Si vous désirez contacter son ou ses auteurs, nous vous invitons à consulter la page de DUMAS présentant le document. Si l'auteur l'a autorisé, son adresse mail apparaîtra lorsque vous cliquerez sur le bouton « Détails » (à droite du nom).

Dans le cas contraire, vous pouvez consulter en ligne les annuaires de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Contact à la Bibliothèque universitaire de Médecine Pharmacie de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

2e exemplaire

115 014567 1

UNIVERSITE JOSEPH FOURIER
GRENOBLE I - SCIENCES . TECHNOLOGIE . MEDECINE

U.F.R. DE PHARMACIE
Domaine de la Merci - La Tronche

ANNEE 1992 n° D'ORDRE 7043

LES INTERACTIONS ENTRE LES ALIMENTS ET LES MEDICAMENTS INFLUENCE SUR LES HORAIRES DE PRISE

THESE

Présentée à l'Université Joseph FOURIER - GRENOBLE I
pour obtenir le grade de : **DOCTEUR EN PHARMACIE**

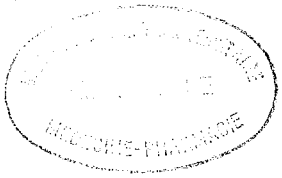
Par

Mademoiselle **Agnès MOREAU**
[Données à caractère personnel]

Cette thèse sera soutenue publiquement le **28.10.1992**
Devant : Monsieur le Professeur **J. CALOP**, Président du Jury

et

Madame **J. ALARY**, Professeur.
Monsieur **M. MALLARET**, Docteur en Médecine
Monsieur **B. QUIRICI**, Pharmacien d'officine.



A mes parents,

A ma famille,

A tous mes amis,

A Monsieur le Professeur J. CALOP,

qui m'a initiée à la pharmacie clinique, qui m'a aidée tout au long de ce travail et qui me fait l'honneur de présider ce jury de thèse. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma gratitude.

A Madame J. ALARY, Professeur,

qui a participé à ma formation pharmaceutique dans le domaine de la chimie analytique et qui me fait l'honneur de juger ce travail. Je la remercie sincèrement.

A Monsieur M. MALLARET, Docteur en Médecine,

qui a toujours montré de l'intérêt pour ce travail, qu'il soit assuré de ma reconnaissance et de mon respectueux attachement. Je le remercie de me faire l'honneur de juger cette thèse.

A Monsieur B. QUIRICI, Pharmacien,

pour l'enthousiasme et la conscience professionnelle avec lesquels il a accepté de participer à ce jury.

A toute l'équipe du service de pharmacovigilance,

qui m'a aidée avec beaucoup de gentillesse tout au long de mon stage. Que tous ses membres trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.

- SERMENT DES APOTHICAIRES -

Je jure en présence des Maîtres de la Faculté, des Conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

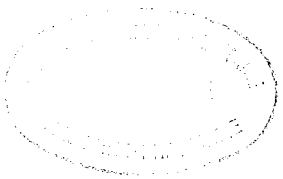
D'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement,

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 moeurs et favoriser des actes criminels.

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

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



- P L A N -

PLAN

Pages

INTRODUCTION..... 11

I - RAPPELS..... 12

A - Facteurs régulant les paramètres pharmacocinétiques du médicament..... 12

1 - La libération du principe actif..... 12
2 - La dissolution du principe actif..... 12
3 - L'absorption du principe actif..... 12
a - La diffusion simple.
a.1 - diffusion directe.
a.2 - diffusion passive.
* la liposolubilité.
* l'état d'ionisation.
- le pKa de la molécule.
- le pH du milieu.
* facteurs externes.
b - Le transport actif.

4 - La distribution du principe actif..... 19
a - La fixation protéique.
a.1 - les protéines fixatrices.
a.2 - les liaisons possibles.
b - Les conséquences de la fixation protéique.
5 - La métabolisation du principe actif..... 21
a - Facteurs agissant sur la métabolisation.
a.1 - facteurs physiologiques.
* L'espèce.
* L'âge.
* Le sexe.
* La grossesse.
* L'alimentation.
a.2 - autres facteurs.
* Le stress.
* L'état pathologique.
* Les radiations ionisantes.
* Les stimulations.
* Les inhibitions.
* Les pesticides.

b - Mécanismes de biotransformation.
b.1 - réactions de phase I.
* oxydations.
* réductions.
b.2 - réactions de phase II.
* glucuronoconjugaison.
* sulfoconjugaison.
* acétylation.
b.3 - autres mécanismes.

6 - L'élimination du principe actif..... 23

B - Niveaux d'interactions aliments-médicaments..... 25

1 - Facteurs alimentaires modifiant la pharmacocinétique des médicaments..... 25

a - Au niveau de l'absorption des médicaments.
1 - Le transport actif.
2 - Le pH gastrique.
3 - Le temps de vidange gastrique.
a - mécanisme de la vidange gastrique.
b - conséquences dues à l'allongement du temps de séjour gastrique.
4 - Les mouvements trans-membranaires.
5 - Les sécrétions digestives.
6 - La composition du repas.
7 - Le péristaltisme intestinal.
b - Au niveau de la distribution des médicaments.
c - Au niveau de la métabolisation des médicaments.
1 - Métabolisme hépatique des médicaments.
a - flux sanguin splanchnique et flux sanguin hépatique.
b - composition du repas en protides, glucides, lipides.
c - légumes et fruits particuliers.
* crucifères.
* agrumes.
* noix de coco.
d - mode de préparation culinaire.
e - chocolat, cacao.
f - déficits nutritionnels.
g - lactovégétariens.
h - le jeûne.
2 - Métabolisme intestinal des médicaments.
d - Au niveau de l'élimination des médicaments.
1 - Excrétion biliaire des médicaments.
2 - Excrétion rénale des médicaments.
a - modifications de la clairance rénale.
b - modifications du pH urinaire.

2 - Facteurs alimentaires modifiant l'activité des médicaments..... 40

a - Diminution de la toxicité digestive des médicaments.

* Nausées et vomissements.
* Microsaignements.

b - Teneur en sodium et potassium.
c - Teneur en fibres et acide phytique.
d - Teneur en tyramine, histamine et autres amines vasopressives.
e - Teneur en vitamine K.
f - Teneur en soufre.
g - Teneur en vitamine B6.
h - Réglisse.

3 - Influence de la boisson sur la pharmacocinétique et l'activité des médicaments..... 47

a - L'eau.
a.1 - modifications pharmacocinétiques.
a.2 - modifications d'activité ou de toxicité.
b - Le lait et les produits laitiers.
b.1 - Complexation de certains médicaments par le calcium du lait.
b.2 - Les lipides du lait.
b.3 - Les biberons.
b.4 - Tolérance digestive.
c - Café, thé et boissons contenant de la caféine.
c.1 - modifications pharmacocinétiques.
c.2 - modifications d'activité ou de toxicité.
d - Les jus de fruits.
e - Les boissons gazeuses et les sodas.
f - Les boissons alcoolisées.

II - METHODE..... 59

III - RESULTATS..... 60

1 - Etude par classes thérapeutiques de diverses interactions aliments-médicaments..... 60

A - Anti-infectieux..... 61

1 - Les antibiotiques..... 61

a - Généralités.
b - Les pénicillines.
c - Les céphalosporines.
d - Les tétracyclines.
e - Les macrolides vrais.

f - Les macrolides apparentés.
g - Les phénicolés.
h - Les quinolones.
i - Antibiotiques divers.

2 - Les antituberculeux 89
a - antituberculeux majeurs.
b - antituberculeux mineurs.

3 - Les sulfamides 92

4 - Les antiseptiques 93
a - Antiseptiques urinaires.
b - Antiseptiques intestinaux.

5 - Les antifongiques 94

6 - Les antiparasitaires 96
a - anti-amibiens et nitro-imidazolés.
b - anthelminthiques.
c - antipaludiques.

7 - Les antiviraux 100

B - Médicaments du système cardiovasculaire 101

1 - Les anti-angoreux 101

2 - Les antagonistes du calcium 103

3 - Les anti-arythmisants 107

4 - Les anticoagulants 112

5 - Les antihypertenseurs 113
a - antihypertenseurs centraux.
b - antihypertenseurs périphériques.
c - inhibiteurs de l'enzyme de conversion.

6 - Les bêta-bloquants 118
a - à effet de premier passage important.
b - à effet de premier passage faible ou nul.

7 - Les cardiotoniques 125

8 - Les diurétiques 127
a - inhibiteurs de l'anhydrase carbonique.
b - diurétiques hypokaliémiants.
c - diurétiques d'épargne potassique.

9 - Les vasodilatateurs périphériques et cérébraux 131

10 - Les anti-agrégants plaquettaires 132

11 - Divers 132

C - Neurologie et psychiatrie 133
1 - Les anti-épileptiques 133
2 - Les antiparkinsoniens 136
3 - Les relaxants neuromusculaires 139
4 - Les antidépresseurs 139
a - IMAO non sélectifs.
b - Tricycliques et autres.
5 - Le lithium 141
6 - Les hypnotiques 142
a - les barbituriques.
b - les benzodiazépines.
7 - Les neuroleptiques 143
a - les phénothiazines.
b - Les butyrophénones.
8 - Les psychostimulants, amphétamines et anorexigènes 144
9 - Les tranquillisants et anxiolytiques 144
a - les benzodiazépines.
b - autres.
10 - Les antimigraineux 146
11 - Les analgésiques centraux-narcotiques 146
12 - Les antivertigineux 147

D - Endocrinologie 148
1 - Les antidiabétiques oraux 148
a - les sulfonylurées.
b - les biguanides.
2 - Les antigoutteux 157
3 - Les glucocorticoïdes 158
4 - Les hypolipémiants 159
5 - Les médicaments de la thyroïde 160
a - les hormones thyroïdiennes
b - les antithyroïdiens.
6 - Divers 161

E - Hépato-gastro-entérologie 163

1 - Les médicaments de la maladie ulcéreuse 163

a - les anti-acides.

b - les anti-sécrétoires.

1 - anticholinergiques.

2 - antihistaminiques H2.

c - les pansements et protecteurs gastriques.

2 - Les extraits pancréatiques 165

3 - Les médicaments du foie 166

a - l'acide chénique et ses dérivés.

b - les cholérétiques.

4 - Les spasmolytiques 166

5 - Les laxatifs 166

6 - Les antiémétiques et antinauséeux 167

7 - Divers 168

F - Autres médicaments 172

1 - Les analgésiques périphériques 172

2 - Les antiasthmatiques 179

a - les bêta-stimulants.

b - la théophylline et ses dérivés.

c - autre.

3 - Les anticancéreux 185

4 - Les antihistaminiques H1 188

5 - Les anti-inflammatoires non stéroïdiens 189

a - à action rapide.

b - à action lente.

6 - Les vitamines 192

a - vitamines liposolubles.

b - vitamines hydrosolubles.

7 - Les éléments minéraux 193

8 - Divers autres médicaments 195

2 - Influence de la forme galénique 199

a - Formes perlinguales et pastilles.

b - Cachets.

c - Gélules.

d - Comprimés simples et gastro-résistants.

e - Suspensions et solutions.

IV - DISCUSSION 201

1 - Différents types d'interactions aliments-médicaments 201

a - Interactions directes.

b - Interactions indirectes.

2 - Méthodes d'études des interactions aliments-médicaments 202

a - Définir le but de l'étude.

b - Définir les sujets rentrant dans l'expérimentation.

c - Définir les modalités de comparaison.

c.1 - Au niveau du médicament.

* la forme galénique.
* le dosage.
* les modalités d'administration.

c.2 - Au niveau des repas.

* petit déjeuner.
* repas.
* aliment particulier.

c.3 - Au niveau des boissons.

d - Définir les valeurs étudiées comme critères de jugement.

e - S'assurer des moyens statistiques d'appréciation de la comparaison.

3 - Interactions aliments-médicaments à prendre en compte 209

4 - Attitude à avoir devant une interaction aliment-médicament ... 215

5 - Perspectives 218

V - ANNEXES 219

A - Index des tableaux 219

B - Index des figures 221

VI - CONCLUSION 228

VII - BIBLIOGRAPHIE 229

- I N T R O D U C T I O N -

INTRODUCTION

Le pharmacien d'officine est très souvent amené à conseiller les malades lors de la délivrance des médicaments et les questions les plus souvent posées par ceux-ci concernent la manière de prendre les médicaments : Faut-il les prendre avant, pendant, ou après les repas ?

Il est en effet courant de se référer aux repas pour savoir quand et comment prendre son médicament, bien que cette habitude ne découle pas de données scientifiques.

Par contre, il est certain que les trois repas quotidiens sont des moyens bien commodes pour se rappeler que l'on doit prendre ses médicaments et, en ce sens, les repas aident à l'observance thérapeutique.

On peut concevoir, dans ces conditions, que l'alimentation et les médicaments puissent interagir. Ainsi, l'alimentation peut avoir des effets néfastes ou bénéfiques sur la thérapeutique, de même que les médicaments peuvent jouer un rôle sur le statut nutritionnel de l'individu.

Nous allons essayer de développer ici les interactions aliments-médicaments, c'est-à-dire les interactions dues à l'alimentation sur la thérapeutique, en nous limitant aux médicaments français pris par voie orale et aux personnes ne souffrant pas de malnutrition.

Nous n'étudierons pas les aliments contaminés (par des antibiotiques, des toxines...), ni les additifs alimentaires (nitrates, glutamates...), ni l'alimentation entérale.

Nous n'approfondirons pas les interactions dues à l'alcool sur les médicaments car ce sujet est très vaste et il a d'ailleurs déjà été beaucoup étudié.

- R A P P E L S -

I - RAPPELS

A - Facteurs régulant les paramètres pharmacocinétiques du médicament.

Tout médicament absorbé par voie orale va subir divers processus qui vont définir son devenir dans l'organisme. Il s'agit de la libération, la dissolution, l'absorption, la distribution, la métabolisation et enfin l'élimination du principe actif.

1 - La libération du principe actif.

Elle correspond à la désintégration et à la désagrégation du médicament à partir de sa forme galénique : gélule, comprimé, granulé, dragée...

2 - La dissolution du principe actif.

Il s'agit du passage en solution du principe actif qui ne peut être absorbé que sous forme dissoute. La dissolution est un phénomène physique qui dépend de la solubilité propre de la molécule en fonction du solvant et de la température (généralement voisine de 37°) (F.C., 39).

3 - L'absorption du principe actif.

Pour être absorbées au niveau du tractus gastro-intestinal, les molécules doivent franchir une membrane biologique lipidique et ainsi pénétrer dans le plasma. Trois règles générales peuvent être énoncées :

* l'absorption d'une substance médicamenteuse est facilitée lorsqu'elle se trouve en solution plutôt que sous forme solide.

* l'absorption d'un principe actif est supérieur lorsqu'il est sous forme de sel de Na ou de K, plutôt que sous forme acide libre.

* l'absorption est améliorée par la réduction de la taille des particules solides ou de la forme cristalline (in Labaune, 51).

Deux mécanismes principaux régulent cette absorption : la diffusion simple (directe ou passive) et le transport actif.

a - La diffusion simple :

a1 - diffusion directe.

Elle consiste en un passage direct de la molécule à travers un pore aqueux de la membrane.

Les molécules concernées par cette diffusion directe doivent avoir un poids moléculaire inférieur à 150 si elles sont sphériques, et inférieur à 400 si elles sont linéaires. Il s'agit donc de petites molécules hydrosolubles (comme le glycérol ou l'urée). Les médicaments ne sont donc guère concernés par ce type de résorption (in Saulnier, 87).

a.2 - diffusion passive.

Ce processus est le plus souvent invoqué pour l'absorption des médicaments à caractère polaire faible ou nul. La diffusion passive dépend de plusieurs facteurs :

* *la liposolubilité.*

La liposolubilité est essentielle pour que les molécules puissent diffuser de manière passive à travers une membrane lipidique. Cependant une certaine hydrosolubilité s'avère néanmoins nécessaire. Par exemple, l'huile de paraffine, totalement insoluble dans l'eau, n'est pas résorbée.

Pour les barbituriques, on observe que leur absorption est proportionnelle à leur liposolubilité (Tableau I)

BARBITURIQUES	COEFFICIENT DE PARTAGE H/E	% ABSORBE
Barbital	0,7	12
Phénobarbital	4,8	20
Cyclobarbital	13,9	24
Pentobarbital	28,8	30
Sécobarbital	50,7	40
Hexéthal	> 100	44

TABLEAU I

Rapport entre liposolubilité et résorption des barbituriques (in SAULNIER, 87).

* *L'état d'ionisation*.

La diffusion passive ne peut avoir lieu que pour les molécules non ionisées liposolubles. L'absorption se fait d'autant mieux que les molécules sont peu ionisées.

Ainsi, les sels d'acide fort et de base forte, très ionisés, sont peu résorbés. Les sels d'acide faible et de base faible, peu ionisés, franchissent la muqueuse en fonction de la liposolubilité de la forme non ionisée. Ce passage dépend également du gradient de concentration de la forme non ionisée d'une part et d'autre de la membrane.

On étudie le degré d'ionisation à l'aide de deux paramètres :

- le pKa de la molécule.

C'est le logarithme de l'inverse de la constante de dissociation correspondant au pH d'un système tampon dans lequel les formes ionisées et non ionisées sont en concentrations équimolaires. Le pKa d'une substance indique sa polarité et ses caractéristiques acides ou basiques.

Un acide fort de pKa = 1 sera fortement ionisé à tous les pH et lentement résorbé.

Un acide faible de pKa < 7,5 sera faiblement ionisé à tous les pH et donc rapidement résorbé.

Les acides de pKa compris entre 3 et 7,5 ont une ionisation très dépendante du pH du milieu. Toute modification de pH est susceptible de modifier la vitesse et/ou l'intensité de leur résorption.

Ce phénomène s'observe pour les bases de pKa compris entre 5 et 11 (Cf. Tableau II).

pKa des médicaments. Influence du pH sur leur résorption

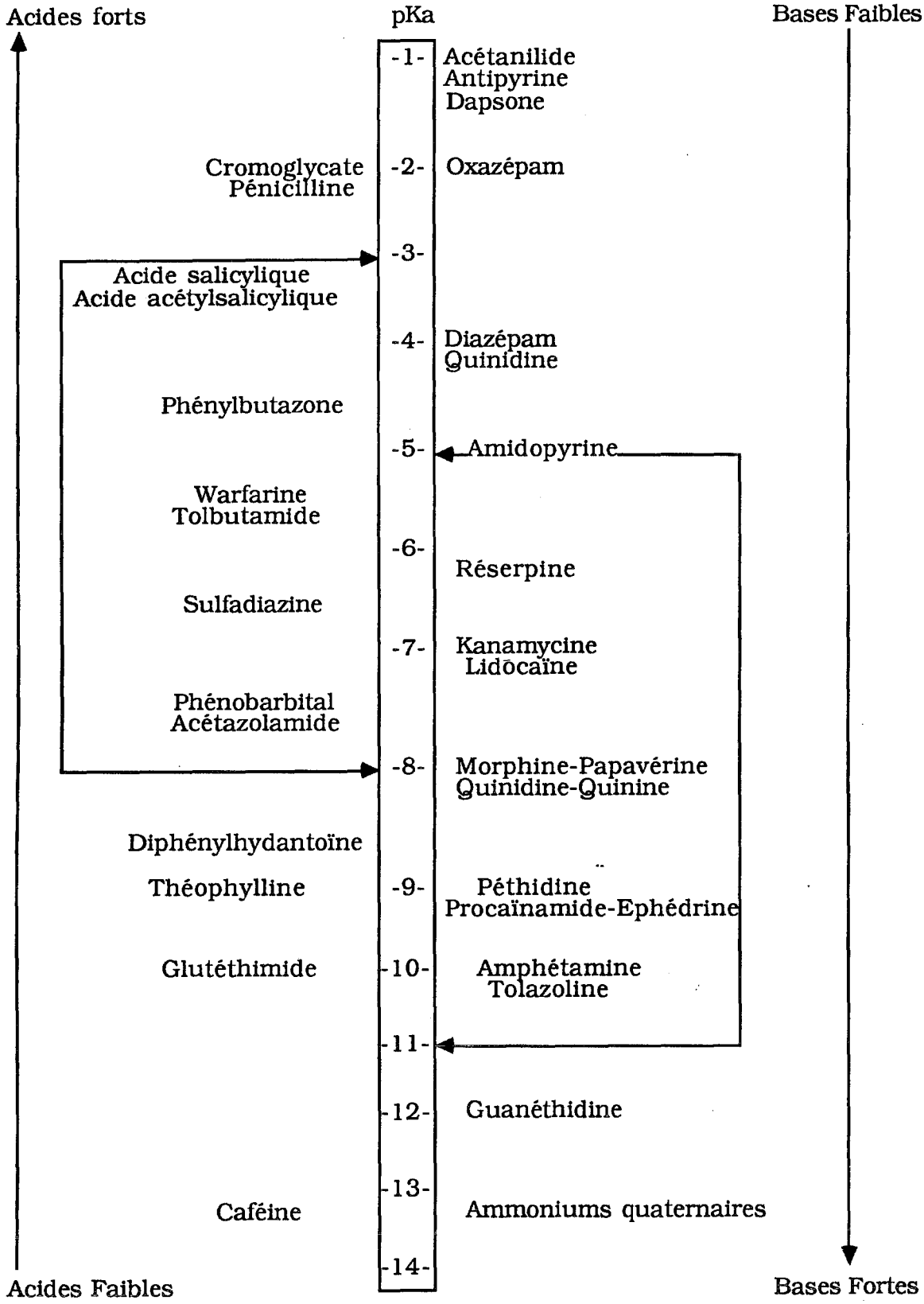


TABLEAU II
(in SAULNIER, 87)

- Le pH du milieu.

Le pH varie tout au long du tractus gastro-intestinal :

. bouche-oesophage : 6,5-7

. estomac : { 1-2 à jeun ; 3 lors des repas

. duodénum : 4-6

. jéjunum : 6-7

. iléon-colon-caecum : 7-8.

Le degré d'ionisation se calcule par les formules d'Henderson-Hasselbach :

- pour un acide :

$$pH = pKa + \log \frac{[\text{forme ionisée}]}{[\text{forme non ionisée}]}$$

et

$$[\text{forme non ionisée}] = \frac{1}{1+10^{pH - pKa}}$$

- pour une base :

$$pH = pKa + \log \frac{[\text{forme non ionisée}]}{[\text{forme ionisée}]}$$

et

$$[\text{forme non ionisée}] = \frac{1}{1 + 10^{pKa - pH}}$$

exemples :

- acide acétylsalicylique : pKa = 3,5

. dans l'estomac : pH = 1,5

$$[\text{forme non ionisée}] = \frac{1}{1 + 10^{1,5-3,5}} = \frac{1}{1 + 10^{-2}} = \frac{1}{1,01} \simeq 1$$

La quasi-totalité de la molécule est sous forme non ionisée, donc il y a forte résorption.

. dans l'intestin : pH = 7,5

$$[\text{forme non ionisée}] = \frac{1}{1 + 10^{7,5-3,5}} = \frac{1}{1 + 10^{4}} = \frac{1}{10\,001} \simeq 10^{-4}$$

Il n'y a presque pas de molécule non ionisée, donc la résorption est très faible.

- <u>quinine</u> : pKa = 8,5.

. dans l'estomac : pH = 1,5

$$[\text{forme non ionisée}] = \frac{1}{1 + 10^{8,5-1,5}} = \frac{1}{1 + 10^{7}} = \frac{1}{10\,000\,001} \simeq 10^{-7}$$

Il n'y a donc pas de forme non ionisée, donc absence de résorption.

. Dans l'intestin : pH = 7,5

$$[\text{forme non ionisée}] = \frac{1}{1 + 10^{8,5-7,5}} = \frac{1}{1 + 10^{1}} = \frac{1}{11}$$

10 % des molécules sont sous forme non ionisée, une résorption est possible.

En règle générale :

. les acides faibles sont résorbés en milieu gastrique.

. les bases faibles sont résorbées en milieu intestinal.

Mais certains acides faibles de pKa > 3 peuvent encore être résorbés au niveau du duodénum et du jéjunum qui ont un pH acide. La proportion moins importante de forme ionisée est compensée par une plus grande surface d'absorption et un débit sanguin plus important qu'au niveau de l'estomac.

* *Facteurs externes*..

La diffusion passive peut être influencée par des facteurs :

. pathologiques, exemples :
- maladie coeliaque,
- maladie de Crohn.

. iatrogènes, exemple :
- achlorhydrie due à la cimétidine.

. physiologiques, exemples :
- influence de l'alimentation
- chronopharmacocinétique (in Saulnier,87).

b - Le transport actif.

Il s'effectue à l'aide d'une ou plusieurs molécules inserrées dans la membrane qui peuvent changer de configuration en faisant passer une molécule d'un côté à l'autre de cette membrane.

Il se caractérise par :

- la possibilité de saturation du mécanisme. La vitesse de transport devient constante à partir d'une certaine concentration.
- sa spécificité. Ce transport concerne des molécules de structure chimique très voisine.
- la compétition qui existe alors entre les molécules de structure analogue pour un même transporteur.
- le fait qu'il nécessite de l'énergie (fournie par la dégradation d'ATP) contrairement à la diffusion.

Ce transport actif se fait contre un gradient de concentration et il assure la résorption de molécules comme les acides aminés, les ions (Na^+, K^+, I^-, ...) ou certains acides et bases forts. Il intéresse peu de médicaments mais certains sont toutefois résorbés par ce mécanisme.

Exemples : acides aminés : alpha méthyldopa,
L-dopa,
D-pénicillamine,
antitumoraux : moutardes azotées,
5-fluoro-uracile,
glucosides cardiotoniques,
fer,
riboflavine,
acide ascorbique
(in SAULNIER, 87).

4 - <u>La distribution du principe actif.</u>

Lorsque le médicament a rejoint le compartiment sanguin, il va se retrouver sous deux formes possibles : libre ou lié à des protéines plasmatiques.

a - <u>La fixation protéique</u>.

C'est un processus très général de la vie du médicament dans l'organisme. Le médicament est ainsi véhiculé jusqu'à son site d'action. Il est distribué dans différents organes et vers les récepteurs. Le médicament a donc un effet systémique. Les proportions de médicament libre et lié varient en fonction de :

- la nature et la quantité du médicament,
- la quantité de protéines fixatrices disponibles.

On perçoit donc la notion de saturation des protéines fixatrices.

a.1 - <u>Les protéines fixatrices</u>.

. *<u>l'albumine</u>* est quantitativement la plus importante. C'est essentiellement à cette protéine que se fixent les médicaments.

. *<u>L'alpha-1-glycoprotéine acide</u>* peut fixer des molécules mais n'a pas de conséquence sur la thérapeutique.

. *<u>Les globulines</u>* (alpha, béta et gamma) sont insuffisantes quantitativement pour tenir un rôle important dans la pharmacocinétique des médicaments.

. *Les lipoprotéines* peuvent fixer des acides gras libres si l'albumine est saturée ainsi que certains médicaments.

a.2 - Les liaisons possibles.

Il existe des sites de fixation protéique à forte ou à faible affinité. Généralement il s'agit de liaisons réversibles.

. *Les liaisons hydrogènes* offrent un potentiel de fixation considérable.

. *Les liaisons ioniques*, moins fréquentes, peuvent renforcer des liaisons hydrogènes.

. *Les liaisons covalentes* sont rares mais très stables et peuvent donc être en partie responsables de la toxicité de certains médicaments.

. *Les liaisons aux éléments figurés du sang* existent mais sont de moindre importance. On observe des fixations sur les hématies et, pour une faible part encore, sur les plaquettes et les lymphocytes.

a.3 - Caractéristiques médicamenteuses.

Si la quantité de médicament présente dans le sang dépasse les capacités de fixation de l'albumine, le médicament va se fixer sur d'autres protéines mais ces capacités sont limitées. On pourra alors rapidement assister à une augmentation de la fraction libre active médicamenteuse, accompagnée d'un risque de toxicité.

Les médicaments acides faibles, très ionisés au pH plasmatique se fixent sur l'albumine avec une forte affinité.

Par contre, les médicaments peu ionisés (acides ou bases forts) se fixent sur l'albumine mais avec une affinité beaucoup plus faible.

Certains médicaments peuvent avoir des protéines fixatrices particulières. Ce sont essentiellement des hormones (ou leurs dérivés synthétiques) :

. le cortisol et les glucocorticoïdes se fixent sur la transcortine.

. les hormones thyroïdiennes se fixent à la TBG (Thyroxine Binding Globuline).

. les hormones sexuelles se fixent sur la SBG (Sex Binding Globuline).

Toutes ces hormones se fixent avec un taux très important.

b - Conséquences de la fixation protéique.

La fixation d'un médicament sur une protéine lui empêche toute diffusion hors du compartiment sanguin. Le médicament lié est momentanément inactif, à l'abri de la métabolisation et de l'élimination.

Mais au niveau des organes, il y a compétition d'affinité entre les protéines tissulaires et les protéines sanguines. Le médicament peut alors être défixé et être rendu actif, métabolisable et éliminable (CATAU, 22).

5 - La métabolisation du principe actif.

Le foie est l'organe essentiel des biotransformations. Envisageons les facteurs puis les mécanismes qui interviennent à ce niveau.

a - Facteurs agissant sur la métabolisation.

a.1 - Facteurs physiologiques.

* *L'espèce.*

Il y a des systèmes enzymatiques propres à chaque espèce.

Chez l'homme, des facteurs génétiques peuvent en plus intervenir. Par exemple, il existe deux groupes d'individus pour les réactions d'acétylation effectuées dans le foie : les acétyleurs lents et les acétyleurs rapides, qui possèdent des taux faibles ou élevés d'acétyltranférases hépatiques.

Des maladies génétiquement héréditaires peuvent également perturber le métabolisme de certaines personnes.

* *L'âge.*
* *Le sexe.*
* *La grossesse.*
* *L'alimentation.*

Ce sujet sera développé plus loin.

a.2 - Autres facteurs.

* *Le stress.*
* *Les états pathologiques.*
* *Les radiations ionisantes.*
* *Les stimulations.*

L'induction enzymatique correspond à un accroissement quantitatif des enzymes microsomiales comprenant le cytochrome P450 et la NADPH-cytochrome réductase par synthèse accrue de ces enzymes. Il en résulte une activation des réactions d'oxydation des microsomes hépatiques.

* *Les inhibitions.*

Une grande variété de mécanismes existe.

* *Les pesticides.*

b - Mécanismes de biotransformation.

Les phénomènes de biotransformation, ou métabolisation, visent à transformer toute substance étrangère sans valeur alimentaire ou métabolique en dérivés hydrosolubles faciles à excréter. Il s'agit donc de processus de détoxification.

Ils sont régis par des systèmes enzymatiques d'action multiple, la plupart siégeant dans le foie.

b.1 - Réactions de phase I.

* *Oxydations.*

Ce sont souvent des hydroxylations ou des oxydations déalkylantes (déméthylation par exemple).

Ces mécanismes sont assurés par un système microsomal organisé en chaines courtes de transporteurs d'électrons. On distingue :

- les oxygénases.
- les hydroxylases ou oxygénases à fonction mixte.

Le cytochrome du sytème est le cytochrome P450, qui, réduit, a un maximum d'absorption à 450 nm en présence de CO.

Les enzymes qui catalysent ces réactions se trouvent de préférence dans le foie mais aussi dans le rein, l'intestin et les poumons.

* *Réductions.*

Les réductions sont également des étapes préalables possibles avant les réactions de phase II ou conjugaisons.

b.2 - Réactions de phase II.

* *Glucuronoconjugaison.* Réalisée grâce à l'uridine diphosphate glucuronyl transférase présente dans le foie, le rein et la peau.

* *Sulfoconjugaison.* Estérification réalisée dans le foie.

* *Acétylation.*

b.3 - Autres mécanismes.

Il existe dans le plasma de même que dans le foie des estérases non spécifiques qui catalysent des hydrolyses.

On observe également des transméthylations (GIROUD, 44).

6 - L'élimination du principe actif .

Elle se fait essentiellement au niveau rénal bien qu'il existe également une excrétion biliaire pour certains médicaments. L'élimination rénale dépend de la diurèse et du pH urinaire.

Le pH urinaire présente des variations nycthémérales avec un pic d'excrétion des ions H+ pendant la nuit et une augmentation de l'élimination des ions OH- le matin (maximale 5 heures après le réveil). Ce rythme circadien est indépendant de l'alimentation ; il serait en relation avec l'aldostérone et la dépression des centres respiratoires la nuit. L'élimination des acides et des bases faibles va donc suivre ce rythme nycthéméral.

Il existe un rythme circannuel du pH urinaire mais celui-ci est lié aux changements de composition de l'alimentation entre l'hiver et l'été. (BELLOEIL, 15).

B - Niveaux d'interactions aliments-médicaments.

Pour les médicaments qui sont pris de manière rapprochée par rapport aux repas, il peut exister une ou des interactions entre les aliments et les médicaments. L'alimentation pourra avoir un effet bénéfique ou au contraire néfaste sur la thérapeutique. Les aliments peuvent influencer les deux processus de la vie du médicament : sa pharmacocinétique et/ou son activité pharmacologique.

1 - Facteurs alimentaires modifiant la pharmacocinétique des médicaments.

Les aliments peuvent jouer un rôle à toutes les différentes étapes pharmacocinétiques de la vie du médicament.

a - Au niveau de l'absorption des médicaments.

L'alimentation peut faire varier de nombreux facteurs (comme le pH gastrique, le temps de vidange gastrique, les sécrétions digestives) qui interviennent dans les processus d'absorption des médicaments. Ces variations peuvent entraîner une augmentation ou une diminution de l'intensité et/ou de la vitesse de résorption des principes actifs. La biodisponibilité des médicaments peut donc parfois être altérée du fait de la prise conjointe d'aliments.

a.1 - Le transport actif.

La nature des repas influence de façon importante l'absorption des médicaments par passage actif car certains composés alimentaires peuvent entrer en compétition avec des principes actifs médicamenteux au niveau d'une protéine de transport. Il s'agit en particulier des acides aminés et des médicaments de structure voisine : lévodopa, 5 fluoro-uracile. La prise en dehors des repas permet d'éviter la saturation du transporteur par les constituants du bol alimentaire. Si la tolérance digestive du médicament n'est pas bonne, l'administration juste avant le repas est une alternative acceptable (ROE, 80).

a.2 - Le pH gastrique est un facteur important, puisqu'il conditionne l'état d'ionisation des molécules et leur solubilisation. Il conditionne donc l'absorption des médicaments.

A jeun, l'estomac a un pH très acide : 1,7 à 1,9. Le bol alimentaire augmente ce pH à des valeurs voisines de 3 suivant sa composition. Il en résulte des modifications d'ionisation et de solubilisation, surtout pour les acides faibles et les bases faibles.

Ainsi certains médicaments comme les tétracyclines sont mieux absorbés à jeun. Mais une tolérance médiocre peut rendre souhaitable la prise au cours du repas (in SAULNIER, 87). Il ne faut donc pas oublier qu'une multitude de facteurs entrent en jeu et qu'ils ont tous une importance relative.

Le pH gastrique est également susceptible de provoquer des altérations de certaines formes galéniques. Les comprimés gastro-résistants, par exemple, sont sensibles au pH mais aussi à la durée du séjour dans l'estomac.

a.3 - Le temps de vidange gastrique.

L'absorption du principe actif à partir du tractus gastro-intestinal va dépendre de la durée du séjour du médicament dans l'estomac. Tous les facteurs susceptibles d'influencer les mécanismes de vidange gastrique vont donc jouer un rôle au niveau de l'absorption des médicaments.

* *Mécanisme de la vidange gastrique.*

La vidange gastrique correpond à l'ouverture du pylore et au passage des aliments et des éventuels médicaments dans le duodénum. Ce passage implique un brusque changement de pH : de 1 dans l'estomac à 6 dans l'intestin.

De nombreux facteurs influencent la vidange gastrique :

- le contenu stomacal par son volume, sa viscosité, son pH, sa température.
- l'exercice physique.
- la douleur.

- l'émotion.
- la position du corps.
- les médicaments.

Les repas peuvent inhiber la vidange gastrique par un rétro-contrôle négatif sur des osmorécepteurs, des récepteurs aux acides, aux graisses et aux acides gras situés dans l'intestin grêle.

	LA VIDANGE GASTRIQUE EST	
	Retardée par	**Accélérée par**
Facteurs liés à l'alimentation	Repas solides Repas chauds pH faible Solutions très visqueuses, épaisses Forte osmolarité (due aux sels et aux sucres) Graisses Triglycérides insaturés Protides concentrés Glucides	Repas liquides Faible température pH fort Teneur en CO2 Faible osmolarité (peu de sel et peu de sucres) Eau
Facteurs non liés à l'alimentation	Emotion Décubitus latéral gauche	Exercice physique Décubitus latéral droit

TABLEAU III - Facteurs pouvant influencer la vidange gastrique. Adapté d'après Tableau 5 in SAULNIER (87).

* *Conséquences dues à l'allongement du temps de séjour gastrique.*

Un temps de séjour prolongé au niveau gastrique va favoriser la désintégration des formes solides médicamenteuses, étape nécessaire à la libération du principe actif.

Le séjour gastrique va jouer un rôle sur la dissolution des molécules médicamenteuses. On observe une meilleure dissolution des bases ainsi que de certains principes actifs liposolubles. Par exemple, la griséofulvine est mieux absorbée en présence de graisses alimentaires car elle est mieux dissoute par ces graisses qui forment des micelles lipidiques. Par contre les acides ont une dissolution retardée par la prolongation du temps de séjour gastrique.

Si la vidange gastrique est retardée, les médicaments sont exposés plus longuement aux sécrétions de l'estomac : acide chlorhydrique et pepsine. Ceci peut aboutir à la destruction de certains principes actifs qui sont sensibles à l'hydrolyse. Ainsi, le cycle bêtalactame des pénicillines peut être rompu, ce qui les rend inactives (Cf. Figure 4). On pourra avoir également une attaque des comprimés gastro-résistants qu'il vaudra mieux prendre à jeun.

Le retard de la vidange gastrique va également permettre un plus grand contact entre les composés alimentaires et les médicaments. Quelques principes actifs peuvent former des chélates avec des substances présentes dans l'estomac, d'où une diminution de leurs taux de résorption. Il s'agit par exemple des tétracyclines qui se chélatent avec des cations divalents comme le calcium présent dans le lait (Cf. Figure 3).

Du fait de l'allongement du temps de séjour gastrique, les médicaments absorbés au niveau intestinal auront une absorption retardée. Par contre, pour les médicaments absorbés au niveau stomacal, l'augmentation du temps de séjour gastrique est favorable à leur absorption. Il ne faut pas oublier que pour les médicaments dont la quantité absorbée est augmentée par le repas, la vitesse de résorption est généralement diminuée (in SAULNIER, 87).

a.4 - Les mouvements trans-membranaires.

Il existe des mouvements trans-membranaires qui s'effectuent du fait de la différence de concentration qu'il y a de part et d'autre de la membrane.

Le repas modifie les mouvements trans-membranaires des principes actifs car il augmente les débits sanguins locaux et il réduit la concentration et l'intensité de contact avec la muqueuse. Mais, la durée de ce contact étant prolongée, on observe, globalement, une diminution et un étalement du pic plasmatique sans modification de biodisponibilité le plus souvent (in SAULNIER, 87).

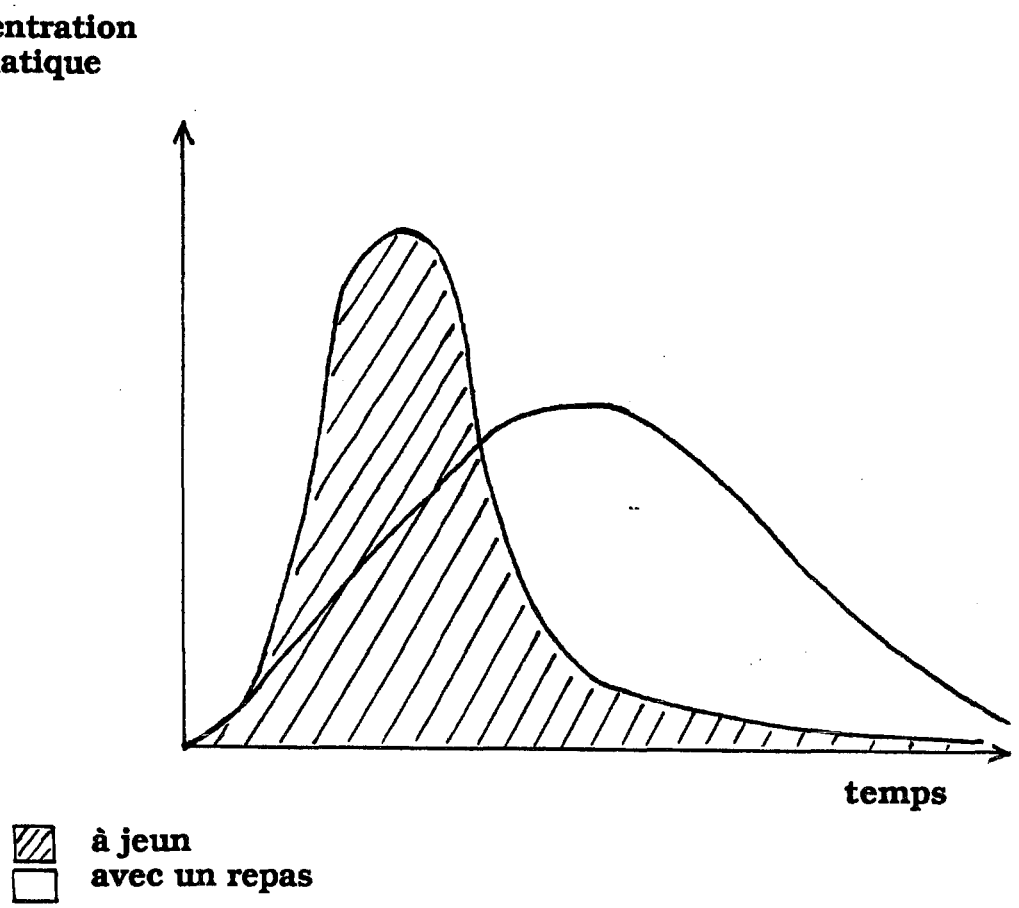


Figure 1

Concentration plasmatique d'un principe actif évoluant en fonction du temps et de l'état de réplétion gastrique.

a.5 - Les sécrétions digestives.

La prise du repas influence les diverses sécrétions digestives qui peuvent jouer un rôle dans l'absorption des médicaments.

- *La sécrétion d'acide chlorhydrique gastrique* peut être telle qu'elle rend le sang et l'urine alcalins. C'est ce que l'on appelle "la marée alcaline post-prandiale". Elle affecte le passage des composés ionisables à travers la membrane luminale (TOOTHAKER, 96).

- *La mucine* est sécrétée dans la partie haute du duodénum par les glandes de Brünner. Sa sécrétion est stimulée lors des repas. Elle peut entraîner une diminution de résorption pour quelques principes actifs (anticholinergiques et tétracyclines) par chélation. Elle peut également complexer la streptomycine et la kanamycine. Elle ralentit le délitement des comprimés et/ou la dissolution des principes actifs (in SAULNIER, 87).

- *La sécrétion biliaire* est déchargée dans l'intestin toutes les trente minutes pendant deux à trois heures au moment des repas.

Ce sont les graisses et les extraits de viande qui provoquent la sécrétion de cholécystokinine et la décharge des sécrétions biliaires.

Une forte sécrétion biliaire ralentit le transit intestinal et favorise la dissolution de substances lipophiles comme la griséofulvine, les ammoniums quaternaires, la phénytoïne, la carbamazépine... Un régime pauvre en graisses peut conduire à un échec d'une thérapeutique par griséofulvine.

Mais la sécrétion biliaire peut également complexer certains principes actifs (kanamycine, néomycine) et neutraliser ainsi leur résorption par voie orale (in SAULNIER, 87).

- *Les sécrétions enzymatiques* diverses peuvent détruire certains médicaments. Par exemple, le cyclophosphamide est rendu inactif lorqu'il est pris pendant les repas car son cycle s'ouvre sous l'action des enzymes digestives. Il en est de même pour la propanthéline.

a.6 - La composition du repas.

La teneur du repas en glucides, lipides et protides a déjà été évoquée puisqu'elle agit sur la vitesse de la vidange gastrique et sur l'importance des sécrétions biliaires. Mais la composition du repas peut avoir d'autres incidences sur l'absorption des médicaments.

Les *lipides* peuvent séquestrer des médicaments liposolubles lors de régimes riches en graisses et donc diminuer leur absorption. Par contre, les vitamines liposolubles ont une absorption augmentée par l'ingestion de graisses (alpha tocophérol par exemple).

Les substances hydrosolubles qui sont absorbées par transport actif sont mieux résorbées avec des *glucides*. C'est le cas de la riboflavine ou vitamine B12.

Les *épices* augmentent la perméabilité membranaire et favorisent le passage à travers les épithéliums.

Les *pectines* augmentent la viscosité du contenu stomacal et donc le temps de séjour gastrique.

Les *tanins* retrouvés dans le thé fort, le café, les coings et quelques vins complexent le fer.

Enfin, on peut observer une adsorption des susbtances médicamenteuses sur des composants alimentaires. En effet, les fibres alimentaires ont des propriétés d'échange d'ions anioniques ou cationiques, ce qui aboutit à une forte diminution du taux de résorption des médicaments adsorbés. En général, il s'agit d'une adsorption transitoire des médicaments qui peuvent être relargués plus loin dans le tractus gastro-intestinal.

a.7 - Le péristaltisme intestinal.

Toute modification du péristaltisme intestinal peut influencer la résorption des médicaments. Ainsi, la présence d'huiles minérales peut accélérer le transit et diminuer la résorption des anticoagulants ou des vitamines lipo-solubles. A l'inverse, le péristaltisme peut être réduit par les carottes, le riz, la graine de caroube, le chocolat. Les fibres diététiques régularisent le transit intestinal : elles l'accélèrent si il est ralenti et vice-versa. Si le péristaltisme est très accéléré, les médicaments à libération prolon-

gée ne sont pas complètement absorbés, de même que les susbtances absorbées dans une région très spécifique (par exemple iléon pour la vitamine B12).

b - <u>Au niveau de la distribution des médicaments</u>.

L'alimentation influence peu cette étape de la pharmacocinétique des médicaments. Un repas riche en graisses peut entraîner une augmentation des acides gras libres dans le plasma. Ces acides gras vont se fixer à l'albumine sur les même sites de fixation que de nombreux médicaments. Il en résulte une compétition et un déplacement possible des médicaments fixés sur l'albumine. Il en est de même pendant le jeûne où l'on observe une chute du taux de triglycérides et une augmentation des acides gras libres. Mais l'importance clinique de ce phénomène est incertaine et dépend des médicaments.

c - <u>Au niveau de la métabolisation des médicaments</u>.

De nombreux paramètres peuvent modifier le métabolisme des médicaments.

La plupart des études réalisées à ce niveau se sont limitées aux effets d'un seul repas sur une seule dose de médicament prise après ce repas. Quelques études ont quand même été faites sur des sujets qui ont suivi un régime particulier pendant un certain temps.

c.1 - <u>Métabolisme hépatique des médicaments</u>.

La clairance hépatique est un paramètre pharmacocinétique qui permet d'évaluer la capacité d'élimination du foie. Elle dépend :

- du flux sanguin hépatique.
- de la fraction de médicaments liés aux protéines.
- de la clairance intrinsèque.

La clairance intrinsèque est le reflet des capacités métaboliques hépatocellulaires.

On classe généralement les médicaments en deux groupes :

* *les médicaments à faible coefficient d'extraction hépatique* (inférieur à 0,3) : leur clairance hépatique dépend surtout de leur liaison aux protéines plasmatiques et de leur clairance intrinsèque. On parle de clairance flux-indépendante. Les repas n'influencent guère la métabolisation de ces médicaments.

* *les médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique* (supérieur à 0,75). Ils seront presque tous métabolisés au niveau du foie, quel que soit leur taux de fixation protéïque. La quantité de médicament éliminée par le foie dépend ici essentiellement du flux sanguin hépatique (FSH). On parle de clairance flux-dépendante. Pour ces médicaments, il est important de considérer l'influence des repas qui peuvent modifier le FSH.

Anti-arythmiques	**Antidépresseurs**
Lidocaïne.....0,83	Imipramine.....0,5
Vérapamil.....0,8-0,9	Nortriptyline.....0,5-0,75
Lorcaïnide.....0,95	
Bêta-bloquants	**Divers**
Alprénolol	
Labétalol.....0,6-0,7	Acide acétylsalicylique
Métoprolol.....0,55-0,7	Clométhiazole.....0,9
Oxprénolol.....0,6	Chlorpromazine
Propranolol..... 0,6-0,8	Isoprénaline
Analgésiques	Méthylphénidate
Morphine.....0,5-0,75	Trinitrine
Naloxone	Paracétamol
Pentazocine.....0,8	Papavérine
Péthidine.....0,6-0,95	Prazosine
Propoxyphène.....0,95	Méthotrexate

Tableau IV

Médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique

(in SAULNIER, 87)

c.1.a - Flux sanguin splanchnique (FSS) et flux sanguin hépatique (FSH).

L'alimentation stimule le FSS qui emporte alors le médicament dans la circulation systémique. Ce phénomène réduit l'effet de premier passage hépatique et diminue donc le métabolisme des médicaments.

Mais l'alimentation stimule également le FSH. Cet effet persiste car, en moyenne, le FSH est toujours élevé trois heures après le repas. Le mécanisme de cette augmentation du FSH est inconnu.

La composition du repas peut jouer un rôle à ce niveau. Ainsi, un repas riche en protides augmente le FSH alors qu'un repas riche en glucides ou en lipides n'engendre pas de différence dans le FSH.

Les changements de FSH dûs à l'alimentation pourraient donc modifier la biodisponibilité des médicaments à forte clairance hépatique intrinsèque (in SAULNIER, 87- SVENSSON, 93).

c.1.b - Composition du repas en protides, glucides, lipides.

Les protides sont les nutriments les plus importants à considérer pour le rôle de l'alimentation au niveau du métabolisme des médicaments. Les glucides et les lipides ont moins d'effet que les protides, bien qu'une carence lipidique puisse entraîner une diminution de l'activité du cytochrome P450.

Un régime riche en protides peut augmenter la clairance systémique de médicaments comme la théophylline et l'antipyrine par induction enzymatique au niveau du cytochrome P450. Mais il faut encore que ce régime soit suivi pendant deux semaines au moins pour que l'effet s'installe. A contrario, un déficit en protéines entraînera une diminution de l'activité métabolique, soit une inhibition enzymatique. Les acides aminés soufrés sont plutôt inducteurs enzymatiques.

Globalement, un régime riche en protides et pauvre en glucides augmente le métabolisme des médicaments. Un régime pauvre en protides et riche en glucides diminue le métabolisme de certains médicaments (par exemple la théophylline et l'antipyrine).

c.1.c - Légumes et fruits particuliers.

* *Crucifères* : famille des choux, choux de Bruxelles, choux-fleurs, ainsi que navets, épinards, brocolis.

Un régime comprenant des légumes de cette famille en quantités suffisantes et pendant assez longtemps peut stimuler le métabolisme de l'antipyrine, de la phénacétine et du paracétamol. Il faut donc une prise régulière de ces légumes pour entraîner cet effet et en aucun cas une consommation peu fréquente n'altèrerait le métabolisme.

Cette induction enzymatique est due aux indoles et aux dérivés indoliques contenus dans les choux. Ils stimulent l'activité des enzymes hépatiques responsables des hydroxylations, des oxydations et des glucuronoconjugaisons. Mais la sulfatoconjugaison n'est pas touchée (ANDERSON, 3 - BLUMBERG, 18 - GARABEDIAN-RUFFALO, 42 - PANTUCK, 68 - ROE, 80 - in SAULNIER, 86 - WINSTAMLEY, 102).

* *Agrumes* : citrons, oranges, pamplemousses.

Ces fruits contiennent des flavones et des flavonoïdes qui activent l'hydroxylation microsomale hépatique de composés étrangers. Exemples de flavonoïdes : quercétine, kaempférol, tangérétine, nobilétine (in MIQUEL, 62 - BLUMBERG, 18 - ROE, 80).

* *Noix de coco*.

A titre anecdotique, quelques rares cas d'inhibition enzymatique ont été rapportés après une ingestion abondante de noix de coco (in SAULNIER, 87 - DESBORDES, 29).

c.1.d - Mode de préparation culinaire.

Certains modes de préparation culinaire peuvent modifier le métabolisme habituel. Il s'agit des viandes grillées au feu de bois (par combustion incomplète) et des poissons ou viandes fumés. Là encore, pour qu'un effet soit constaté, il faut en consommer des quantités importantes.

Ce mode de cuisson contamine les aliments avec des produits de la combustion incomplète qui sont des hydrocarbures aromatiques polycycliques : benzopyrène, benzoanthracène, dibenzoanthracène... Ces produits sont retrouvés à des concentrations importantes puisqu'un kilo de viande grillée au feu de bois en contient une quantité correspondant à 100 à 200 cigarettes !

Une prise répétée de ces aliments entraîne une induction enzymatique pour des médicaments comme la phénacétine, l'antipyrine ou la théophylline.

On observe une augmentation de la O-déalkylation de la phénacétine comme chez les fumeurs, et une augmentation de l'oxydation de drogues variées (barbituriques, phénytoïne, warfarine, diverses benzodiazépines). Mais il n'y a pas d'induction enzymatique pour les réactions de conjugaison (in SAULNIER, 87 - in MIQUEL, 62 - DESBORDES, 27 - in LAVILLE, 54 - GARABEDIAN-RUFFALO, 42 - ROE, 80 - WINSTANLEY, 103 - CHRISTAKIS, 25).

c.1.e - Chocolat, cacao.

Le chocolat contient des méthylxanthines : caféine, théobromine et théophylline. Ces produits sont des inhibiteurs enzymatiques. Cependant une consommation usuelle de chocolat n'est pas suffisante pour entraîner un tel effet (in MIQUEL, 62).

c.1.f - Déficits nutritionnels:

Certains déficits diminuent l'activité enzymatique. Il s'agit des déficits en :

. protéines
. acides aminés essentiels
. acide ascorbique (vitamine C)
. tocophérol (Vitamine E)
. rétinol (Vitamine A)
. riboflavine (Vitamine B2)
. acides gras essentiels
. minéraux : Ca, Zn, Mg, Cu, Se, et K.

La plupart des déficits nutritionnels diminuent les réactions de phase I du métabolisme des drogues et augmentent donc leur activité.

Par contre, un déficit en fer ou en thiamine (Vitamine B1) serait inducteur enzymatique (HATHCOCK, 48).

c.1.g - Lactovégétariens.

La clairance de l'antipyrine est diminuée chez les asiatiques lactovégétariens par rapport aux asiatiques non végétariens. La même diminution est retrouvée chez les blancs ou caucasiens au régime pauvre en protéines. La diminution de l'oxydation de l'antipyrine serait donc due à leur faible apport en protides alimentaires (MUCKLOW, 64).

c.1.h - Le jeûne.

Le jeûne a une influence complexe sur l'activité enzymatique. Elle dépend notamment du sexe et de l'espèce animale. Après une étude sur l'animal, l'extrapolation à l'homme est donc plus difficile. Le jeûne serait globalement inhibiteur enzymatique mais il augmenterait les effets stimulants des stéroïdes androgènes sur les microsomes hépatiques (in MIQUEL, 62).

c.2 - Métabolisme intestinal des médicaments.

Les médicaments sont métabolisés au niveau intestinal par les enzymes de la muqueuse de l'intestin grêle et par la flore microbienne intestinale.

Des changements dans la composition du régime peuvent altérer le temps de transit intestinal et modifier l'étendue du métabolisme des médicaments. Un transit intestinal lent favorise l'activité métabolique de la flore microbienne.

La flore intestinale peut être altérée par un changement de la source de protéines, ainsi que par les fibres apportées par le régime (BLUMBERG, 18 - GARABEDIAN-RUFFALO, 42 - ROE, 80 - 81).

d - au niveau de l'élimination des médicaments.

L'alimentation peut influencer l'élimination des médicaments, qu'elle soit biliaire ou rénale.

d.1 - Excrétion biliaire des médicaments.

Un régime riche en fibres alimentaires augmente l'excrétion biliaire de certains médicaments secondairement à une perte d'acides biliaires. Ces acides biliaires sont probablement adsorbés sur les fibres alimentaires. Ce phénomène concerne plus particulièrement les médicaments qui suivent un cycle entérohépatique.

L'excrétion biliaire est diminuée par un fort taux de protides ou de lipides. Ces nutriments augmentent la formation des acides biliaires et leur sécrétion. Ceci aboutit donc à une augmentation de la réabsorption de certains médicaments captés par les sels biliaires (GARABEDIAN-RUFFALO, 42).

d.2 - Excrétion rénale des médicaments.

L'excrétion rénale est la voie essentielle d'élimination des médicaments. L'alimentation peut influencer la clairance rénale et le pH urinaire.

* *Modifications de la clairance rénale.*

Une diminution de la teneur en protéines entraîne une baisse du débit sanguin rénal et de la clairance à la créatinine. Par contre, un régime riche en protéines peut accroître la filtration glomérulaire.

Une alimentation riche en sodium favorisera l'excrétion de lithium et, inversement, une alimentation pauvre en sodium augmentera sa réabsorption.

* *Modifications du pH urinaire.*

Le pH urinaire contrôle l'ionisation des acides ou bases faibles et il peut donc influencer la vitesse d'élimination ou de réabsorption tubulaire de nombreux médicaments. L'activité d'un acide faible sera prolongée dans une urine acide, de même que celle d'une base faible dans une urine alcaline (HATHCOCK, 48).

Le pH urinaire évolue entre 5 et 8 et il s'élève dans les heures qui suivent le repas. On considère certains aliments comme acidifiants et d'autres comme alcalinisants urinaires.

Par exemple, un régime équilibré en protéines entraînera un pH urinaire de 5,9 alors qu'un régime pauvre en protéines augmentera ce pH jusqu'à 7,5 environ. Les protéines sont donc des acidifiants urinaires (GARABEDIAN-RUFFALO, 42) (Cf. Tableau V).

Mais les aliments ne sont pas capables à eux seuls de faire varier sensiblement le pH urinaire. Ils peuvent potentialiser d'autres facteurs, par exemple médicamenteux, susceptibles de modifier le pH urinaire (in SAULNIER, 87).

A L I M E N T S	
ACIDIFIANTS URINAIRES	**ALCALINISANTS URINAIRES**
Pain, crakers	Lait, laitages
Pâtes, nouilles	Crème
Cookies, gâteaux	Beurre
Maïs	Yaourts
Lentilles	Légumes sauf maïs, lentilles
Bacon	Fruits sauf : prunes, pruneaux
Viande	raisins, myrtilles
Volaille	Amandes, noix
Poissons	Noix de coco
Fruits de mer	Chataignes
Oeufs	
Fromages	
Beurre de cacahuètes	
Noisettes	
Prunes	
Pruneaux	
Raisins	
Myrtilles	
Acide ascorbique en grandes quantités	

Tableau V

D'après BELLOEIL (15), GARABEDIAN-RUFFALO (42) et SAULNIER (87)

2 - Facteurs alimentaires modifiant l'activité des médicaments.

Il s'agit là d'interactions plus spécifiques que celles qui se produisent au niveau de la pharmacocinétique des médicaments. En effet, certains composés alimentaires peuvent influencer l'activité pharmacologique de quelques médicaments.

a - Diminution de la toxicité digestive des médicaments.

La prise des médicaments par voie orale est bien souvent la cause de troubles digestifs indésirables.

* *Nausées et vomissements.*

Ils sont le plus souvent dûs à une action locale du médicament sur la muqueuse de l'estomac et sont aggravés par la prise de boissons alcoolisées. Ces effets indésirables digestifs sont atténués par la prise des médicaments pendant le repas ou avec du lait qui exerce un effet tampon ou protecteur.

Mais bien sûr le repas n'apporte pas d'effet bénéfique si l'effet indésirable digestif est le signe d'un surdosage médicamenteux (digitaline par exemple) ou s'il résulte d'une action centrale (morphiniques).

* *Microsaignements.*

Ils sont fréquents lors de traitement à base d'aspirine, d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, de corticoïdes... Il est alors important de prendre ces médicaments avec un volume d'eau suffisant (200 ml) et pendant le repas ce qui permet de réduire la durée du contact entre la muqueuse et le médicament. Ainsi, on améliore la solubilité du médicament et on réduit le risque hémorragique (in SAULNIER, 87).

b - Teneur en sodium et potassium.

Pour certaines thérapeutiques il est nécessaire de contrôler les taux en sodium et potassium apportés par l'alimentation.

Un apport excessif en sodium entraîne une rétention d'eau qui va à l'encontre des thérapeutiques diurétiques. Le sodium alimentaire joue également un rôle important dans la régulation des taux de lithium, d'autant plus que ce médicament a une marge thérapeutique étroite.

Les apports alimentaires de potassium doivent être contrôlés chez les malades prenant des corticoïdes, des digitaliques, de la ciclosporine, ou des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (captopril, énalapril) (in SAULNIER, 87).

c - <u>Teneur en fibres et acide phytique</u>.

Les fibres alimentaires peuvent favoriser l'activité des hypolipémiants et des hypoglycémiants oraux. On conseillera alors de prendre du pain complet riche en fibres.

Mais ce pain complet contient une grande quantité d'acide phytique qui est susceptible de réduire l'absorption de nombreux cations alimentaires : fer, zinc, calcium... par complexation. On trouve également des phytates dans les céréales. Le phénomène est important quantitativement puisque 350 g de pain complet peuvent complexer 400 à 500 mg de calcium. Il faut donc en tenir compte lorsque l'on souhaite fournir un apport particulier en calcium, fer ou zinc (in SAULNIER, 87).

d - <u>Teneur en tyramine, histamine et autres amines vasopressives</u>.

Ce type d'interaction aliments-médicaments est un des plus spectaculaires et aussi un des plus étudiés car il a été responsable de plusieurs cas mortels. Il s'agit de l'interaction qui existe entre la tyramine contenue dans certains aliments et les médicaments inhibant le catabolisme des catécholamines (IMAO) ou potentialisant leur libération (amphétamines et dérivés).

C'est ainsi que certains malades traités par des inhibiteurs de la monoamine oxydase ou IMAO ont présenté des crises hypertensives graves après avoir consommé certains aliments (en particulier des fromages) riches en tyramine essentiellement. Les sujets sont affectés en général, une demi-heure à 2 heures après le repas, de céphalées et de fièvre, de palpitations avec nausées et

vomissements. La réponse hypertensive peut être intense avec hémorragie intracrânienne et mort. La sévérité de la crise dépend de la posologie du médicament et de la quantité de tyramine ingérée. Une prise aussi faible que 6 mg de tyramine peut être dangereuse, y compris 3 semaines après l'arrêt du traitement médicamenteux. Cependant le risque maximum correspond à une prise supérieure à 25 mg. Cet "effet fromage" semble moins important avec les IMAO sélectifs de l'enzyme A à répartition cérébrale (IMAO de 2e génération : toloxatone).

Le mécanisme mis en jeu dans cette interaction découle de l'activité des IMAO. La monoamine oxydase (MAO) transforme des composés aminés en acides et par exemple rend la noradrénaline inactive. L'inhibition de la MAO intensifie donc les effets des amines biogènes et exogènes ingérées par les aliments.

Les amines sympathomimétiques qui agissent indirectement (amphétamine, tyramine) ont, dans le cas qui nous préoccupe, une action beaucoup plus forte que celles qui agissent directement (adrénaline, noradrénaline). L'amphétamine et la tyramine agissent au niveau périphérique en libérant les réserves de catécholamines (adrénaline et noradrénaline) des terminaisons nerveuses. L'augmentation du taux de catécholamines circulantes est responsable de cet effet hypertensif.

Les aliments impliqués dans cette interaction sont très variés. Les plus riches en tyramine figurent dans le tableau VIII. Mais d'autres amines sont capables d'entraîner des phénomènes semblables. C'est par exemple le cas de la dopa que l'on trouve dans les fèves et les haricots, et qui, dans l'organisme, se transforme en dopamine. L'histamine est également capable de provoquer la libération de catécholamines (Cf. Tableau VI).

Les médicaments responsables de ces accidents sont les IMAO ainsi que quelques autres comme l'isoniazide et la procarbazine (Cf. Tableau VII).

D'autre part, la présence de tyramine et d'histamine peut être à l'origine de "fausses allergies alimentaires". La prise de certains médicaments comme l'aspirine et les anti-inflammatoires non stéroïdiens peut favoriser le déclenchement de tels phénomènes. Les aliments riches en histamine sont donc à éviter chez les sujets allergiques recevant ou non des antihistaminiques (CHRISTAKIS, 25 - in DOROSZ, 38 - ROE, 81 - in SAULNIER, 87).

ALIMENTS RICHES EN HISTAMINE
Fromages dont gruyère, chester
Charcuterie
Thon, sardines
Certains poissons exotiques
Sauces exotiques
Bonbons anglais alcoolisés

Tableau VI
D'après DESBORDES (29) et SAULNIER (87).

MEDICAMENTS DEVANT CONTRE-INDIQUER UNE ALIMENTATION RICHE EN TYRAMINE ET/OU HISTAMINE
Amphétamine et dérivés
Débrisoquine
Isoniazide
Procarbazine
IMAO :
- Iproniazide
- Nialamide
- Tranylcypromine
- Phénelzine
- Benmoxine
- Isocarboxazide

Tableau VII
D'après Tableau 8 in SAULNIER (87)

ALIMENTS RICHES EN TYRAMINE

Fromages et produits laitiers

Gruyère 516µg/g
Emmenthal 225 µg/g
Camembert 86 µg/g
Brie 180 µg/g
Cheddar 1416 µg/g
Roquefort 27- 520 µg/g
Chester 120-1500µg/g
Gouda 20 µg/g
Mozzarella 410 µg/g
Parmesan 4-290 µg/g
Yaourts, crèmes aigres
Fromages fermentés ou forts

Produits fermentés et d'Extrême Orient

Sauce de soja

Viandes, poissons, abats

Foie de boeuf 274 µg/g
Foie de poulet 100 µg/g
Saucisses fumées
Harengs fumés
Salami
Caviar russe et iranien
Gibier
Viandes et poissons conservés par salaison
Viandes et poissons putréfiés
Pâte de crevette
Extrait de levures, de pot-au-feu
Extraits de protéines de viande, boeuf, poulet

Fruits et légumes

Figues mûres
Avocats mûrs 23 µg/g
Bananes 7 µg/g (surtout dans les pelures)
Raisins, groseilles, ananas
Fèves et légumineuses (surtout dans les cosses)
Choucroute

Boissons

Chianti 25 µg/g
Bières 1-4 µg/g
Xérès 3,6 µg/g
Riesling 0,6 µg/g
Sauterne 0,4 µg/g
Porto
Café
Chocolat
Thé

Tableau VIII

D'après DESBORDES (29) et SAULNIER (87)

e - <u>Teneur en Vitamine K</u>

Il faudra éviter de consommer, en quantité importante, des aliments riches en vitamine K au cours d'un traitement par les anticoagulants anti-vitaminiques K (AVK). Les aliments riches en vitamine K1 sont surtout :

- le foie
- la viande de boeuf, de mouton ou de porc
- les végétaux à feuilles vertes comme les épinards, le chou frisé, les choux de Bruxelles, les brocolis, la laitue.

Ces aliments peuvent antagoniser le mécanisme d'action des AVK qui inhibent la synthèse des facteurs de la coagulation vitamine K dépendant (II, VII, IX, X).

En cas de variation inattendue du taux de prothrombine, il faudra s'assurer qu'un facteur alimentaire n'est pas en cause. De plus, les végétaux comme les choux sont également inducteurs enzymatiques.

Il serait souhaitable d'éviter la consommation de ces aliments avant un contrôle biologique du traitement anticoagulant (in SAULNIER, 87).

f - <u>Teneur en soufre</u>.

Certains aliments sont potentiellement goitrigènes de part leur teneur élevée en thioxazolidone. Il s'agit en particulier des choux de Bruxelles, choux-fleurs, choux blancs, navets, haricots, rutabagas, épinards, carottes, pêches, poires. Ils doivent être exclus en principe du régime alimentaire des sujets traités par de l'iode ou des hormones thyroïdiennes.

En fait, l'iode contenu dans l'alimentation assure souvent une compensation satisfaisante. De plus, les substances antithyroïdiennes impliquées dans le processus goitrigène sont détruites par la cuisson (in SAULNIER, 87).

g - Teneur en vitamine B6.

La vitamine B6 ou pyridoxine, stimule l'activité d'une enzyme qui transforme des acides aminés aromatiques. C'est une décarboxylase dont le coenzyme est le phosphate de pyridoxal.

Ainsi, la consommation de vitamine B6 accélère la transformation de L- dopa en dopamine au niveau périphérique. La dopamine formée ne peut pas franchir la barrière hémato-encéphalique et entraîne des effets indésirables (troubles digestifs et cardiovasculaires). La présence d'un inhibiteur de la décarboxylase annule ou atténue cette interaction (in SAULNIER, 87) (Cf. Tableau IX).

ALIMENTS RICHES EN VITAMINE B6
Produits laitiers : farine lactée lait écrémé
Légumes : pois chiches lentilles pois cassés soja haricots patates douces
Fruits : avocats, noix
Pain et céréales : produits à base de son germes de blé levures de boulanger et de bière farines de soja et d'avoine
Viandes et poissons : porc foie de boeuf rognons de boeuf bacon saumon frais thon

Tableau IX

(in SAULNIER, 87)

h - Réglisse.

Les boissons et aliments à base de réglisse et d'acide glycyrrhizique ("pastis sans alcool", antésite...) conduisent à un syndrome de pseudo-aldostéronisme avec neutralisation de l'aldostérone, oedème, maux de tête, hypertension artérielle, faiblesse musculaire, myoglobinurie, parésie, tétanie, congestion et arrêt cardiaque possible. Il faudra donc avoir une surveillance particulière pour les sujets traités par des diurétiques thiazidiques, des médicaments hypokaliémiants (la réglisse créant déjà un diabète potassique) ou des drogues cardiovasculaires : digitaliques, anti-arythmiques ou bêta-bloquants (ROYER, 84 - in SAULNIER, 87).

3 - Influence de la boisson sur la pharmacocinétique et l'activité des médicaments.

La prise d'un médicament per os doit se faire préférentiellement avec une boisson. Mais en quelle quantité et avec quelle boisson ?

a - L'eau.

a.1 - Modifications pharmacocinétiques.

On doit toujours conseiller de prendre un médicament avec un grand verre d'eau, c'est-à-dire au moins 100 ml, en position debout ou assise. Le volume d'eau accélère la vitesse de transit oesophagien du médicament et permet d'éviter tout effet irritant du médicament sur la muqueuse de l'oesophage. Ainsi le médicament arrive dans l'estomac en 1 à 2 secondes au lieu d'une dizaine de secondes s'il est pris à sec (CHANNER, 24 - COLOMES, 27 - SCHMIDT, 88)

Au niveau de l'estomac, l'eau diminue l'acidité du suc gastrique si le médicament est pris à jeun et permet une meilleure dissolution du principe actif. De plus, elle accélère la vidange gastrique.

Cette accélération du transit des médicaments vers le duodénum permet une action plus rapide, voire même une augmentation de biodisponibilité du fait de la meilleure désagrégation de la forme galénique et d'une amélioration de la dissolution des principes actifs. L'amoxicilline en est un exemple.

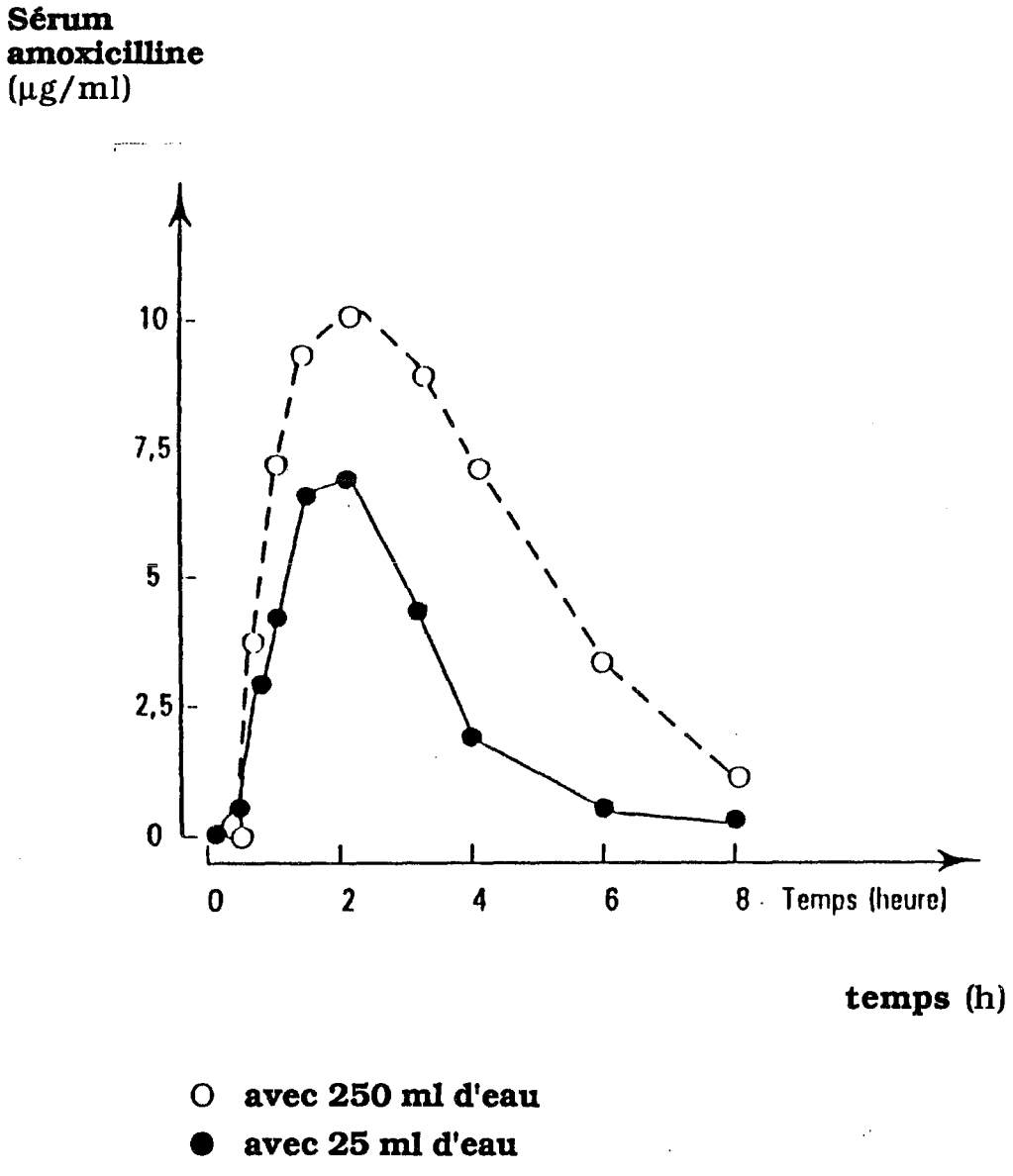


Figure 2
Teneur en Amoxicilline chez 6 sujets recevant 500 mg d'amoxicilline (in SAULNIER, 87).

Toutefois un excès d'eau peut déclencher une diurèse active et entraîner une élimination urinaire plus rapide du médicament, d'où une diminution de sa durée d'action.

a.2 - Modifications d'activité ou de toxicité.

Certains médicaments contenant un principe actif irritant peuvent être la cause d'ulcérations ou de perforations oesophagiennes quand ils sont pris à sec ou avec un volume insuffisant d'eau et si la personne est en position couchée. Il s'agit :

. du chlorure de potassium.
. de la doxycycline.
. du bromure d'émépronium.

La forme galénique influence également ce risque d'apparition d'irritations oesophagiennes. Ainsi, les gélules sont plus irritantes car elles adhèrent à la paroi oesophagienne et sont parfois mal entraînées par l'eau en raison de leur légèreté et de leur tendance à flotter. Par ailleurs, les petits comprimés sont avalés plus facilement que les gros, et les gros comprimés de forme ovale mieux que les gros de forme ronde. Enfin, la présence d'une anomalie du transit oesophagien constitue un facteur de risque supplémentaire (sténose oesophagienne, hernie hiatale...).

L'eau peut s'avérer être un complément nécessaire à certaines thérapeutiques en cas de goutte ou d'infection urinaire par exemple.

La prise abondante d'eau peut être conseillée pour accélérer l'élimination de certains médicaments et ainsi limiter leurs effets indésirables. C'est le cas pour :

. le cyclophosphamide,
. la méthénamine,
. les sulfamides à longue durée d'action,
. l'acide tiénilique,
. le méthotrexate,
. le cis-platine.

(in SAULNIER, 87).

b - Le lait et les produits laitiers.

Le lait sert souvent de véhicule lors de la prise de médicament :

- pour améliorer la tolérance vis à vis des produits irritants,

- lors de la prise de médicament le matin au petit déjeuner,

- chez le nourrisson, en cas de mélange du médicament avec le lait du biberon.

b.1 - Complexation de certains médicaments par le calcium du lait.

Le lait contient du caséïnate de calcium qui peut entraver la résorption de certains médicaments par formation de chélates.

L'interaction entre les tétracyclines et les produits laitiers donne un exemple de l'action directe et spécifique que l'alimentation peut avoir sur la biodisponibilité de certains médicaments. On observe en effet une complexation des tétracyclines avec le calcium du lait, ce qui aboutit à l'insolubilisation des tétracyclines chélatées. Il en résulte une diminution d'absorption de ces médicaments pouvant aller jusqu'à 75 % (pour la déméthylchlortétracycline). La structure chimique de la tétracycline permet la fixation d'un cation divalent ou trivalent (Ca^{2+}, Mg^{2+}, Al^{2+}, Fe^{3+}). Les tétracyclines ayant le plus d'affinité pour ces ions métalliques sont celles de première génération : tétracycline, oxytétracycline, chlortétracycline (Cf. Figure 3). Ce phénomène touche moins les tétracyclines de deuxième génération : doxycycline et minocycline (environ 20 % de diminution d'absorption).

D'autres interactions de ce type existent avec :

. les diphosphonates : étidronate de sodium,
. l'aténolol,
. les sels de fer,
. le fluorure de sodium
(sa biodisponibilité est réduite de 30 à 50 %).

(ARNAUD, 12 - in SAULNIER, 87).

b.2 - Les lipides du lait.

La forte teneur en lipides du lait favorise la dissolution des principes actifs liposolubles mais elle retarde la

diffusion des molécules à haut coefficient de partage huile/eau (F.C., 39 - in SAULNIER, 87).

b.3 - Les biberons.

Pour donner un médicament à un nourrisson, il est très fréquent de le mélanger au lait du biberon mais cette pratique présente des inconvénients :

- l'enfant peut n'ingérer qu'une partie de son biberon d'où une inadéquation avec la posologie requise.
- certains principes actifs peuvent s'adsorber sur la tétine ou la paroi du biberon.
- on observe une diminution de la biodisponibilité de certains médicaments (en plus de ceux cités auparavant) pour :
  . le méthotrexate,
  . la céfalexine (diminution d'environ 60 % de la concentration maximale),
  . l'association amoxicilline et acide clavulanique : Augmentin^{R},
  . la pénicilline V (diminution des concentrations sériques d'environ 40 %).

Par contre, la biodisponibilité de l'ampicilline n'est pas modifiée. Le succinate, l'estolate et le propionate d'érythromycine présentent une biodisponibilité fortement augmentée (in SAULNIER, 87).

On doit donc conseiller de donner aux bébés leur médicament à la petite cuillère avant l'ingestion du biberon pour éviter tous ces inconvénients.

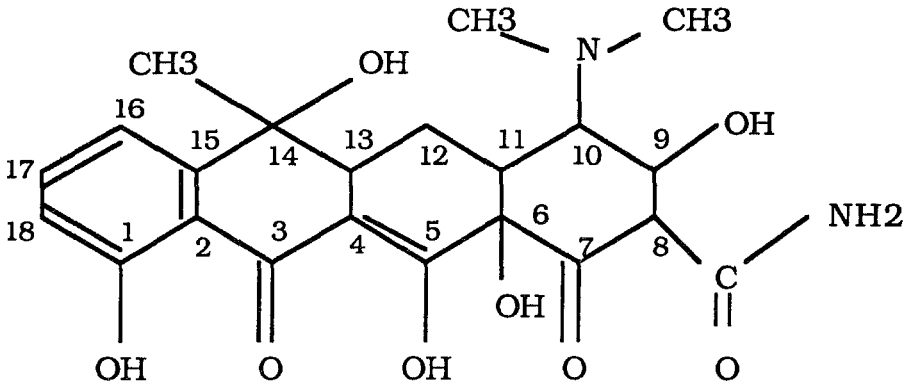
b.4 - Tolérance digestive.

Le lait, en raison de son pH proche de la neutralité (6,4-6,8) est susceptible d'améliorer la tolérance digestive de certains principes actifs irritants. Mais il risque également d'altérer un enrobage gastro-résistant en cas de contact prolongé.

L'intérêt de ce type de forme galénique est alors perdu et des troubles gastriques peuvent en résulter. Ce phénomène concerne le bisacodyl et certains sels de potassium (in SAULNIER, 87) (Cf. Tableau X).

MEDICAMENTS NE DEVANT PAS ETRE ADMINISTRES DANS LES 3 HEURES PRECEDANT OU SUIVANT L'INGESTION D'UNE BOISSON LACTEE
Aténolol
Bisacodyl
Céfalexine
Tétracyclines de première génération
Etidronate de sodium
Sels de fer
Fluorure de sodium
Méthotrexate
Pénicilline V
Potassium (enrobages gastro-résistants)
Théophylline.

Tableau X
(in SAULNIER, 87)



Tétracycline

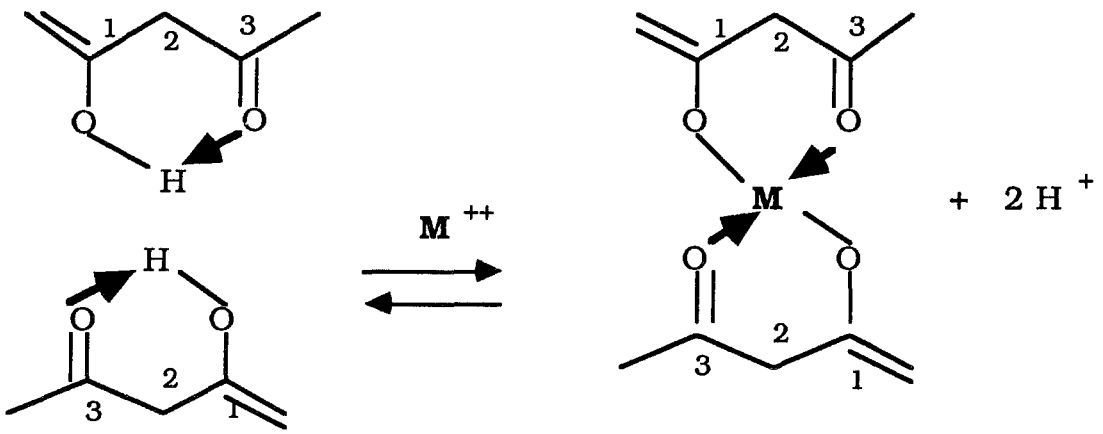


Figure 3

Structure de la tétracycline et formation d'un complexe métal-tétracycline.
D'après LAVILLE (54)

c - <u>Café, thé et boissons contenant de la caféine</u>.

La caféine est apportée principalement par la consommation habituelle de café et de thé. Elle est également présente dans le cacao, la cola et de nombreuses boissons sans alcool.

c.1 - <u>Modifications pharmacocinétiques</u>.

La caféine accroit la solubilité et donc la résorption de l'ergotamine. C'est pourquoi leur association a été commercialisée sous le nom de Gynergène Caféiné^{R}.

Certains médicaments, mélangés directement au café, forment des précipités insolubles et inactifs. Il s'agit en particulier des neuroleptiques (chlorpromazine et halopéridol).

Le fer peut avoir une résorption réduite par formation de complexes dans la lumière intestinale.

La caféine entraîne une diminution de la demi-vie de la phénacétine.

Chez le consommateur de café, la théophylline présente un pic plasmatique majoré par réduction de son catabolisme hépatique.

c.2 - <u>Modifications d'activité ou de toxicité</u>.

La caféine a une action synergique avec les sympathomimétiques utilisés dans l'asthme (DESBORDES, 29).

Elle potentialiserait l'activité de certains antalgiques (aspirine, paracétamol) (CHRISTAKIS, 25).

Enfin la caféine est un stimulant du système nerveux central. En cas de consommation régulière, voire abondante, elle peut entraîner l'apparition de troubles divers avec des médicaments psychostimulants comme les amphétaminiques. Pour la même raison, elle antagonise l'action des tranquillisants (benzodiazépines) et des hypnotiques (in SAULNIER, 87).

d - <u>Les jus de fruits</u>.

Les jus de fruits sont parfois employés pour masquer le goût désagréable de certains médicaments. Mais, du fait de leur caractère acide, les jus de fruits et les boissons acides

peuvent altérer la pharmacocinétique ou la pharmacologie de certains principes actifs.

L'ingestion de jus de fruits avec la prise de 5-Fluoro Uracile entraîne une moins bonne solubilisation du principe actif et donc une diminution de son intensité de résorption. Par contre, les boissons acides peuvent augmenter la solubilité de certaines molécules comme les sels de bismuth (dont la résorption n'est pas souhaitable).

Si les jus de fruits sont consommés en quantité importante, il vont alcaliniser les urines (sauf le jus de raisin, qui, lui, est un acidifiant urinaire). Ils vont ainsi prolonger l'action des médicaments à caractère basique de type quinidine, procaïnamide...

Les jus de fruits et les boissons acides peuvent altérer les principes actifs labiles en milieu acide. Il s'agit des bêta-lactamines en général et notamment de l'ampicilline, l'oxacilline et la cloxacilline. Les macrolides, dont l'érythromycine, sont aussi inactivés par les boissons acides consommées en quantité importante. Deux facteurs néfastes sont alors associés : le pH acide de ces boissons et le maintien prolongé en milieu stomacal du fait du ralentissement de la vidange gastrique (ARNAUD, 12 - in SAULNIER, 87 - SCHMIDT, 88).

JUS DE FRUITS	INTERVALLE DE pH
Citron	2,2 - 2,6
Orange	2,5 - 3,5
Pamplemousse	2,9 - 3,4
Cerise	3,4 - 3,6
Pomme	3,4 - 3,7
Raisin	3,5 - 4,5
Prune	3,7 - 4,3
Tomate	3,9 - 4,4

TABLEAU XI (in LAVILLE, 54)
INTERVALLE DE pH DE QUELQUES JUS DE FRUITS

e - <u>Les boissons gazeuses et les sodas</u>.

Au niveau de la pharmacocinétique, les boissons gazeuses accélèrent la vidange gastrique par stimulation des mouvements péristaltiques. D'autre part, les cyclamates (édulcorants présents dans certains sodas) peuvent chélater la clindamycine ou la lincomycine, ce qui réduit leur biodisponibilité.

Ces boissons peuvent modifier l'activité des médicaments par divers facteurs :

* <u>*l'acidité*</u> qui peut altérer certains principes actifs (cf. les jus de fruits) Cf. Tableau XII.

* <u>*la teneur en sodium*</u>.

Il faut en tenir compte lors de certaines thérapeutiques nécessitant un apport contrôlé en sodium, exemples :

*Vichy Saint-Yorre : 1620 mg/l
*Vichy Célestins : 1190 mg/l
*Boissons à base de cola : 50 mg/l
*Canada-Dry : 110-150 mg/l
*Schweppes : 220 mg/l.

* <u>*la présence de caféine*</u>.

Les boissons à base de cola contiennent de la caféine, exemples :

*Coca-cola : 73 mg/l
*Pepsi-cola : 60 mg/l.

* <u>*la présence de gaz*</u>.

Le gaz carbonique contenu dans les boissons gazeuses serait mis en cause dans la destruction partielle ou prématurée de certains principes actifs (Valproate de sodium) ou de formes galéniques particulières (Nétux^{R}).

Les boissons gazeuses et les sodas sont donc plutôt à éviter lors de la prise de médicaments.

pH DE QUELQUES BOISSONS GAZEUSES
Canada-dry 2,3
Finley orange 2,1
Schweppes 2,4 - 2,7
Finley tonic water 2,5
Gini 2,4
Ricqlès 5,6
Bitter San Pellegrino 2,9
Limonades 2,5 - 3
Pepsi-cola 2,4
Coca-cola 2,5

Tableau XII
(in SAULNIER, 87)

f - <u>Les boissons alcoolisées</u>.

Les interactions entre l'alcool et les médicaments pourraient faire l'objet, à elles seules, d'une étude approfondie. Nous ne rappellerons ici que quelques points essentiels.

Il faut distinguer deux catégories d'interactions :

- les modifications entraînées par l'alcool sur la pharmacocinétique ou l'activité des médicaments,
- les modifications entraînées par les médicaments sur la pharmacocinétique ou l'activité de l'alcool.

Les deux types d'interactions sont bien souvent associés.

Ces interactions sont très complexes et les situations qui les décrivent sont très diverses. Il faut aussi prendre en compte les conditions de consommation de l'alcool (alcoolisme aigu ou chronique), les conditions de prise du médicament, les susceptibilités individuelles variées et le cas particulier des cirrhotiques.

Il faut signaler enfin, que l'alcool interagit avec diverses classes de médicaments et notamment avec :

- les dépresseurs du système nerveux central,
- les hypoglycémiants,
- les hypotenseurs et vasodilatateurs,
- les anesthésiques généraux,
- les anti-ulcéreux.

(In SAULNIER, 87).

- METHODE -

II - METHODE

Il s'agit d'une mise au point bibliographique se basant sur des livres de référence tels que :

. Pharmacologie clinique, bases de la thérapeutique - 2e édition.

. The extra pharmacopoeia Martindale - 29th edition.

. SAULNIER, TALBERT. Médicaments, heure, tabac et alimentation.

. DOROSZ. Guide pratique des médicaments.

ainsi que sur de nombreux articles publiés (depuis 1980) dans des journaux pharmaceutiques ou de pharmacologie dont :

. The medical letter (Med. Lett.),

. The british journal of clinical pharmacology (Br. J. Clin. Pharmac.),

. The european journal of clinical pharmacology (Eur. J. Clin. Pharmac.),

. Lyon pharmaceutique,

. Le moniteur des pharmacies et des laboratoires (MPL),

et bien d'autres (se référer au chapitre bibliographie).

- R E S U L T A T S -

III - RESULTATS

1 - Etude par classes thérapeutiques de diverses interactions aliments-médicaments.

Nous allons maintenant passer en revue la majorité des médicaments pris par voie orale et leurs éventuelles interactions avec l'alimentation.

Pour cela, nous allons regrouper les médicaments par classes thérapeutiques en suivant la classification réalisée par SAULNIER et TALBERT (87).

Nous essaierons d'en tirer des conseils pratiques à donner aux malades afin qu'ils évitent les désagréments de ces interactions et qu'ils puissent ainsi optimiser leur thérapeutique.

La liste des noms de spécialités cités ne doit pas être considérée comme exhaustive.

La plupart des études portent sur des principes actifs seuls. L'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité de deux ou plusieurs principes actifs contenus dans une même forme galénique est bien souvent ignorée. En conséquence, il n'est donné, sauf exceptions, aucune information sur les associations.

A - Anti-infectieux.

Dans la classe des anti-infectieux, nous aborderons :

- les antibiotiques,
- les antituberculeux,
- les antifongiques,
- les antiparasitaires,
- les antiviraux.

1 - Les antibiotiques.

Les antibiotiques font partie des médicaments les plus étudiés en ce qui concerne les difficultés que peuvent engendrer les aliments pour leur absorption, compte tenu de l'importance, pour la thérapeutique, de maintenir un taux sérique efficace, c'est-à-dire au-dessus de la C.M.I. (Concentration Minimale Inhibitrice) tout au long du traitement.

a - Généralités.

Avant de détailler les antibiotiques, groupe par groupe, il est intéressant de rappeler quelques généralités qu'ils ont en commun quant à l'influence de l'alimentation sur leur biodisponibilité. Il faut noter tout d'abord que la plupart des interactions entre les aliments et les antibiotiques intéressent la pharmacocinétique de ceux-ci (et seulement très rarement leur pharmacologie).

* *Chez l'enfant* :

Le lait constitue l'essentiel de l'alimentation de l'enfant pendant les premiers mois de sa vie. Or le lait interfère avec de nombreux antibiotiques, entraînant une diminution considérable de leur biodisponibilité. De plus, les antibiotiques touchés par cette interaction sont fréquemment prescrits dans les pathologies de l'enfant.

Il s'agit :

. de la pénicilline V,

. de l'amoxicilline-acide clavulanique (Augmentin^{R}),

. de la céfalexine (Kéforal^{R}).

Le calcium du lait complexe également les tétracyclines de première génération mais celles-ci sont contre-indiquées chez l'enfant de moins de huit ans.

L'alimentation diminue la résorption de nombreux antibiotiques dont la pénicilline, l'ampicilline, le céfaclor (Alfatil^{R}), la céfradine (Vélosef^{R}), la céfalexine (Kéforal^{R}), l'érythromycine, le T.A.O., la lincomycine (Lincocine^{R}) et la tétracycline, mais elle augmente la résorption de l'érythromycine éthylsuccinate (Erythrocine^{R}) et de la nitrofurantoïne (Furadoïne^{R}).

Il faut éviter de donner un antibiotique à un enfant avec des jus de fruits car leur acidité contribue à la destruction des pénicillines : ampicilline, oxacilline (Bristopen^{R}), cloxacilline (Orbénine^{R}) et des macrolides (POUZAUD,72).

On peut ainsi constater que si le traitement par antibiotique semble idéal dans la théorie, il devient plus compliqué dans la pratique quand il s'agit de soigner un nourrisson ou un jeune enfant.

* *Chez l'adulte* :

Des règles générales peuvent être rappelées quant à l'emploi des antibiotiques chez l'adulte.

. limiter au maximum l'alcool,

. se méfier d'une consommation importante de jus de fruits ou de lait,

. boire un grand verre d'eau pour accompagner la prise de l'antibiotique. En effet, l'eau apporte plusieurs avantages :

- elle favorise la résorption de l'amoxicilline, de l'érythromycine et de la pénicilline.
- elle accélère l'élimination des sulfamides.
- elle permet d'éviter tout risque de lésion oesophagienne, risque encouru lors de la prise à sec de certains antibiotiques comme : la phénoxyméthyl-pénicilline, le pivmécillinam, la doxycycline, la minocycline, la lincomycine ou la clindamycine (ARNAUD, 12).

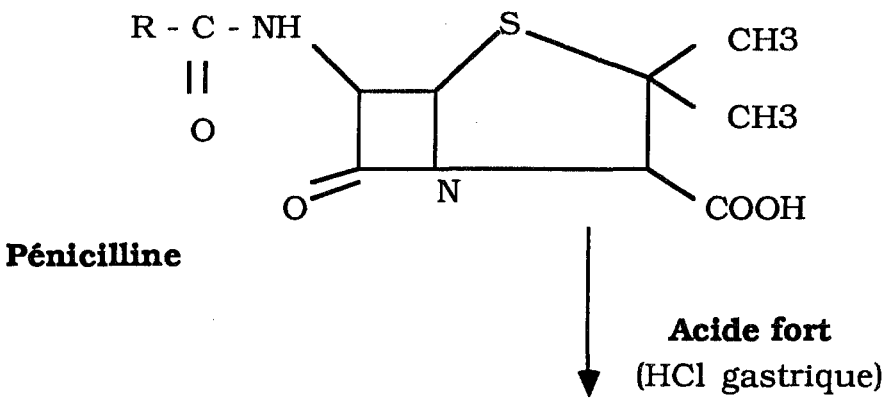
Si ces règles assez simples sont suivies, le traitement antibiotique de l'adulte sera facilité et optimisé.

b - Les pénicillines.

Avant de détailler une à une les interactions touchant les pénicillines et l'alimentation, il est intéressant de res ituer le contexte général et favorable d'administration de ces antibiotiques dans le but d'obtenir la meilleure biodisponibilité possible. Il faut donc rappeler que la plupart des pénicillines sont détruites en milieu gastrique, et ceci d'autant plus qu'elles y séjournent longtemps. Les graisses, qui retardent la vidange gastrique, contribuent ainsi à leur destruction. Les pénicillines sont donc des médicaments à prendre de préférence avant les repas pour éviter une diminution de leur résorption. En effet, leur biodisponibilité s'avère être la meilleure si elles sont administrées en dehors des repas (2 heures avant ou après), sauf pour la bacampicilline et la métampicilline. Mais la prise de ces antibiotiques au cours du repas diminue leurs éventuels effets indésirables digestifs. La prise avant ou pendant le repas restera donc à déterminer en fonction de la pénicilline utilisée et de la susceptibilité du sujet vis-à-vis de ces éventuels désagréments digestifs.

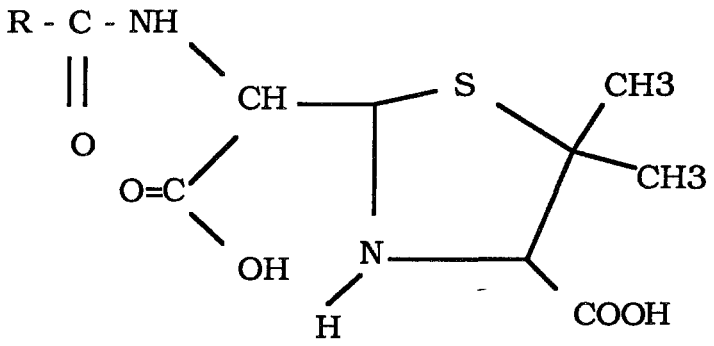
Si les pénicillines sont prises avant le repas, il faudra conseiller une alimentation acidifiante (en principe) puisque les bêta-lactamines sont des antibiotiques à caractère acide (DESBORDES, 30). Il faudra éviter une alimentation alcalinisante (en principe), ainsi qu'un régime trop riche en fructose et en général trop riche en glucides (DESBORDES, 34).

L'alcool reste bien souvent sans effet significatif sur la résorption des bêta-lactamines. Le lait et/ou les jus de fruits peuvent diminuer de façon importante la biodisponibilité de certaines pénicillines.



Pénicilline

Acide fort
(HCl gastrique)



Acide pénicilloïque

Figure 4

SCHEMA DE LA DESTRUCTION PAR HYDROLYSE DES PENICILLINES EN MILIEU GASTRIQUE.

Amoxicilline (Agram^{R}, Amodex^{R}, Amoxine^{R}, Bristamox^{R}, Clamoxyl^{R}, Gramidil^{R}, Hiconcil^{R}, Zamocilline^{R}).

Le repas influence la résorption de l'amoxicilline. Il entraîne une diminution de sa vitesse de résorption et parfois une réduction de son intensité de résorption, en particulier chez l'enfant (in SAULNIER, 87).

Un grand verre d'eau facilite sa résorption. En effet on a pu constater l'influence du volume hydrique ingéré sur le taux sérique d'amoxicilline (Cf. Figure 2). La concentration sérique

maximale d'amoxicilline atteint 10 µg/ml lorsqu'elle est prise avec 250 ml d'eau, alors qu'elle n'atteint que environ 7 µg/ml quand elle est prise avec 25 ml d'eau. Ceci s'explique par une meilleure dissolution de l'amoxicilline dans un plus grand volume d'eau.

Le lait peut entraîner un retard du pic sérique de l'amoxicilline de 3-4 heures par rapport à une administration à jeun, ainsi qu'une diminution des concentrations sériques d'environ 40 % pendant la première heure (Anonyme, 6).

Pour obtenir une résorption optimale, il faut donc conseiller de prendre l'amoxicilline à distance des repas, avec un grand verre d'eau.

Amoxicilline + acide clavulanique (Augmentin^{R}).

Le repas n'entraîne aucune modification pharmacocinétique. Par contre le lait engendre une diminution de la vitesse de résorption et une faible réduction de la biodisponibilité de cette association.

Il faut noter qu'une intolérance digestive est souvent rencontrée avec cette association et pour atténuer ce phénomène, il est préférable de prendre cet antibiotique au cours des repas. On essaiera de limiter la prise conjointe d'aliments lactés.

Ampicilline (Negmapen^{R}, Pénicline^{R}, Rosampline^{R}, Totapen^{R}, Ukapen^{R}).

L'alimentation entraîne une diminution de la vitesse et de l'intensité de la résorption de l'ampicilline (Cf. Figure 5). Dans une étude réalisée chez 6 sujets en bonne santé à qui on a admnistré de l'ampicilline trihydrate en capsules, à jeun et avec des repas de compositions différentes, on a pu constater une réduction globale de 50 % de la résorption de l'ampicilline prise avec les divers repas par rapport à l'ampicilline prise à jeun.

Le volume hydrique ingéré influence le délai d'apparition du pic de concentration sérique. Il faut proscrire les jus de fruits qui risquent d'altérer et de diminuer la résorption de

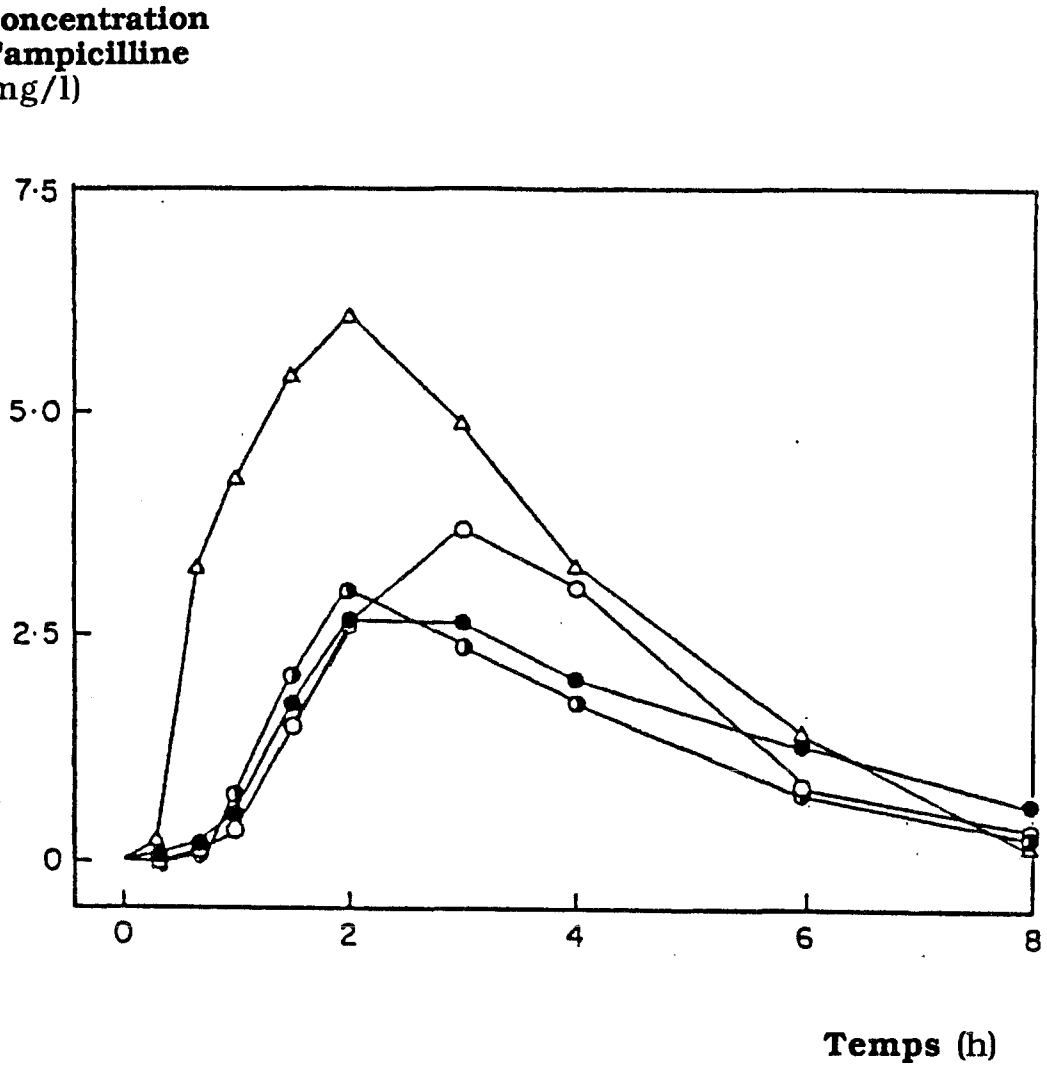


Figure 5 - Concentrations plasmatiques moyennes d'AMPICILLINE chez 6 sujets recevant une dose unique de 500 mg d'ampicilline trihydrate en capsules après un repas riche en glucides (o), riche en graisses (●), ou riche en protéines (◑), et à jeun (Δ).

(WELLING, 100).

l'ampicilline (pour des volumes supérieurs à 250 ml). Le lait aurait les mêmes effets avec l'ampicilline qu'avec l'amoxicilline (retard du pic sérique de 3-4 heures et diminution des concentrations sériques d'environ 40 % pour la première heure).

Pour obtenir une meilleure biodisponibilité, on conseillera donc de prendre l'ampicilline à distance des repas.

Esters d'ampicilline :

Bacampicilline (Bacampicine^R, Penglobe^R).

Métampicilline (Magnipen^R, Suvipen^R).

Pivampicilline (Pondocil^R, Pro-ampi^R).

Hétacilline (Versapen^R).

Pour la bacampicilline, SAULNIER (87) relate que selon les études, on a pu observer une absence de modification ou une diminution de biodisponibilité due aux repas.

SOMMERS (91) a étudié l'influence de l'alimentation et de la réduction de l'acidité gastrique sur la biodisponibilité de l'ampicilline (Cf. Figure 6). Cette étude réalisée sur 6 volontaires sains montre que l'alimentation et la réduction de l'acidité gastrique diminuent les concentrations sériques d'ampicilline. Les taux d'ampicilline sont retardés et diminués par l'alimentation indépendamment des composants alimentaires. Plusieurs hypothèses sont émises pour tenter d'expliquer le rôle de la nourriture sur la diminution de la biodisponibilité de cet antibiotique. L'ester serait partiellement hydrolysé en priorité par rapport à l'absorption quand l'acidité gastrique est tamponnée par l'alimentation. Il pourrait y avoir une adsorption sur les composants alimentaires ou une complexation avec les protéines.

Pour la métampicilline, aucune modification n'est relatée à propos de l'influence éventuelle du repas sur sa pharmacocinétique.

Le lait pourrait jouer le même rôle avec la pivampicilline qu'avec l'amoxicilline (retard du pic sérique de 3-4 heures et diminution des concentrations sériques d'environ 40 % pendant la première heure). Des effets indésirables digestifs sont possibles avec la pivampicilline.

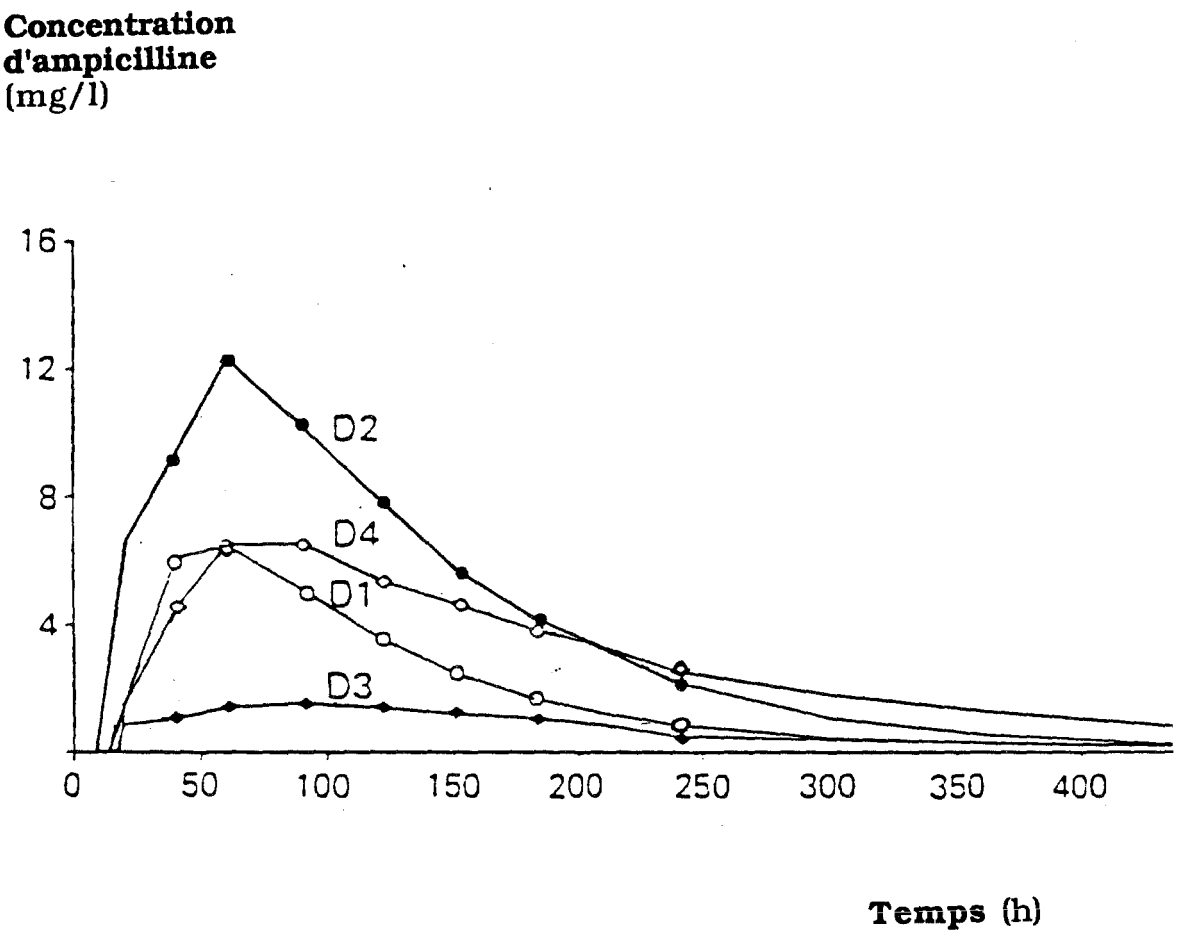


Figure 6 - Concentrations plasmatiques moyennes après administration de BACAMPICILLINE (1,6 g).

- D1 - ranitidine, $NaHCO_3$, bacampicilline.
- D2 - bacampicilline,
- D3 - ranitidine, petit déjeuner, $NaHCO_3$, bacampicilline.
- D4 - petit déjeuner, bacampicilline.

(SOMMERS, 91)

Quant à l'hétacilline, SAULNIER (87) note que le repas peut entraîner une augmentation modérée de l'intensité de sa résorption. WELLING (100) rapporte que les valeurs moyennes des aires sous la courbe des taux plasmatiques sont augmentées de 17 % et que les taux urinaires d'ampicilline sont augmentés de 6 % quand l'hétacilline est administrée après un petit déjeuner standard. Mais les différences notées entre la prise à jeun et non à jeun de l'hétacilline ne sont pas statistiquement significatives.

Pour ces quatre antibiotiques, le moment de prise est donc indifférent. Ils pourront être pris au cours des repas, ce qui améliorera leur tolérance digestive.

Pénicillines du groupe M.

Oxacilline (Bristopen^{R}).

Cloxacilline (Cloxypen^{R}, Orbénine^{R}).

Dicloxacilline (Diclocil^{R}).

Les repas entraînent une diminution significative de la vitesse et de l'intensité de leur résorption.

Pour ces trois antibiotiques, il faut proscrire les jus de fruits et les boissons acides qui risquent de les altérer.

Il est donc nécessaire, pour obtenir une résorption optimale, de prendre l'oxacilline et ses dérivés à distance des repas.

Pénicilline V (Oracilline^{R}, Ospen^{R}).

De nombreuses études sont retrouvées dans la littérature à propos de la pénicilline V. La plupart de ces études confirment la présence d'une interaction entre la pénicilline V et l'alimentation, à savoir une diminution significative de vitesse et d'intensité de résorption du fait du repas. Seule, une étude ne rapporte pas de modification sur la biodisponibilité de cet antibiotique. Il s'agit du travail de PECK et GRIFFITH relaté par WELLING (100). La non-influence de l'alimentation dans ce cas serait peut-être due à une meilleure stabilité de la forme galénique utilisée et aussi à une relativement lente dissolution dans l'estomac.

WELLING (100) rapporte également l'étude de CRONK (Cf. Figure 7) dans laquelle de la phénéthicilline (non commercialisée en France) et de la pénicilline V ont été administrées avant, pendant et après un repas standard. Pour les deux antibiotiques, l'alimentation a entraîné une diminution des taux sériques et donc de l'activité. Les taux sériques d'antibiotiques étaient toujours abaissés quand les doses ont été administrées 3 heures après avoir mangé.

L'influence de l'alimentation a également été démontrée par BERLIN et BRANTE (WELLING, 100) pour la pénicilline V potassique, la pénicilline V calcique et la pénicilline V acide. Les pics sériques furent réduits de 4,0 à 0,9 mg/l, de 3,0 à 0,6 mg/l et de 2,0 à 0,8 mg/l respectivement pour les sels potassiques, calciques et l'acide, quand ils furent pris avec le repas.

SAULNIER relate aussi la diminution de vitesse et d'intensité de résorption de la pénicilline V occasionnée par l'alimentation (87).

Le lait est également un élément néfaste à prendre en compte pour la prise de la pénicilline V sous forme de suspension. Or ces formes suspensions sont destinées aux nourrissons. WELLING (100) rapporte une étude de Mc CRACKEN comparant l'absorption de suspensions d'antibiotiques chez des enfants. Il retrouve une diminution d'environ 40 % dans l'aire sous la courbe des taux sériques pour les suspensions accompagnées par le lait ou l'aliment lacté diététique du nourrisson comparées aux suspensions prises à jeun.

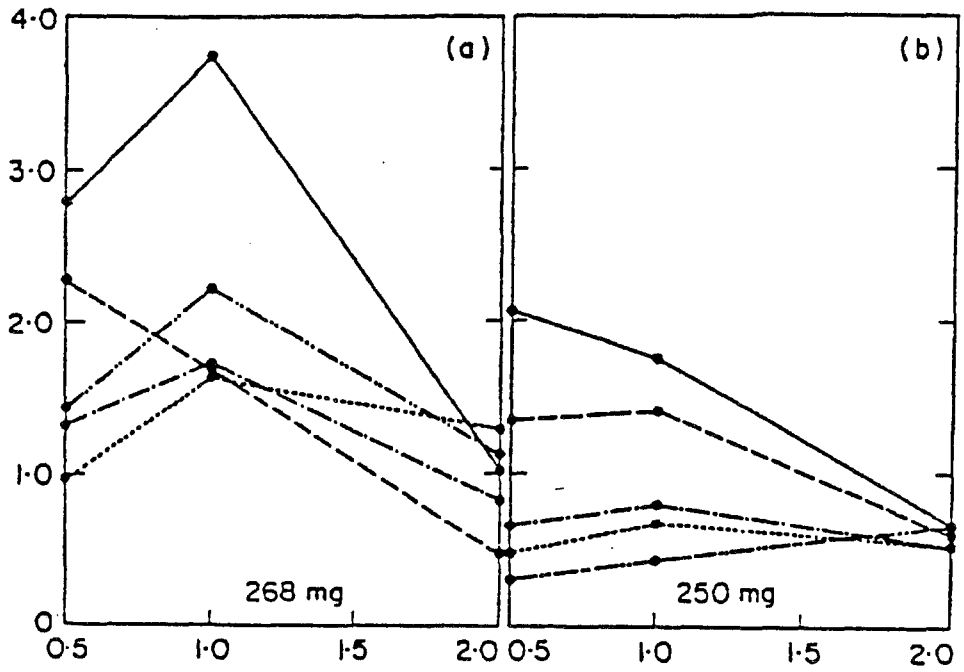
SAULNIER (87) indique de plus une diminution de biodisponibilité de la pénicilline V avec les produits huileux et l'alcool.

Pour obtenir une résorption optimale, il est donc nécessaire de prendre la pénicilline V à distance des repas, avec un grand verre d'eau.

Pivmécillinam (Selexid^{R}).

Les repas n'influencent pas ou guère la pharmacocinétique ni par conséquent l'activité de cet antibiotique. le moment de prise du pivmécillinam est donc indifférent.

Concentration de pénicilline (mg/l)



temps (h)

Figure 7 - Effet de l'alimentation sur l'absorption de la PHENETHICILLINE et de la PENICILLINE V.
(a) (b)

——————— 60 mn avant l'alimentation
— — — — avec l'alimentation
..... 60 mn après l'alimentation
—·—·—· 120 mn après l'alimentation
—··—··— 180 mn après l'alimentation

(NB : la phénéticilline n'est pas commercialisée en France)

(WELLING, 100)

c - <u>Les céphalosporines</u>.

Avec les céphalosporines, il faut conseiller, de manière générale, d'avoir une alimentation acidifiante et de prendre des boissons acides commes les jus de fruits. Il faut éviter les aliments alcalinisants. La nourriture retarde l'absorption de la plupart des céphalosporines, à part le céfuroxime et le cefpodoxime dont elle augmente la biodisponibilité.

*** Céphalosporines de première génération :**

<u>Céfaclor</u> (Alfatil^{R}).

Trois auteurs différents confirment l'influence du repas sur l'absorption du céfaclor (Anonyme, 6 - POUZAUD,72 - in SAULNIER, 87). La prise concomittente du céfaclor et d'un repas aboutit à une diminution de vitesse et d'intensité de résorption de l'antibiotique. Il sera donc préférable de prendre le céfaclor à distance des repas pour éviter d'avoir une réduction de sa biodisponibilité.

WELLING (100) relate une étude réalisée avec du céfaclor en capsules pour des volontaires adultes et en suspension pour des enfants. L'alimentation a entraîné une diminution des taux plasmatiques chez les adultes mais les taux d'excrétion urinaire à 6 heures étaient identiques chez les sujets à jeun ou non. Ceci tend à faire penser que l'alimentation retarde mais ne réduit pas l'absorption du céfaclor en capsules. Chez les enfants, l'alimentation a entraîné une diminution des taux sériques de 10,8 à 6,7 mg/l, 30 minutes après la prise d'une dose de 10 mg/kg et de 13,1 à 10,9 mg/l après une prise d'une dose de 15 mg/kg. Les autres dosages furent similaires, chez des enfants à jeun ou non.

Pour avoir une meilleure biodisponibilité, on peut donc conseiller de prendre le céfaclor à jeun ou avant les repas.

<u>Céfadroxil</u> (Oracéfal^{R}).

Aucune modification n'a été remarquée quant à l'influence éventuelle du repas ou des boissons sur la biodisponibilité du céfadroxil. (in SAULNIER, 87 - Anonyme, 6). Le moment de la prise de cet antibiotique est donc indifférent.

Céfalexine (Céporexine^{R}, Kéforal^{R}).

Le repas entraîne une diminution de la vitesse de résorption de la céfalexine et une possible diminution de son intensité de résorption également (in SAULNIER, 87). Le lait et les aliments lactés réduisent la biodisponibilité de la céfalexine (POUZAUD, 72 - in SAULNIER, 87). La concentration plasmatique maximale peut chuter d'environ 60 % lors d'une prise concomittente avec du lait (Anonyme, 6). SAULNIER indique la possibilité de survenue d'effet antabuse avec l'alcool. La céfalexine est donc un antibiotique à prendre à distance des repas.

Deux études ont montré que l'absorption de la céfalexine peut être significativement réduite quand elle est prise après un repas (WELLING, 100). Sa concentration maximale passe de 18 mg/l chez les sujets à jeun à 12 mg/l après une dose unique de 500 mg chez des sujets nourris. Les taux d'excrétion urinaire ont baissé de 78-100 % à 50-70 % de la dose.

WELLING relate également que l'absorption de la céfalexine est diminuée par une prise simultanée de lait chez les enfants.

TETZLAFF et ses collaborateurs (WELLING, 100) ont examiné l'influence de l'alimentation sur les caractéristiques de l'absorption de la céfalexine en capsules et en suspension chez des enfants souffrant d'arthrite septique et d'ostéomyélite. Les profils plasmatiques de l'antibiotique ont indiqué un très faible effet de l'alimentation sur l'absorption des deux formes galéniques. L'absorption a été plus rapide à partir des suspensions qu'à partir des capsules et l'alimentation a retardé l'absorption des deux formes de médicaments de manière peu importante et non significative cliniquement.

De manière générale, il est préférable de prendre la céfalexine à jeun ou avant le repas.

Céfradine (Velosef^{R}).

Les repas entraînent une diminution de la vitesse de résorption de la céfradine sans modification de sa biodisponibilité (in SAULNIER, 87 - Anonyme, 6).

WELLING (100) relate l'étude de MISCHLER et ses collaborateurs. Ils ont montré que l'absorption de la céfradine est très retardée quand elle est administrée immédiatement après un repas (Cf. Figure 8). LAVILLE remarque à propos de cette même étude que les aliments n'ont pas d'effet significatif sur l'excrétion urinaire de l'antibiotique ou l'aire totale sous la courbe des taux sériques en fonction du temps. Cependant, la concentration maximale de la céfradine est retardée et réduite d'environ 50 % chez les sujets non à jeun.

Pour obtenir une résorption plus rapide, il sera donc préférable de prendre la céfradine à jeun.

Céfatrizine (Céfaperos^{R}).

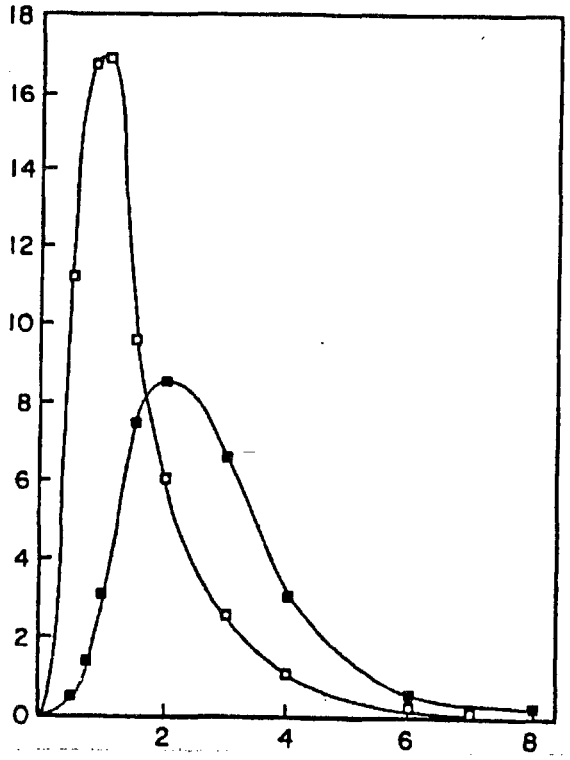
Les repas n'influencent pas la pharmacocinétique de cet antibiotique (Anonyme, 6).

*** Céphalosporines de deuxième génération :**

Céfuroxime axétil (Cépazine^{R}, Zinnat^{R}).

SOMMERS et ses collaborateurs (91) ont étudié l'influence de l'alimentation et de la réduction de l'acidité gastrique sur la biodisponibilité du céfuroxime axétil. Le protocole est le même que dans leur étude sur la bacampicilline. L'administration post-prandiale augmente considérablement la biodisponibilité du céfuroxime axétil (Cf. Figure 9). Cette augmentation significative peut être expliquée par un retard de vidange gastrique et de transit intestinal, d'où une meilleure dissolution et un maintien plus long au site d'absorption optimal. Par contre la réduction de l'acidité gastrique par la ranitidine et le bicarbonate de sodium a diminué la biodisponibilité du céfuroxime axétil. Il est donc probable que cet antibiotique nécessite, pour son absorption, un pH gastrique suffisamment bas pour que le principe actif puisse se dissoudre dans les sucs gastriques.

Concentration de céfradine (mg/l)

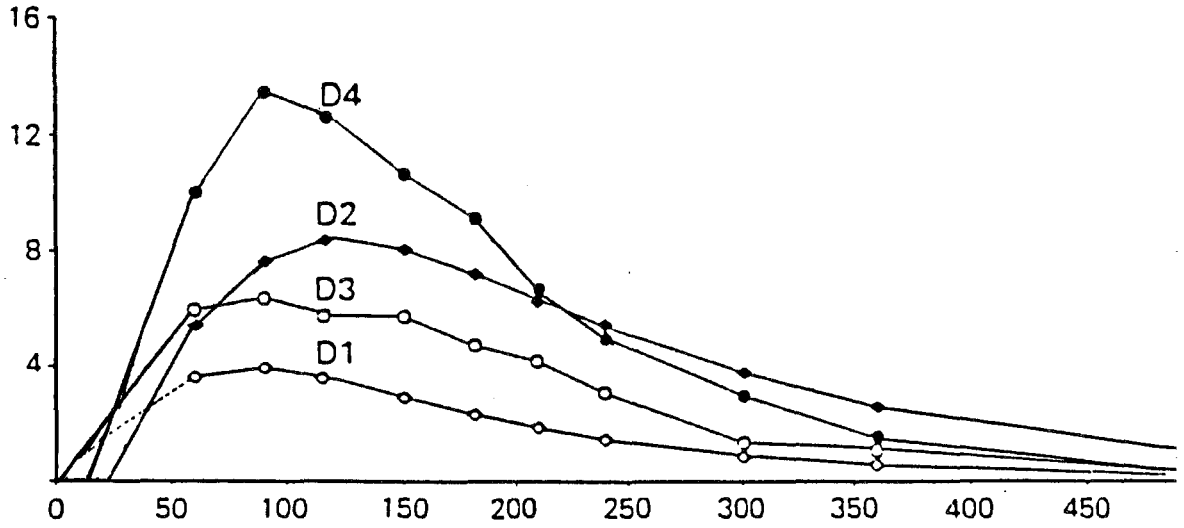


Temps (h)

Figure 8 : Taux sériques moyens de CEFRADINE après une prise orale unique de 500 mg de céfradine en capsules chez des sujets à jeun (□) et non à jeun (■).

(WELLING, 100)

Concentration de cefuroxime (mg/l)



temps (h)

Figure 9 : Concentrations sériques moyennes après administration de CEFUROXIME AXETIL (CAE : 1,0 g).

- D1 : ranitidine, $NaHCO_3$, CAE
- D2 : ranitidine, petit déjeuner, $NaHCO_3$, CAE
- D3 : CAE
- D4 : petit déjeuner, CAE

(SOMMERS, 91)

Le céfuroxime axétil est donc une céphalosporine qu'il faut conseiller de prendre à la fin du repas.

*** Céphalosporines de troisième génération :**

Céfixime (Oroken^{R}).

Le repas diminue la vitesse d'absorption du céfixime (Anonyme, 6). Il vaut mieux prendre cet antibiotique à jeun ou avant le repas.

Céfpodoxime proxétil (Orelox^{R}, Cefodox^{R}).

De même que pour le céfuroxime axétil, le repas augmente la biodisponibilité du cefpodoxime proxétil. Il faut donc conseiller de prendre cet antibiotique à la fin des repas.

d - Les tétracyclines.

*** Tétracyclines de première génération :**

Méthylène cycline ou métacycline (Lysocline^{R}, Physiomycine^{R}).

Oxytétracycline (Terramycine^{R}).

Tétracycline (Abiosan^{R}, Hexacycline^{R}, Tétracycline diamant^{R}, Tétramig^{R}).

Lymécycline (Tétralysal^{R}).

*** Tétracyclines de deuxième génération :**

Doxycycline (Doxy 100^{R}, Doxycline^{R}, Doxygram^{R}, Granudoxy ^{R}, Monocline^{R}, Spanor^{R}, Tolexine^{R}, Vibramycine^{R}).

Minocycline (Mestacine^{R}, Mynocine^{R}).

De manière générale, les tétracyclines sont des antibiotiques à caractère acide. Il faudra conseiller de les prendre avec un régime acidifiant (boissons acides et jus de fruits) ainsi qu'avec des boissons légèrement alcoolisées qui potentialisent leur action. Il faudra éviter d'avoir un régime alcalinisant, de manger des plantes riches en principes anticoagulants ainsi que des aliments riches en cations métalliques (lait, laitages, calcium, certains fruits et légumes, magnésium) (DESBORDES, 31, 35).

En effet, le lait complexe les tétracyclines. Mais l'alimentation diminue l'absorption digestive des tétracyclines de première génération qu'il vaudra mieux prendre en dehors des repas. Par contre, les repas entraînent une absorption rapide et totale, non modifiée par la prise alimentaire pour la doxycycline et la minocycline. Ainsi, il faudra conseiller de prendre les tétracyclines de deuxième génération pendant le repas puisqu'elles conservent leur biodisponibilité et que le repas diminue les risques d'irritation oesophagienne due aux tétracyclines.

Les tétracyclines chélatent divers ions métalliques tels que Ca^{2+}, Fe^{2+}, Fe^{3+}, Mg^{2+}, Zn^{2+}, ce qui aboutit à une perte de 50 à 80 % de leur absorption (CHRISTAKIS, 25) (Cf. Figure 3). L'absorption des tétracyclines est tellement diminuée par la prise simultanée de nourriture contenant des cations métalliques divalents que les taux thérapeutiques peuvent ne pas être atteints. Les complexes ainsi formés sont souvent insolubles. Les aliments riches en calcium et magnésium sont le lait, les fromages, fromages blancs et yaourts, les crèmes glacées, les plats et sauces préparés à base de lait ou de fromage. L'absorption des tétracyclines est diminuée quand ces aliments sont pris dans l'heure ou dans les deux heures suivant ou précédant l'ingestion de tétracycline. L'amplitude de l'effet de l'alimentation dépend : de la tétracycline en question,
de la formulation du médicament,
de la quantité de médicament consommée,
de l'intervalle de temps séparant les deux prises.

L'ingestion de lait entier immédiatement après une dose de médicament entraîne une diminution de la concentration maximale de 75 % pour la déméclocycline ou la métacycline, de 50 à 60 % pour la tétracycline ou l'oxytétracycline, mais pour la doxycycline, son absorption n'est pas affectée sérieusement (ROE, 80).

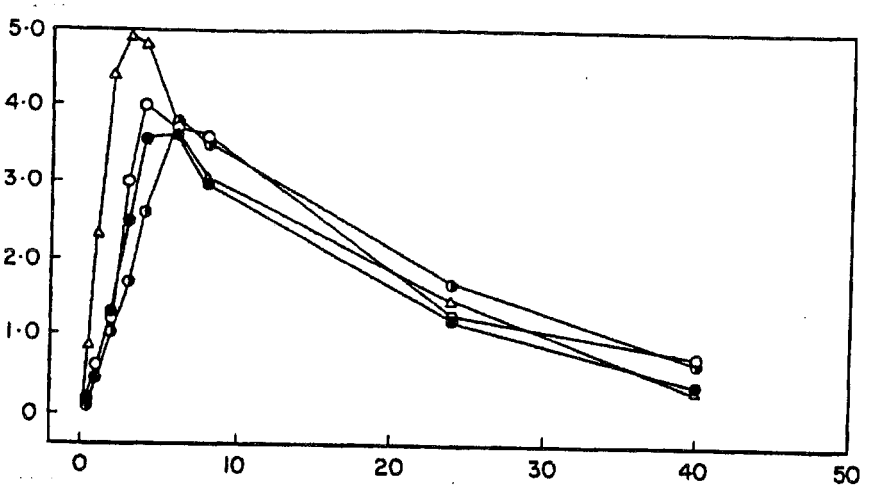
D'après WELLING (100), la réduction de biodisponibilité des tétracyclines par chélation avec des ions métalliques ou par liaison à des macromolécules, est bien documentée. Alors que l'absorption de toutes les tétracyclines prises

par voie orale est diminuée par les ions métalliques de manière équivalente, seule la doxycycline est moins affectée que les autres tétracyclines par le lait et les laitages. L'absorption de la doxycycline est également moins influencée par le repas et les aliments solides en général, que la tétracycline ou la déméthylchlortétracycline. L'effet de l'alimentation sur la doxycycline et la tétracycline est illustré par la Figure 10. Dans ces études, les deux antibiotiques furent administrés en capsules à des sujets à jeun ou non. Les taux sériques de tétracycline furent réduits de manière significative par tous les repas testés et pratiquement à tous les temps de prélèvement. Les taux de doxycycline furent réduits de manière moins importante et l'écart entre les taux à jeun et non à jeun était généralement non significatif. On n'a pas observé de différence en fonction des repas testés de composition variée, sur les taux de médicament circulant.

Ainsi, les tétracyclines de deuxième génération se complexent avec les dérivés calciques et le magnésium des produits lactés. Mais leur perte d'activité n'atteint qu'environ 20 % (ARNAUD, 12).

LAVILLE apporte quelques précisions sur cette complexation des tétracyclines avec les ions divalents (54). La doxycycline serait moins affectée car l'affinité serait plus basse pour la liaison doxycycline-Ca^{2+} que pour les autres tétracyclines. Il confirme l'existence de cette complexation en relatant une étude faite avec de l'EDTA, molécule à très fort pouvoir de complexation (Cf. Figure 11). En utilisant de l'EDTA et du lait, on obtient une biodisponibilité constante de la tétracycline (puisque l'EDTA a chélaté tous les ions divalents venant du lait) et on évite les irritations oesophagiennes réelles lors d'une prise à jeun de tétracycline. Il faut également savoir que le lait caillé interfère moins que le lait. Le magnésium peut jouer le même rôle que le calcium surtout lorsqu'il est consommé en quantité importante. On le retrouve dans les céréales complètes, les légumes secs, les fruits secs et le chocolat. Le fer peut également complexer les tétracyclines lors d'une association de sels ferreux en thérapeutique et de tétracycline. Les taux plasmatiques de tétracycline diminuent alors de 10 à 50 %. Il faut donc éviter d'absorber des doses de fer, même minimes, lors d'un traitement par tétracycline.

Concentration de doxycycline (mg/l)



Concentration de tétracycline (mg/l)

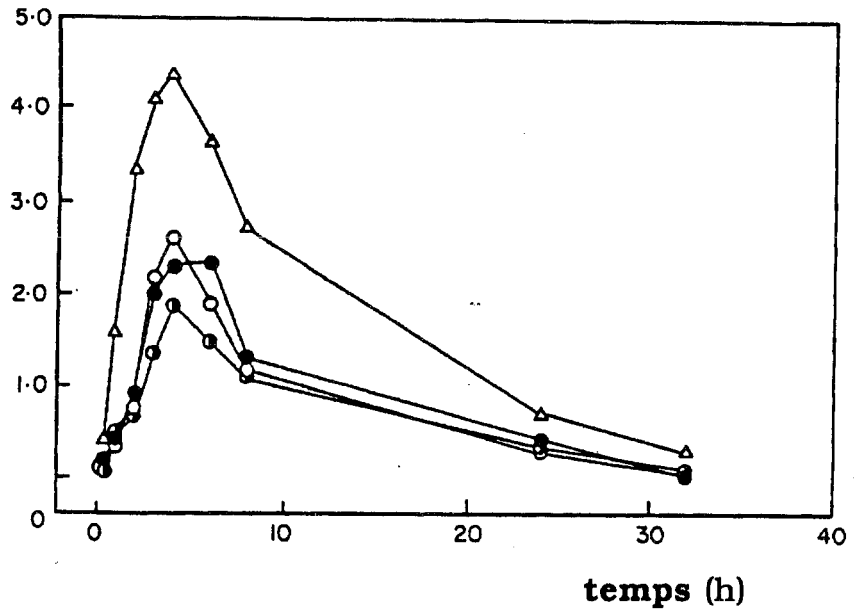


Figure 10 : Concentrations sériques moyennes de DOXYCYCLINE et de TETRACYCLINE chez 6 sujets recevant une dose orale unique de 200 mg de doxycycline hyclate ou de 500 mg de tétracycline chlorhydrate en capsules après un repas riche en glucides (O), riche en graisses (●), ou riche en protéines (◑), et à jeun (Δ).

(WELLING, 100)

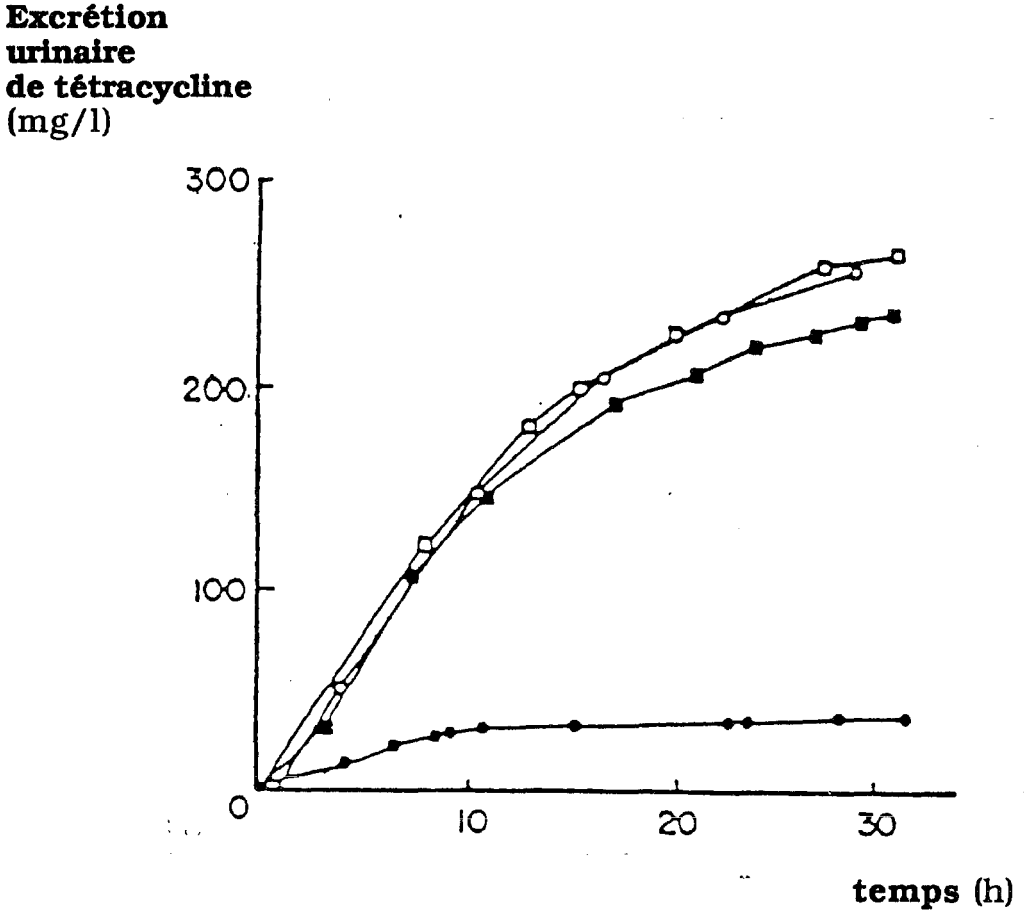


Figure 11 : TETRACYCLINE excrétée dans l'urine d'un individu ayant reçu une capsule de 500 mg de tétracycline

(O) seule
(□) avec 500 mg d'EDTA
(●) avec 200 ml de lait
(■) avec 200 ml de lait et 2,3 g d'EDTA.

(in LAVILLE, 54)

En conclusion, les tétracyclines peuvent être séparées en deux catégories. Les tétracyclines de première génération interagissent de manière significative avec le lait et les laitages. Pour une résorption optimale, il est nécessaire d'observer un intervalle de 3 heures entre la prise de ces médicaments et une alimentation lactée. La prise doit être accompagnée d'un grand verre d'eau, en position assise ou debout pour éviter toute irritation oesophagienne. Quant aux tétracyclines de deuxième génération, leur interaction avec le calcium n'a pas d'importance significative en clinique. Pour atténuer les phénomènes d'intolérance digestive, il sera préférable de prendre la doxycycline et la minocycline au cours des repas et avec un grand verre d'eau.

e - <u>Les macrolides vrais.</u>

Les macrolides sont des antibiotiques à caractère basique. Il est donc logique de conseiller avec ces antibiotiques la prise d'une alimentation alcalinisante et d'éviter les aliments acidifiants en principe (DESBORDES, 30). Mais les données de la littérature concernant cette famille d'antibiotiques sont très divergentes (in SAULNIER, 87).

<u>Erythromycine</u>.

La situation est assez confuse quant aux effets de l'alimentation sur la biodisponibilité de l'érythromycine et de ses différents sels. La littérature nous rapporte en effet toute une variété d'interactions à ce sujet, n'allant pas toujours dans le même sens (WELLING, 100).

<u>Erythromycine base</u> (Erythromycine^{R}).

La plupart des études réalisées sur l'érythromycine base en comprimés ou en gélules ont rapporté un retard et/ou une réduction de biodisponibilité due à l'alimentation (WELLING, 100 - in SAULNIER, 87).

Les jus de fruits et les boissons acides risquent d'inactiver l'érythromycine base et sont donc à proscrire (Anonyme, 7 - in SAULNIER, 87). Par contre, il est reconnu qu'un

grand verre d'eau facilite l'absorption de l'érythromycine base (Anonyme, 7 - POUZAUD, 72 - in SAULNIER, 87).

COLOMBEL et ses collaborateurs ont réalisé une étude sur l'influence des yaourts au Bifidobacterium longum sur les effets indésirables gastro-intestinaux dûs à l'érythromycine (26). Le Bifidobacterium longum fait partie de la flore normale intestinale. On trouve dans le commerce des yaourts contenant une bactérie viable de cette espèce qui pourrait ré-équilibrer la flore intestinale lors de la prise d'antibiotiques. Cette étude a été réalisée en double aveugle contre placebo chez des adultes volontaires prenant de l'érythromycine (1 g 2 fois par jour). L'étude se divisait en deux périodes de trois jours où les volontaires absorbaient 3 yaourts au Bifidobacterium longum ou 3 yaourts placebo par jour. Les résultats ont montré que le poids des selles, leur fréquence et les plaintes abdominales ont augmenté quand l'érythromycine était prise avec un yaourt placebo par comparaison à l'érythromycine prise avec des yaourts contenant du Bifidobacterium longum. La prise simultanée de yaourts au Bifidobacterium longum avec l'érythromycine réduit la fréquence des troubles gastro-intestinaux retrouvés chez les volontaires prenant de l'érythromycine plus du placebo. Les yaourts au Bifidobacterium longum pourraient donc réduire les altérations induites par les antibiotiques sur la flore intestinale.

De manière générale, pour obtenir une résorption optimale, on conseillera de prendre l'érythromycine base à distance des repas si la tolérance digestive le permet. On signalera aux patients que la prise quotidienne de yaourts au Bifidobacterium longum permet de réduire les troubles digestifs dus à l'érythromycine.

Erythromycine éthylsuccinate (Abboticine^{R}, Ery 250^{R}, Erycocci^{R}, Erythrocine^{R}, Erythrogram^{R}).

La majorité des études relate que la résorption de cet antibiotique est augmentée quand il est pris avec le repas car il est très lipophile (Anonyme, 7). Cependant certains auteurs ont rapporté un effet négligeable ou même un retard ou une réduction d'absorption de l'érythromycine éthylsuccinate prise après

les repas (WELLING,100 - in SAULNIER, 87). Le moment de prise de cet antibiotique est donc indifférent.

Erythromycine propionate (Ery 500R, Propiocine 500R).

SAULNIER indique que le repas n'influence pas la biodisponibilité de l'érythromycine propionate (87). Le laboratoire conseille la prise de cet antibiotique à distance des repas.

Josamycine (JosacineR).

On conseillera de prendre la josamycine avant ou même à distance des repas pour éviter une diminution de sa résorption (Anonyme, 7, in SAULNIER, 87).

Midécamycine (MidécacineR).

SAULNIER (87) nous informe que le laboratoire préconise la prise de cet antibiotique au cours des repas.

Roxythromycine (ClaramidR, RulidR).

Le repas entraîne une diminution de vitesse et d'intensité de résorption avec diminution de biodisponibilité pour la roxythromycine (in SAULNIER, 87). Il sera donc préférable d'ingérer cet antibiotique un quart d'heure avant le repas.

Spiramycine (RovamycineR).

DESBORDES (35) préconise de conseiller une alimentation alcalinisante lors de la prise de spiramycine bien que l'on n'ait pas retrouvé de modification de biodisponibilité de cet antibiotique en fonction de la prise alimentaire (Anonyme, 7 - WELLING, 100). Par conséquent, le moment de prise de la spiramycine est indifférent.

Troléandomycine (T.A.O.)

La troléandomycine subit une diminution d'absorption lors de la prise au cours du repas (Anonyme, 7 - in SAULNIER, 87). DESBORDES conseille de suivre un régime acidifiant à l'inverse de tous les autres macrolides (33). SAULNIER pense

qu'il est préférable de prendre cet antibiotique au cours des repas pour atténuer ses effets indésirables digestifs.

f - Les macrolides apparentés.

*** Lincosamides.**

Clindamycine (Dalacine^{R}).

D'après SAULNIER (87) le repas n'entraîne pas de modification ou alors une faible diminution de la vitesse de résorption de la clindamycine. Comme cet antibiotique est susceptible d'entraîner des irritations oesophagiennes, il faut conseiller de l'ingérer avec un grand verre d'eau.

Lincomycine (Lincocine^{R}).

La lincomycine est incompatible avec les repas (DESBORDES, 33). En effet, ceux-ci entraînent une diminution de vitesse et d'intensité de résorption d'environ 50 % de cet antibiotique (in SAULNIER, 87). Par conséquent, la lincomycine devra être ingérée avec un grand verre d'eau pour éviter toute irritation oesophagienne, en respectant un intervalle d'au moins deux heures par rapport aux repas.

*** Synergistines.**

Virginiamycine (Staphylomycine^{R}).

La biodisponibilité de la virginiamycine n'est pas modifiée par les repas. Le moment de prise de cet antibiotique est donc indifférent.

Pristinamycine (Pyostacine 500^{R}).

Il serait préférable de prendre la pristinamycine au cours du repas, bien que l'on ne dispose pas de précision à ce sujet (Anonyme, 7).

g - Les phénicolés.

Chloramphénicol (Tifomycine^{R}).

SAULNIER (87) nous indique que le repas entraîne une diminution d'intensité de résorption faible ou nulle du chloramphénicol. En effet, le chloramphénicol est insensible aux

variations de pH. On pourra conseiller un régime riche en vitamine B12 qui diminue les risques d'apparition de névrite optique. Il faut éviter l'alcool avec le chloramphénicol du fait d'une possibilité d'effet antabuse. On évitera également un régime stéatogène qui augmente son élimination urinaire.

En conclusion, le moment de prise du chloramphénicol est indifférent.

Thiamphénicol (Thiophénicol^{R}).

DESBORDES nous conseille d'éviter les aliments alcalinisants avec le thiamphénicol (35).

h - Les quinolones.

*** Quinolones urinaires :**

Acide nalidixique (Négram^{R}).

SAULNIER (87) indique que le repas peut entraîner une diminution possible de la vitesse d'élimination de l'acide nalidixique.

DESBORDES préconise d'avoir une alimentation alcalinisante et d'éviter les boissons alcoolisées ainsi que les aliments acidifiants qui risqueraient d'augmenter la toxicité et de diminuer l'activité de l'acide nalidixique (30, 34).

De manière générale, la prise au cours du repas de l'acide nalidixique peut améliorer la tolérance digestive.

Acide oxolinique (Urotrate^{R}).

Acide pipémidique (Pipram^{R}).

Pour ces deux quinolones non fluorées, de même que pour l'acide nalidixique, le repas pourrait diminuer leur vitesse d'élimination. On conseillera de les prendre pendant le repas pour éviter des troubles digestifs éventuels.

*** Quinolones systémiques :**

Ciprofloxacine (Ciflox^{R}).

Le repas entraîne une diminution de la vitesse de résorption de la ciprofloxacine sans modification de

sa biodisponibilité (in SAULNIER, 87). On conseillera de prendre cette quinolone au milieu des repas (Anonyme, 7).

Ofloxacine (Oflocet^{R}).

Le repas entraîne une diminution de la vitesse de résorption de l'ofloxacine sans modification de biodisponibilité (SAULNIER, 87). On conseillera de prendre l'ofloxacine en dehors des repas (Anonyme, 7).

Péfloxacine (Péflacine^{R})

La prise au milieu du repas est à conseiller pour la péfloxacine, de manière à atténuer les phénomènes d'intolérance digestive (in SAULNIER, 87- Anonyme, 7)

Rosoxacine (Eracine^{R}).

On conseillera de prendre la rosoxacine en dehors des repas (Anonyme, 7) et de préférence le soir au coucher, pour atténuer les effets indésirables (fatigue, somnolence, ébriété), (in SAULNIER, 87).

i - Antibiotiques divers.

Fosfomycine-trométamol (Monuril^{R}, Uridoz^{R}).

La fosfomycine trométamol est une association de deux molécules sous forme de sels de calcium : la fosfomycine (antibiotique bactéricide) et le trométamol (amine tampon). Cette association permet l'administration par voie orale de la fosfomycine qui est ainsi absorbée à 50 % de la dose ingérée (Anonyme, 11).

MULLER-SERIEYS et BERGOGNE-BEREZIN ont publié deux articles à propos de leur étude de l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité de la fosfomycine-trométamol. Cette étude a été réalisée chez 10 volontaires sains qui ont absorbé 50 mg/kg de fosfomycine trométamol le matin à jeun et à la fin d'un repas normal. Des différences notables ont été trouvées dans l'absorption et la distribution de la fosfomycine selon que la prise avait lieu à jeun ou après un repas. Le repas diminue l'absorption du produit mais le temps pour obtenir la concentration maximale, et la demi-vie, ne sont pas significativement modifiés. Il est donc

Concentrations urinaires et sériques de fosfomycine
(µg/ml)

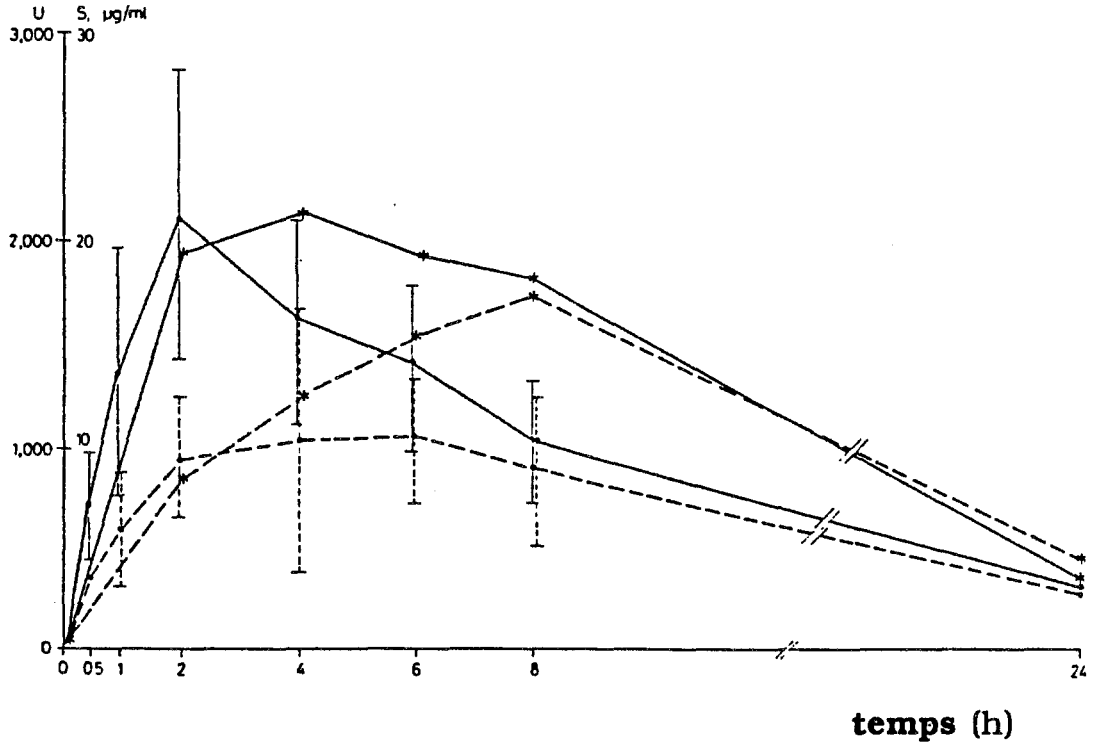


Figure 12 : Cinétique de la FOSFOMYCINE dans le sérum et les urines après administration orale d'une seule dose à 10 volontaires sains.

Sérum : avant absorption d'aliments
après absorption d'aliments
Urines : avant absorption d'aliments
après absorption d'aliments

Déviation standard.

(BERGOGNE-BEREZIN, 16)

préférable d'administrer cette association à jeun pour obtenir une meilleure biodisponibilité, ainsi que des concentrations urinaires supérieures. (cf. Figure 12). Il faut noter toute de même que, même après un repas, les valeurs urinaires sont très supérieures aux concentrations minimales inhibitrices (ou C.M.I.) de la fosfomycine pour les germes sensibles. (MULLER-SERIEYS, 65 - BERGOGNE-BEREZIN, 16 - POUZAUD, 75).

Colistine ou Polymyxine E (Colimycine^{R}).

La colistine est insensible aux variations de pH (DESBORDES, 31). C'est un antibiotique intestinal qui n'est pratiquement pas résorbé (seulement à 0,5 %). L'alimentation ne risque donc pas de modifier sa pharmacocinétique.

Acide fusidique (Fucidine^{R}).

DESBORDES (32) préconise d'éviter le lait et les aliments albumineux. SAULNIER (87) indique que la prise au cours du repas de l'acide fusidique est susceptible d'améliorer la tolérance digestive.

Vancomycine (Vancocine^{R}).

La vancomycine est peu sensible aux réactions alimentaires (DESBORDES, 36). Elle n'est pas résorbée par voie orale et n'agit que localement au niveau intestinal. Son moment de prise est donc indifférent.

2 - Les antituberculeux.

a - Antituberculeux majeurs.

Ethambutol (Dexambutol^{R}, Myambutol^{R}).

Le repas n'entraîne aucune modification pharmacocinétique pour l'éthambutol. De manière générale, l'administration d'un antituberculeux majeur doit se faire en une seule prise, à distance des repas, dans la matinée, pour améliorer l'efficacité et l'observance du traitement (in SAULNIER, 87).

Isoniazide (Rimifon^{R}).

L'isoniazide peut subir des modifications pharmacocinétiques avec les repas, et des modifications pharmacodynamiques avec certains aliments particuliers.

Le repas entraîne une diminution de vitesse et d'intensité de résorption de l'isoniazide pouvant réduire sa biodisponibilité de 50 % (in SAULNIER, 87). Il semble probable que la prise d'aliments altère l'absorption de l'isoniazide par effet sur la vidange gastrique et sur le pH gastro-intestinal (in LAVILLE, 54). Par ailleurs, un régime riche en hydrates de carbone induit une diminution de la concentration plasmatique maximale et une augmentation de la demi-vie de l'isoniazide (in SAULNIER, 87). Du point de vue de la pharmacocinétique, il est préférable d'administrer l'isoniazide en une prise unique, le matin à jeun, ce qui peut se faire, même à long terme, sans aucune difficulté (in LAVILLE, 54).

Au niveau pharmacologique, l'isoniazide présente des propriétés inhibitrices des monoamines oxydases (M.A.O.) pouvant entraîner une hypertension paroxystique lors de l'ingestion conjointe d'aliments contenant de la tyramine ou d'autres amines vasopressives. LEJONC relate ainsi deux cas d'hypertension artérielle paroxystique provoquée sous isoniazide par l'ingestion de gruyère (55). De plus, l'éthylisme pourrait favoriser le déclenchement de telles crises. De la même manière, HANSTEN (46) rapporte un cas de réaction au fromage par l'isoniazide. CHRISTAKIS (25) précise que l'isoniazide peut ainsi réagir avec la 5-hydroxytryptamine contenue dans les bananes et les ananas, avec les 3- et 4-dihydroxyphénylalanine contenues dans les haricots, et avec la tyramine et la dopamine retrouvées dans les fromages et autres plats (Cf. chapitre I/B) 2) d). On conseillera donc la prudence pour ce type d'aliments.

La prise d'alcool augmente la fréquence des hépatites et diminue l'efficacité de l'isoniazide chez les éthyliques chroniques par induction enzymatique (in SAULNIER, 87).

Rifampicine (Rifadine^{R}, Rimactan^{R}).

Il est reconnu que l'alimentation diminue l'absorption de la rifampicine (Anonyme, 7 - DESBORDES, 35 -

in SAULNIER, 87). WELLING (100) précise que s'il est évident que l'absorption de la rifampicine est retardée quand elle est prise après un repas, ce délai n'est pas forcément associé à une diminution du pic de concentration maximale. L'absorption de la rifampicine est très diminuée par l'alimentation pour des petites doses (150 mg) mais cet effet est atténué quand il s'agit de fortes doses de médicament (700 mg). L'absorption pourrait même être alors augmentée. SIEGLER (relaté par WELLING, 100) a rapporté une réduction de 25 % dans les taux sériques au pic et dans les taux d'excrétion urinaire de rifampicine, à partir d'une dose de 600 mg donnée après un petit déjeuner riche en graisses. Et malgré cette réduction, les taux sériques de rifampicine sont restés supérieurs aux concentrations minimum inhibitrices (C.M.I.) de Mycobacterium tuberculosis pendant au moins 10 heures. Les changements observés n'avaient donc pas une importance clinique significative.

GARG et ses collaborateurs (43) ont étudié l'influence de l'état nutritionnel chez des tuberculeux acétyleurs lents sur les paramètres pharmacocinétiques de l'isoniazide et de la rifampicine, seules ou associées. Chez les malnutris, on observe une diminution du métabolisme des médicaments. Il n'y a pas de différence significative dans l'aire sous la courbe et la demi-vie entre les bien nourris et les malnutris. Le statut nutritionnel n'a pas d'effet sur l'absorption ou l'élimination de la rifampicine, seule ou associée à l'isoniazide.

Comme les autres antituberculeux majeurs, on conseillera de prendre la rifampicine en une seule prise, dans la matinée.

b - <u>Antituberculeux mineurs</u>.

<u>Ethionamide</u> (Trecator^{R}).

DESBORDES (32) conseille d'éviter les boissons alcoolisées avec l'éthionamide. Pour améliorer la tolérance digestive, il est préférable de prendre ce médicament en cours de repas.

3 - Les sulfamides.

Sulfadiazine (Adiazine^{R}).

Sulfaméthoxazole (Bactekod^{R}, Bactrim^{R}, Eusaprim^{R}, en association avec le triméthoprime).

Sulfafurazole (Pédiazole^{R}, en association avec l'érythromycine).

Sulfaméthizole (Rufol^{R}).

Sulfasalazine ou salazosulfapyridine (Salazopyrine^{R}).

De manière générale pour les sulfamides, leur activité est augmentée par le jeûne et on conseillera de prendre des boissons acides et un régime acidifiant mais avec une prise de boisson aqueuse abondante. On évitera l'alcool, les oeufs, les aliments préparés à l'huile minérale, ainsi que les régimes trop riches en graisses (DESBORDES, 35).

Certains sulfamides, tels que la sulfadiazine, et le sulfaméthizol, peuvent entraîner la formation de cristaux dans les tubules rénaux. Les boissons abondantes (supérieures à 1200 ml) et éventuellement alcalinisantes permettent de prévenir ce risque (in DOROSZ, 38 - in SAULNIER, 87).

La sulfadiazine peut voir sa vitesse et son intensité de résorption diminuer lors de sa prise avec un repas riche en sucres et en protéines. Le sulfafurazole, pris avec un repas, peut également subir une diminution de sa vitesse de résorption. Mais ces modifications ne sont pas significatives et le moment de prise de ces sulfamides est indifférent (in SAULNIER, 87).

Pour le sulfaméthoxazole, les repas n'entrainent pas de modification pharmacocinétique. La prise en cours de repas est susceptible d'améliorer la tolérance digestive de ce sulfamide. (in SAULNIER, 87).

LAVILLE nous indique que plusieurs auteurs pensent que la tolérance digestive de la sulfasalazine est améliorée par une prise en cours ou en fin de repas (54).

4 - Les antiseptiques.

a - Antiseptiques urinaires.

Méthénamine ou hexaméthylène tétramine

(Uraseptine^{R}).

Le repas n'entraîne pas de modification pharmacocinétique pour la méthénamine. Par contre, l'action de la méthénamine est renforcée par l'acidification des urines. En effet, elle est hydrolysée dans des urines acides, en ammoniaque et en formaldéhyde responsable de l'action antibactérienne (in DOROSZ, 38).

De plus, l'alcalinisation des urines rend possible la formation de cristaux. Il est donc préférable d'éviter l'absorption de boissons ou d'aliments alcalinisants (in SAULNIER, 87).

On conseillera donc de prendre la méthénamine au cours des repas pour améliorer sa tolérance digestive.

Nitrofuranes :

Nifuratel (Omnes^{R}).

Nitrofurantoïne (Furadoïne^{R}, Furadantine^{R}).

Nifurtoïnol (Urfadyn^{R}).

Avec les nitrofuranes, il faut conseiller de prendre une alimentation acidifiante, des boissons acides et des jus de fruits (DESBORDES, 34). Les repas entraînent une augmentation d'intensité de leur résorption due à une meilleure solubilisation et à un passage plus lent au niveau des sites de résorption (in SAULNIER, 87). Ceci est particulièrement démontré pour la nitrofurantoïne qui est très lipophile et qu'il est donc préférable de prendre avec l'alimentation (WINSTANLEY, 102).

On conseillera donc aux patients de prendre les nitrofuranes au milieu ou en fin de repas pour obtenir une résorption optimale et on leur indiquera également d'éviter l'alcool en raison d'une possibilité d'effet antabuse.

b - Antiseptiques intestinaux.

Nifuroxazide (Ercéfuryl^{R}).

Nifurzide (Ricridène^{R}).

Les antibactériens, de la famille des nitrofuranes, ont une résorption pratiquement nulle. Ils agissent uniquement dans la lumière de l'intestin. Ils n'interfèrent donc pas avec l'alimentation puisqu'ils ne sont pas résorbés.

5 - Les antifongiques.

Amphotéricine B (Fungizone^{R}).

L'amphotéricine B n'est pas résorbée et agit localement sur la muqueuse digestive. Cependant l'alimentation peut entraîner des modifications pharmacodynamiques à son sujet. En effet, l'activité de la suspension orale d'amphotéricine B est influencée par le repas. Si elle est prise juste avant le repas, elle peut être éliminée prématurément par le bol alimentaire. Si elle est prise juste après le repas, il y a un risque de diminution de la concentration du principe actif. Par conséquent, l'administration de l'amphotéricine B doit se faire à distance des repas (in SAULNIER, 87).

Griséofulvine (Fulcine^{R}, Griséfuline^{R}).

La prise de griséofulvine avec le repas entraîne une diminution modérée de sa vitesse de résorption mais, par contre, on observe une augmentation d'intensité de résorption en présence d'aliments gras. Ceci est un bon exemple d'interaction aliment-médicament (Cf. Figure 13). Cet effet s'explique par une meilleure solubilisation de la forme galénique et par une sécrétion accrue des sels biliaires (in SAULNIER, 87).

On observe également une forte augmentation d'intensité de résorption de la griséofulvine prise avec du lait, aboutissant à une majoration des concentrations plasmatiques (in SAULNIER, 87).

Il faut noter une possibilité d'effet antabuse avec l'alcool. L'activité optimale de la griséofulvine est donc obtenue lors des prises en cours de repas, particulièrement au petit déjeuner et au déjeuner.

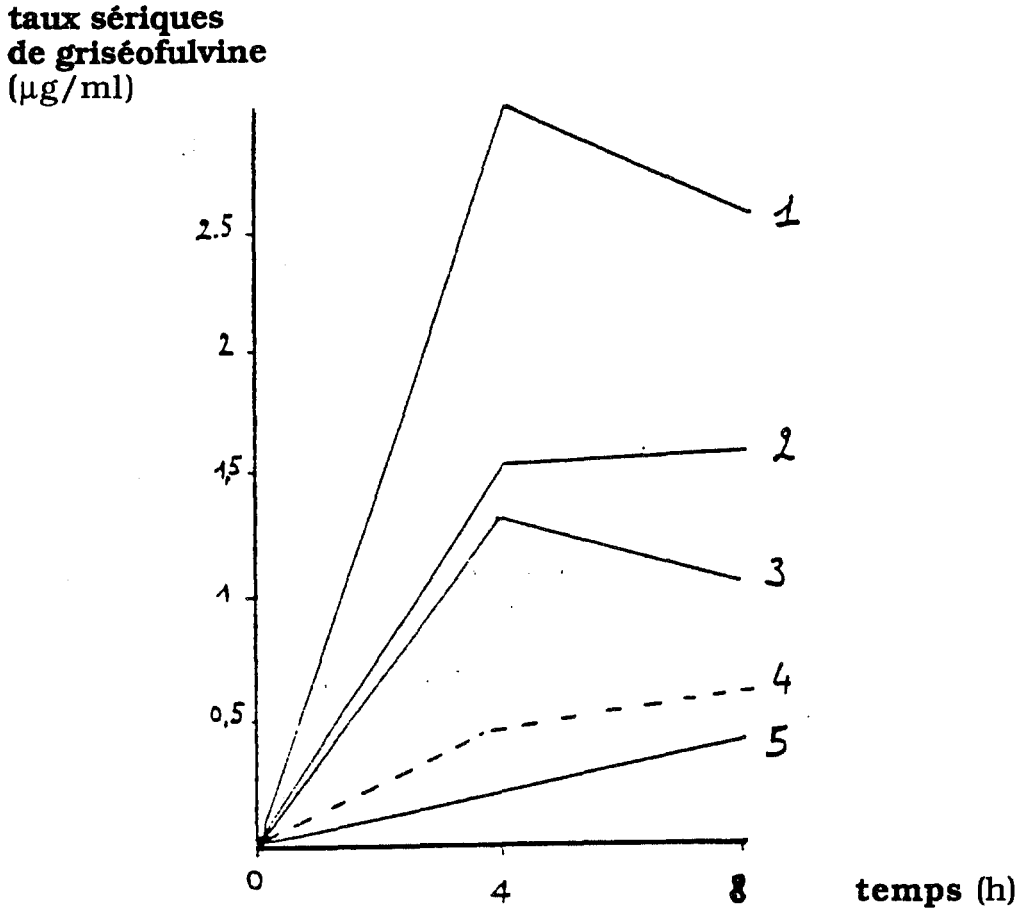


Figure 13 : Effet de l'ingestion de divers types d'aliments sur les taux sériques de GRISEOFULVINE après administration orale de 1 g de griséofulvine.

1 : repas riche en graisses
2 : margarine 60 g
3 : margarine 30 g
4 : repas riche en protéines sans graisse
5 : à jeun

(in LAVILLE, 54)

Kétoconazole (Nizoral^{R}).

Le repas entraîne une diminution de la vitesse de résorption du kétoconazole. Pour ce qui est de l'influence du repas sur l'intensité de sa résorption, SAULNIER (87) nous indique que les données sont très divergentes.

Le kétoconazole a une augmentation d'intensité de résorption lorsqu'il est pris avec des jus de fruits (in SAULNIER, 87).

Il existe une possibilité d'effet antabuse avec l'alcool. Bien que le moment de prise du kétoconazole ne soit pas encore défini de manière indiscutable, le laboratoire conseille la prise en cours de repas, peut-être pour améliorer la tolérance digestive.

6 - Les antiparasitaires.

a - Anti-amibiens et nitro-imidazolés.

Méthyl 5-oxine (Intétrix^{R}).

Il faut éviter l'alcool avec ce médicament car il favorise sa résorption (in SAULNIER, 87). La méthyl 5-oxine étant un amœbicide de contact, sa résorption n'est pas souhaitée.

Métronidazole (Flagyl^{R}).

L'alimentation n'influence pas la pharmacocinétique du métronidazole. Il faudra également éviter l'alcool en raison d'une possibilité d'effet antabuse. La prise en cours de repas permet d'atténuer les phénomènes d'intolérance digestive (in SAULNIER, 87).

Ornidazole (Tibéral^{R}).

Bien que l'alimentation entraîne une diminution de vitesse de résorption de l'ornidazole, on conseillera de le prendre en cours de repas pour atténuer les phénomènes d'intolérance digestive (in SAULNIER, 87).

Secnidazole (Flagentyl^{R}).

Pour le secnidazole, on notera simplement la possiblité d'effet antabuse avec l'alcool (in SAULNIER, 87).

b - Anthelminthiques.

De manière générale, il faut éviter l'alcool avec les anthelminthiques car celui-ci peut favoriser leur résorption intestinale (in SAULNIER, 87).

La littérature nous fournit peu de données quant à l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité des anthelminthiques. Nous nous baserons sur les conseils de SAULNIER et TALBERT (87).

Béphénium (Alcopar^{R}).

Une prise à jeun dans un peu d'eau sucrée est à conseiller.

Dichlorophène (Plath-lyse^{R}).

Il faut préconier une prise à distance des repas et l'abstention des boissons alcalines.

Difétarsone (Bémarsal^{R}).

Les troubles digestifs possibles font préférer une prise au cours des principaux repas.

Flubendazole (Fluvermal^{R}).

Le repas entraîne une augmentation d'intensité de résorption du flubendazole, surtout si il est gras. On conseillera de prendre le flubendazole au cours du repas pour améliorer sa tolérance digestive.

Lévamisole (Solaskil^{R}).

La prise après le repas principal est conseillée.

Niclosamide (Trédémine^{R}).

Pour traiter le grand taenia, on conseille une prise à distance des repas. Les comprimés doivent être mastiqués longuement et déglutis avec très peu d'eau.

Pour traiter le taenia nain, on conseille une prise au cours du repas. Les jus de fruits acides en quantité abondante

permettent de favoriser l'élimination des mucosités sous lesquelles Hymenolepis nana se protège.

Oxamniquine (Vansil^{R}).

Praziquantel (Biltricide^{R}).

On préconise de prendre l'oxamniquine et le praziquantel à la fin du repas du soir du fait de leurs effets indésirables : intolérance digestive et risque de somnolence.

Pipérazine (Nématorazine^{R}).

Pyrantel (Combantrin^{R}).

Leur moment de prise est indifférent.

Thiabendazole (Mintezol^{R}).

On conseille de prendre le thiabendazole au cours du repas pour améliorer sa tolérance digestive.

c - Antipaludiques.

Amodiaquine (Flavoquine^{R}).

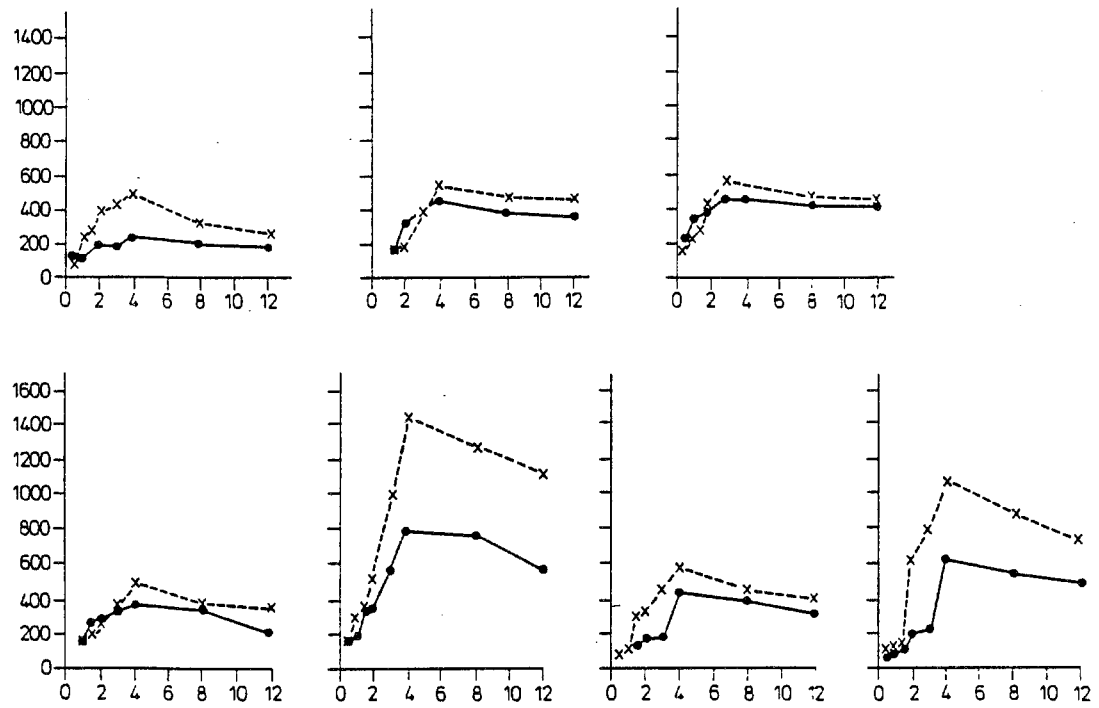
La prise en cours ou à la fin du repas permet d'améliorer la tolérance digestive de l'amodiaquine.

Chloroquine (Nivaquine^{R}).

Le repas entraîne une augmentation de l'intensité de résorption et de la biodisponibilité de la chloroquine (in SAULNIER, 87).

TULPULE et KRISHNASWAMY ont réalisé une étude à ce sujet (97). 7 volontaires sains ont pris 600 mg de chloroquine en dose unique, à jeun et avec un petit déjeuner. On a retrouvé une grande variation inter-individuelle des résultats (Cf. Figure 14) et une augmentation des taux plasmatiques lors de la prise post-prandiale. L'aire sous la courbe est supérieure lors de la prise post-prandiale et le temps pour obtenir la concentration maximale est identique dans

Concentration plasmatique de chloroquine (µg/l)



temps (h)

Figure 14 : Concentrations plasmatiques de CHLOROQUINE chez 7 adultes masculins en bonne santé après une dose orale à jeun (•——•) et avec de la nourriture (×----×).

(TULPULE, 97)

les deux cas. On a ainsi observé une augmentation significative de biodisponibilité de la chloroquine prise avec l'alimentation. Ceci pourrait être dû à un changement de pH gastrique du fait de la présence d'aliments, d'où une diminution de l'ionisation de la chloroquine (molécule basique), entraînant une facilitation de son absorption. De plus, on a constaté une diminution des effets indésirables gastro-intestinaux lors de la prise de la chloroquine avec l'alimentation.

On conseillera donc de prendre la chloroquine en cours de repas pour améliorer sa biodisponibilité et la tolérance digestive.

Proguanil (Paludrine^{R}).

La prise en fin de repas du proguanil permet d'éviter son effet indésirable anorexigène (in SAULNIER, 87).

7 - Les antiviraux.

Aciclovir (Zovirax^{R}).

L'alimentation n'entraîne aucune modification pharmacocinétique pour l'aciclovir. Son moment de prise est donc indifférent.

B - MEDICAMENTS DU SYSTEME CARDIO-VASCULAIRE

Nous allons maintenant aborder les médicaments du système cardio-vasculaire, comprenant :

- Les anti-angoreux,
- Les antagonistes du calcium,
- Les anti-arythmisants,
- Les anticoagulants,
- Les antihypertenseurs,
- Les bêta-bloquants,
- Les cardiotoniques,
- Les diurétiques,
- Les vasodilatateurs, et
- Les anti-agrégants plaquettaires.

1 - Les anti-angoreux (sauf bêta-bloquants et antagonistes du calcium).

Pour les dérivés nitrés, nous pouvons rappeler quelques recommandations générales. Lors de la prise sublinguale de ces dérivés nitrés, l'absorption simultanée d'une petite gorgée d'eau permet d'améliorer leur résorption. Cette précaution est particulièrement utile en cas de sècheresse buccale. D'autre part, la prise d'alcool doit être évitée lors de traitements par les dérivés nitrés, en raison du risque d'hypotension orthostatique et de majoration des flush cutanés (SAULNIER, 87).

Isosorbide dinitrate (Disorlon^{R}, Langoran^{R}, Risordan^{R}, Sorbitrate^{R}).

Pour les formes galéniques simples, les repas entraînent des modifications pharmacocinétiques avec diminution de vitesse et d'intensité de résorption. Par contre, pour les formes à libération prolongée, l'absorption de l'isosorbide dinitrate n'est pas modifiée.

En conclusion, la prise à distance des repas permet une résorption optimale des formes galéniques simples (in SAULNIER, 87) et le moment de prise est indifférent pour les formes à libération prolongée.

Isosorbide mononitrate (Monicor^R, Monosorb^R).

LAUFEN et LEITOLD (53) ont étudié l'effet de l'alimentation sur l'absorption orale de l'isosorbide 5-mononitrate sur des sujets sains ayant absorbé 40 mg d'isosorbide 5-mononitrate, à jeun et avec un petit déjeuner standard. Ils ont constaté que le temps pour atteindre le pic de concentration maximale a été retardé de 40 minutes avec l'alimentation, et que la concentration maximale a été diminuée de 20 % environ. Ces différences ne sont pas significatives. L'aire sous la courbe a été augmentée de 16,4 %, ce qui n'est pas significatif non plus.

L'alimentation a donc peu d'influence sur la biodisponibilité de l'isosorbide 5-mononitrate, bien que le pic de concentration soit diminué. L'alimentation agit en ralentissant l'absorption de l'isosorbide mononitrate.

SAULNIER (87) considère que le moment de prise est indifférent pour ce principe actif.

Pentaérythritol tétranitrate (Nitrodex^R, Péritrate^R).

Les repas entraînent une réduction de l'intensité de résorption du pentaérythritol tétranitrate. Une prise à distance des repas permet donc d'obtenir une résorption optimale (in SAULNIER, 87).

Trinitrine (Corditrine^R, Lénitral^R, Natirose^R, Trinitran^R, Trinitrine^R).

La trinitrine voit sa biodisponibilité augmenter avec l'alcool, d'où un risque d'hypotension orthostatique et de majoration des flush cutanés. Mais l'alimentation n'interfère pas avec la trinitrine (in SAULNIER, 87).

Molsidomine (Corvasal^{R}).

Les repas entraînent une diminution de la vitesse de résorption de la molsidomine, sans modification de sa biodisponibilité. Par conséquent, le moment de prise est donc indifférent (in SAULNIER, 87).

2 - Les antagonistes du calcium.

Nifédipine (Adalate^{R}).

Le repas entraîne des modifications pharmacocinétiques pour la nifédipine, à savoir une réduction de vitesse et d'intensité de résorption avec un retard des effets hémodynamiques en cas de prise unique. La prise d'alcool doit être évitée en raison du risque d'hypotension orthostatique et de majoration des flush cutanés. Pour obtenir une efficacité antihypertensive optimale, il est préférable de suivre un régime normosodé. SAULNIER nous indique que si la prise à distance des repas peut majorer l'efficacité clinique de la nifédipine, elle peut également augmenter l'importance de ses effets indésirables (87).

NEUVONEN et KIVISTO (66) précisent que l'absorption ralentie de la nifédipine par l'alimentation pourrait être souhaitée chez des patients souffrant des effets indésirables, comme l'hypotension, la tachycardie et les flush, qui sont causés par la nifédipine prise sur un estomac vide.

CHALLENOR et ses collaborateurs (23) ont étudié la pharmacocinétique de la nifédipine en fonction de l'alimentation. Des volontaires sains ont pris 10 mg de nifédipine avec 50 ml d'eau ou avec un petit déjeuner. Après le petit déjeuner, le temps pour atteindre le pic de concentration maximale a été retardé et la concentration maximale diminuée. L'aire sous la courbe et la demi-vie sont restées semblables. On retrouve également une diminution de la concentration maximale après l'alimentation chez des patients ayant eu un infarctus du myocarde. Donc, quand la nifédipine est prise avec une alimentation, son profil pharmacocinétique change avec un délai pour atteindre le pic de concentration maximale et un pic de concentration inférieur.

REITBERG et ses collaborateurs (77) ont étudié l'influence de deux repas de composition différente sur la pharmacocinétique de la nifédipine. Des hommes en bonne santé ont

pris 10 mg de nifédipine avec 120 ml d'eau, ou avec un repas riche en graisses (61 % lipides, 24 % glucides), ou avec un repas pauvre en graisses (1 % lipides, 84 % glucides). Ils ont trouvé que la concentration maximale de nifédipine était supérieure quand elle était prise à jeun et que le temps pour atteindre la concentration maximale augmentait après un repas pauvre en graisses. Ils n'ont pas trouvé de différence significative dans l'aire sous la courbe et dans la demi-vie (Cf. Figure 15 et Tableau XIII). La nifédipine est une molécule neutre, très fixée aux protéines et complètement absorbée. Son taux d'absorption est altéré par l'alimentation. Un repas peu gras, riche en hydrocarbures, ralentit son absorption plus qu'un repas riche en graisses. Il serait bénéfique de donner la nifédipine avec l'alimentaton aux patients qui ont souvent des maux de tête, des congestions et des rougeurs dans l'heure qui suit la prise du médicament. Cela diminue l'incidence des effets indésirables dûs à la vasodilatation associée au pic de concentration. Pour la majorité des patients, ils peuvent prendre la nifédipine sans faire attention à l'alimentation.

Enfin, BAILEY et ses collaborateurs (14) ont étudié l'influence des jus d'agrumes sur la félodipine (non commercialisée en France) et la nifédipine . Il est, en effet, intéressant d'observer les éventuelles interactions entre les médicaments et les jus d'agrumes qui sont souvent consommés au petit déjeuner, en même temps que la prise matinale de médicament. Six hommes ayant une hypertension artérielle (limite inférieure) et six hommes en bonne santé ont pris, respectivement 5 ou 10 mg de félodipine avec 250 ml d'eau, ou 250 ml de jus de pamplemousse concentré, ou 250 ml de jus d'orange concentré. Il a été observé que le jus d'orange comparé à l'eau, n'entraîne aucun changement sur la pharmacocinétique de la félodipine mais que le jus de pamplemousse multiplie par 3 sa biodisponibilité (avec ainsi plus d'efficacité et aussi plus d'effets indésirables). L'oxydation par les microsomes hépatiques peut être inhibée par certains flavonoïdes trouvés dans le jus de pamplemousse et pas dans le jus d'orange. Le jus de pamplemousse augmente aussi la biodisponibilité de la nifédipine, mais dans une moindre étendue que pour la félodipine. Cette différence serait expliquée par la moindre métabolisation présystémique de la nifédipine.

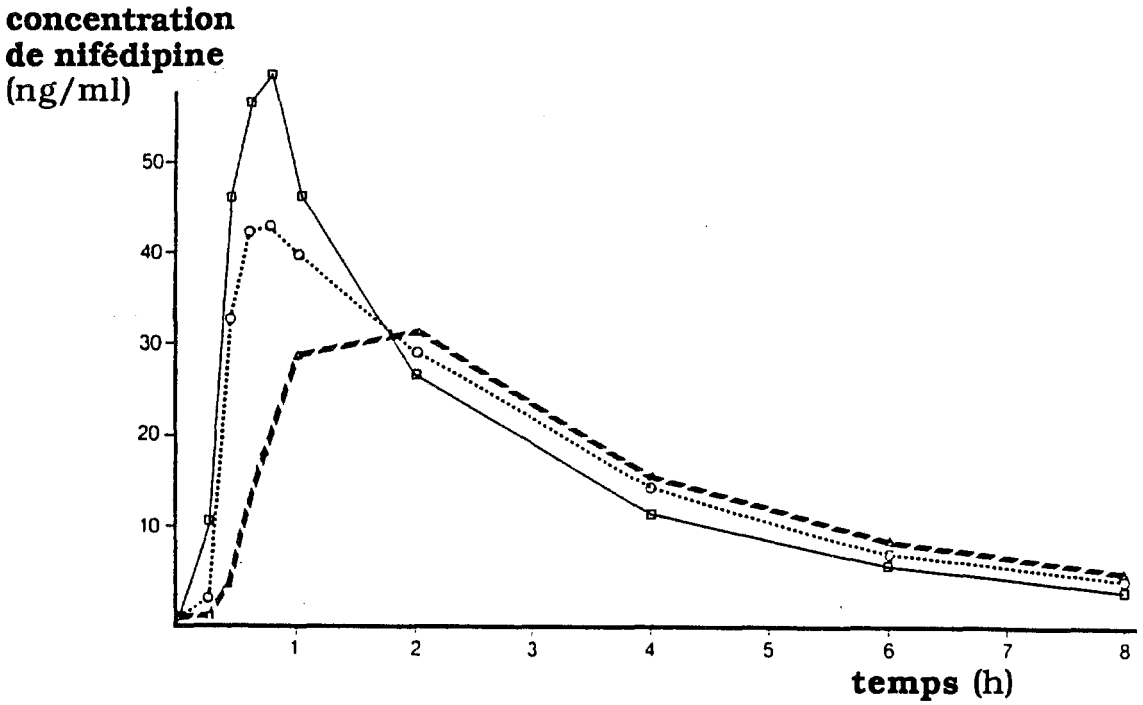


Figure 15 : Concentration plasmatique moyenne de NIFEDIPINE en fonction du temps après administration orale de nifédipine (10 mg) en capsules, à 15 volontaires normaux, à jeun, après un repas riche en graisses et après un repas pauvre en graisses.

à jeun
riche en graisses
pauvre en graisses (riche en glucides).

(REITBERG, 77)

Paramètres	A jeun	Repas riche en graisses	Repas pauvre en graisses	ANOVA Probabilité
C max (ng/ml)	78,9	58,7	42,2	0,004
T max (h)	0,97	1,07	1,89	0,011
T1/2 (h)	1,71	2,01	1,99	NS
AUC (0-8) (ng.h/ml)	136,4	135,3	122,5	NS
AUC (ng.h/ml)	145,3	148,6	137,2	NS

Tableau XIII - Paramètres pharmacocinétiques moyens chez 15 sujets prenant 10 mg de nifédipine par voie orale, sous 3 conditions diététiques.

(REITBERG, 77).

Nicardipine (Loxen^{R}).

Avec le repas, on observe une diminution de la vitesse de résorption de la nicardipine et donc de sa biodisponibilité. De même que pour la nifédipine, la prise à distance des repas peut majorer son efficacité clinique, mais aussi l'importance de ses effets indésirables (in SAULNIER, 87).

Nitrendipine (Nidrel^{R}).

Le Laboratoire Specia (9) rend compte dans son dossier scientifique et technique d'une étude réalisée sur l'influence de la nourriture à propos de la nitrendipine. Des comprimés de 20 mg de nitrendipine ont été ingérés à jeun et après un petit déjeuner standard. Après l'alimentation, on a observé une augmentation de l'aire sous la courbe de 34,6 %, de la concentration maximale de 21,2 % et du temps pour atteindre la concentration maximale de 1,6 %. La prise de nourriture augmenterait donc la biodisponibilité de la nitrendipine.

Vérapamil (Isoptine^{R}).

WOODCOCK et ses collaborateurs (103) ont réalisé une étude de l'effet d'un repas riche en protéines sur la biodisponibilité du vérapamil. Neuf hommes en bonne santé, après 12 heures de jeûne, ont absorbé 120 mg de vérapamil juste après ou 2,5 h avant un repas standard riche en protéines. Ils sont restés en position assise pendant 2 heures pour limiter les effets des mouvements sur les flux sanguins hépatiques. L'absorption du vérapamil a été diminuée après le repas et le temps pour atteindre la concentration maximale a été allongé significativement par le retard de vidange gastrique. La concentration maximale a été diminuée après le repas. L'aire sous la courbe et la demi-vie sont restées semblables. Néanmoins, une modification de posologie suite à certaines habitudes alimentaires ne semble pas nécessaire.

3 - Les anti-arythmisants.

Flécaïnide (FlécaïneR).

TJANDRA-MAGA et ses collaborateurs (95) ont réalisé une étude sur l'effet de l'alimentation sur la biodisponibilité de la flécaïnide. Dix volontaires masculins en bonne santé ont absorbé 200 mg per os de flécaïnide, à jeun, avec un petit déjeuner, et une heure après un petit déjeuner. Ils sont restés couchés pendant une heure suivant cette absorption. Comme on peut le constater sur la figure 16, les résultats sont identiques quelles que soient les conditions d'administration de la flécaïnide. Le moment de prise de ce médicament est donc tout à fait indifférent.

Méxilétine (MexitilR).

Le repas ralentit la vitesse de résorption de la méxilétine. Les aliments et les boissons alcalinisant les urines entraînent une diminution de son élimination urinaire. Cependant, la prise de ce médicament en cours de repas permet d'améliorer sa tolérance digestive (in SAULNIER, 87).

Propafénone (Rythmol 300R).

La propafénone a une structure chimique similaire à celle du propranolol, elle est absorbée complètement et subit un effet de premier passage hépatique important (cf. Figure 17).

AXELSON et ses collaborateurs (13) ont étudié l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité de la propafénone. Vingt quatre volontaires masculins en bonne santé ont pris 300 mg de propafénone per os, à jeun avec 200 ml d'eau, ou au milieu d'un petit déjeuner standard de 440 Kcalories. Ils sont restés assis pendant 2 h 30. Les résultats de cette expérience n'ont pas montré de différence significative dans l'aire sous la courbe. Il s'est avéré qu'il y avait quatre métaboliseurs lents dans le groupe de volontaires. Pour ces quatre sujets, la clairance est restée semblable à jeun et non à jeun. Une fois ces métaboliseurs lents exclus, on a retrouvé la plus grande différence d'altération de la clairance de la propafénone due à l'alimentation chez les métaboliseurs rapides (Cf. Figure 18). On n'a pas retrouvé de différence significative dans la concentration maximale pré- et post-prandiale, ainsi que dans le temps pour

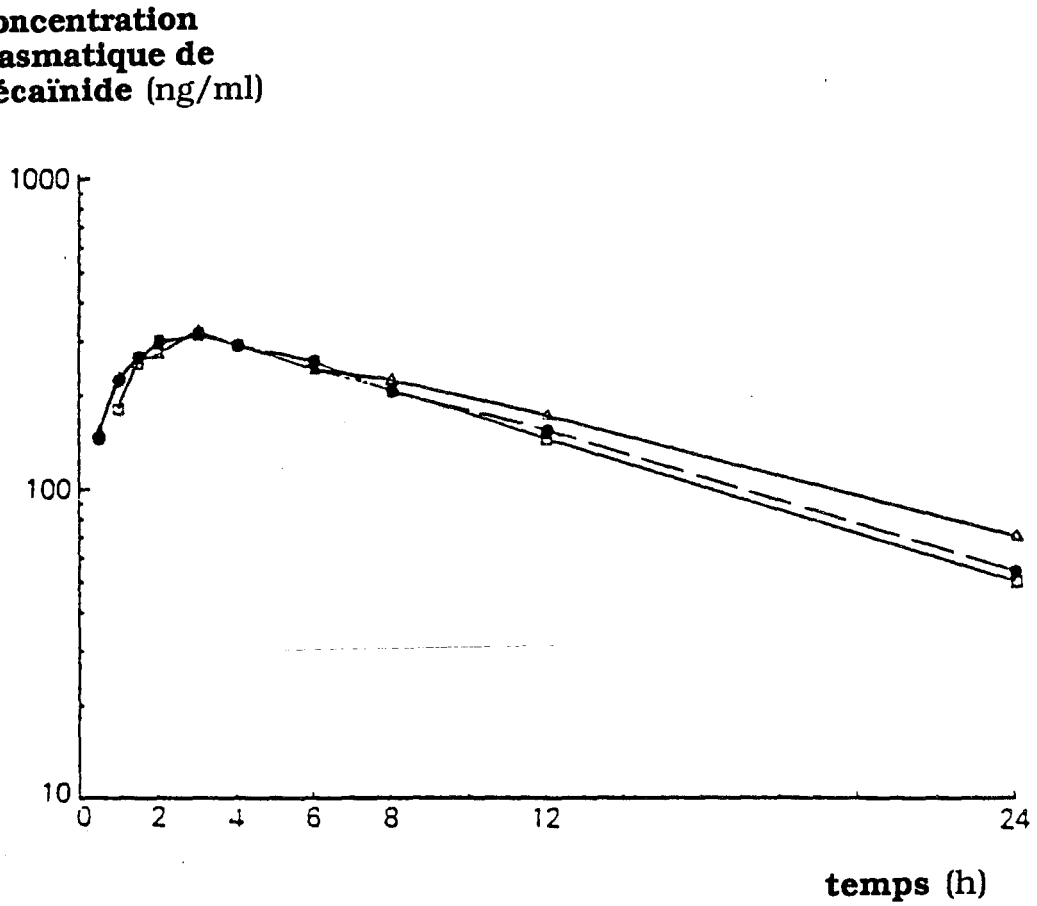
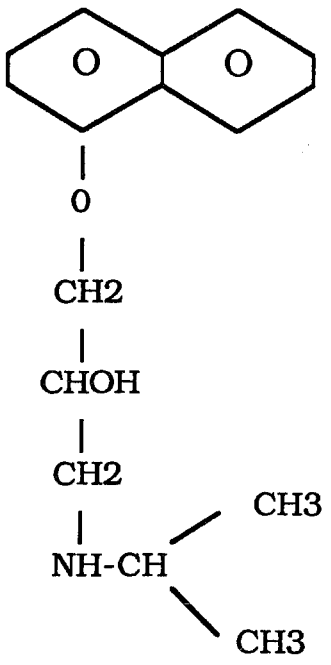
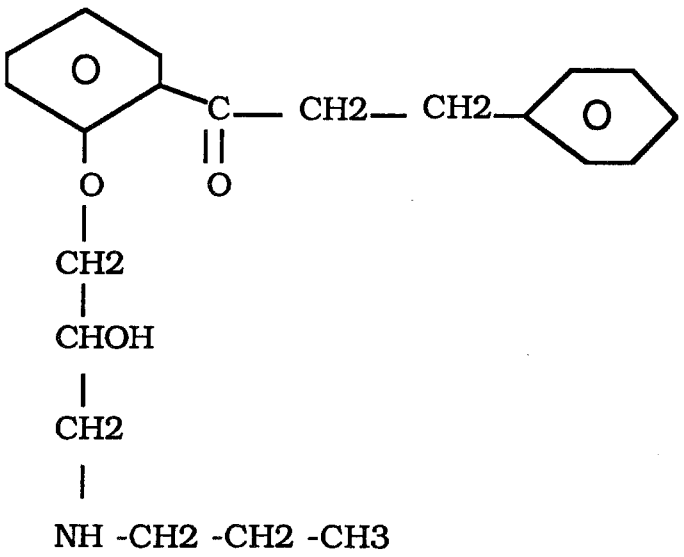


Figure 16 : Concentration plasmatique moyenne de FLECAINIDE chez des volontaires en bonne santé ayant pris une dose de 200 mg par voie orale, à jeun (●), avec des aliments (Δ) et 1 heure après avoir mangé (□).

(TJANDRA-MAGA, 95)



Propranolol



Propafénone

FIGURE 17

Structures chimiques du propranolol et de la propafénone.

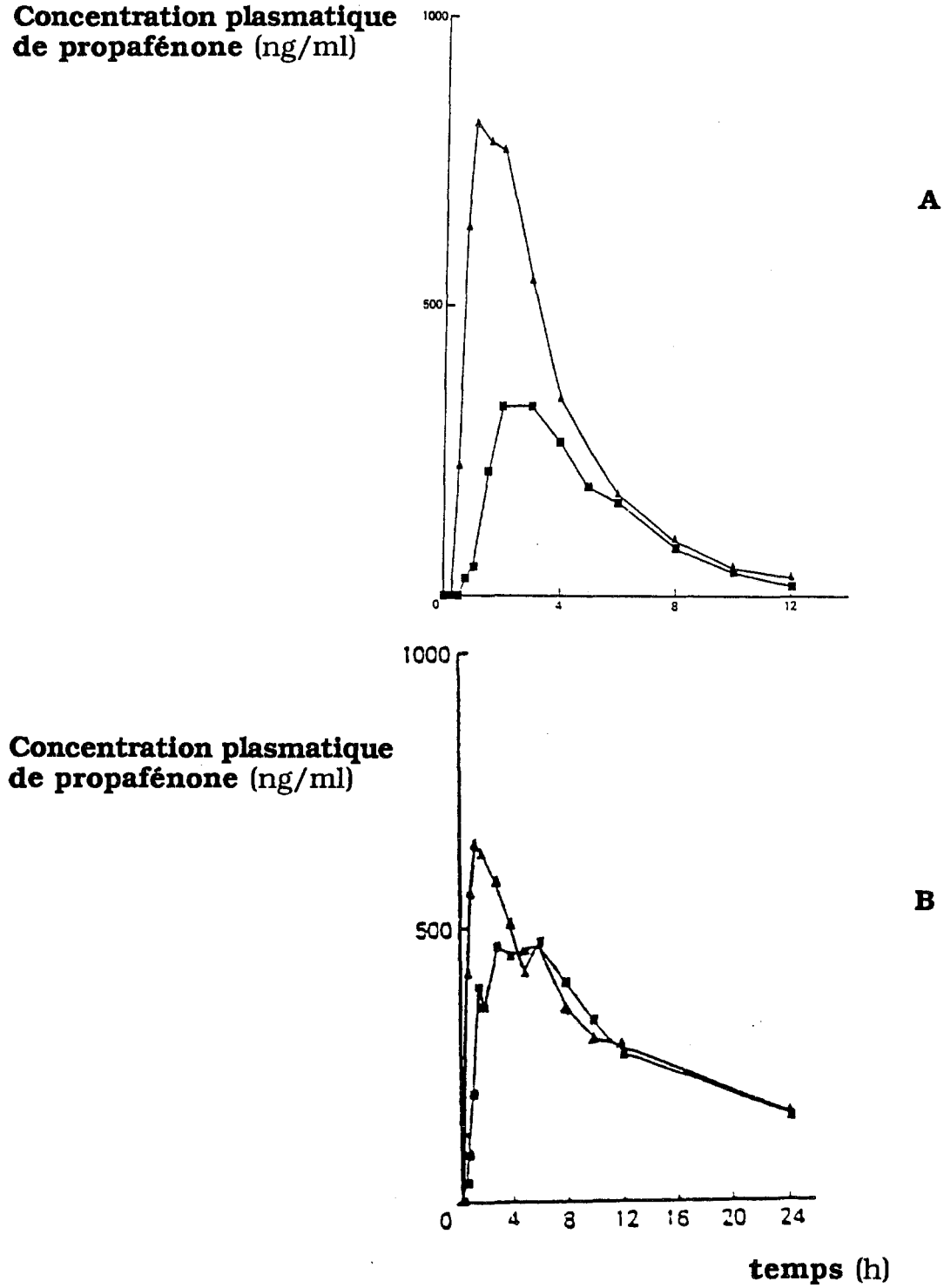


Figure 18 : Concentration plasmatique de PROPAFENONE en fonction du temps chez un sujet métaboliseur rapide (A) et chez un sujet métaboliseur lent (B), à jeun (■) et après un petit déjeuner standard (▲).

(AXELSON, 13)

atteindre la concentration maximale. Les changements de perfusion hépatique jouent un rôle important dans les effets de l'alimentation sur la clairance de la propafénone. L'alimentation n'a pas d'effet chez les métaboliseurs lents. Quand ils sont exclus, on retrouve une augmentation significative de la biodisponibilité de la propafénone prise avec l'alimentation (augmentation moyenne de 147 % dans l'aire sous la courbe).

AXELSON et ses collaborateurs pensent qu'il serait utile d'étudier l'effet du rapport glucides sur protides dans l'alimentation sur la pharmacocinétique de la propafénone et qu'il reste à évaluer l'influence de l'alimentation sur un traitement chronique.

WINSTANLEY (102) nous rappelle, à propos de l'étude d'AXELSON, que l'importance clinique de l'augmentation de la biodisponibilité de la propafénone due à l'alimentation n'est pas évaluée. En effet, la propafénone est métabolisée en 5-hydroxypropafénone, métabolite actif, qui n'a pas été mesuré dans l'étude d'AXELSON.

En attendant une clarification ultérieure de ces interférences, on peut conseiller aux patients de prendre ce médicament toujours de la même manière par rapport aux repas.

Quinidine et hydroquinidine :

Formes galéniques simples (Cardioquine^{R}, Hydroquinidine^{R}).

Les repas entraînent une diminution de la vitesse de résorption de la quinidine sans modification de sa biodisponibilité, ainsi qu'une augmentation significative de sa fixation protéïque (in SAULNIER, 87).

Il est préférable d'éviter les régimes acidifiants ainsi que les boissons acides et les aliments trop riches en vitamine C (DESBORDES, 35). En effet, en cas d'association à des thérapeutiques alcalinisant les urines, il est souvent prudent d'éviter les aliments ou boissons pouvant potentialiser cet effet, tels que les jus de fruits en quantité importante ou associés aux antiacides. L'alcalinisation des urines entraîne une diminution de l'élimination urinaire de la quinidine (in SAULNIER, 87) par augmentation de la réabsorption tubulaire de la drogue existant sous forme moléculaire

non ionisée. HANSTEN (46) nous rapporte un cas d'intoxication à la quinidine chez un sujet en traitement chronique, après une ingestion de jus d'agrumes (un quart de litre de jus d'oranges et pamplemousses par jour) et d'antiacides (8 comprimés d'hydroxyde de magnésium et aluminium par jour) pendant une semaine.

Pour atténuer les phénomènes d'intolérance et les fluctuations possibles de résorption digestive, on conseillera de prendre la quinidine en cours de repas. NEUVONEN (66) nous rapporte aussi qu'il serait utile cliniquement d'administrer la quinidine avec l'alimentation. Son absorption est ralentie mais on retrouve moins d'effets indésirables (nausées, diarrhées) quand la quinidine est prise après le petit déjeuner. On conseillera également aux patients d'éviter de manger beaucoup d'agrumes ou de boire leurs jus.

Formes à libération prolongée (Longacor^{R}, Quinidurule^{R}, Serecor^{R}).

Le repas n'entraîne pas de modification significative sur la pharmacocinétique de ces formes à libération prolongée de quinidine. La prise en cours de repas permet d'atténuer les phénomènes d'intolérance digestive (in SAULNIER, 87).

4 - <u>Les anticoagulants</u>.

<u>Acénocoumarol</u> (Sintrom^{R})

<u>Biscoumacétate d'éthyle</u> (Tromexane^{R}).

<u>Fluindione</u> (Préviscan^{R}).

<u>Phénindione</u> (Pindione^{R}).

<u>Warfarine</u> (Coumadine^{R}).

Les repas entraînent une augmentation d'intensité de résorption due à une meilleure solubilisation, à un ralentissement de la vidange gastrique et à la présence accrue de sels biliaires en cas de repas gras, pour tous les antivitamines K sauf la warfarine. En effet, le repas ne modifie pas la pharmacocinétique de la warfarine.

En cas d'éthylisme chronique, on observe une diminution d'activité des anticoagulants par induction enzymatique. Par contre, la prise occasionnelle d'alcool peut augmenter leur activité par inhibition enzymatique.

Au niveau pharmacologique, l'effet anticoagulant des antivitamines K peut être réduit par l'absorption d'aliments riches en vitamine K (choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles, choucroute, poisson, foie, épinards, brocolis). L'avocat pourrait entraîner une diminution de la dégradation de la warfarine avec chute du temps de coagulation (Anonyme, 5).

DESBORDES (30) préconise d'éviter les fruits à broméline (ananas) ou à papaïne. Les anticoagulants, se fixant facilement sur les protéines, ne devront pas être administrés au cours d'un repas trop riche en protéines. Les oignons bouillis et frits pourraient potentialiser l'effet anticoagulant.

Afin de maintenir un effet constant, la prise de l'anticoagulant doit se faire de façon régulière pendant ou en dehors des repas, mais toujours au même moment dans la journée. Si l'observance médicamenteuse du malade n'est pas certaine, l'utilisation de la warfarine semble être préférable (in SAULNIER, 87).

5 - <u>Les antihypertenseurs</u> (sauf bêta-bloquants et antagonistes du calcium).

a - <u>Antihypertenseurs centraux</u>.

<u>Alphaméthyldopa</u> (Aldomet^{R}, Equibar^{R}).

Les acides aminés alimentaires peuvent entrer en compétition avec l'alphaméthyldopa, lors de repas riches en protéines, au niveau des sites de résorption et de l'excrétion tubulaire du médicament. Ce phénomène peut conduire à une diminution de vitesse de résorption et de biodisponibilité pour l'alphaméthyldopa.

L'alcool peut accentuer le risque de somnolence et d'hypotension orthostatique dû aux antihypertenseurs centraux.

Pour obtenir une résorption optimale, il est conseillé de prendre l'alphaméthyldopa en dehors ou juste avant le repas (in SAULNIER, 87).

<u>Clonidine</u> (Catapressan^{R}).

<u>Guanoxabenz</u> (Benzerial^{R}).

Guanfacine (Estulic^{R}).

Les repas n'entraînent pas de modification pharmacocinétique pour ces trois médicaments. L'alcool peut, de même que pour l'alphaméthyldopa, accentuer le risque de somnolence et d'hypotension orthostatique. La prise de ces médicaments, surtout pour la plus forte dose, doit se faire si possible au coucher pour ne pas être gêné par le phénomène de somnolence.

b - Antihypertenseurs périphériques.

Hydralazine (Népressol^{R}).

MELANDER et Mc LEAN (61) nous indiquent que la biodisponibilité de l'hydralazine est fortement augmentée par la prise concomittante d'un petit déjeuner standard (comprenant 440 kcal avec 20 % de protéines, 45 % de glucides et 35 % de lipides). Ce phénomène est plus prononcé pour l'hydralazine "apparente", c'est-à-dire les hydrazones formées à partir de l'hydralazine et de l'acide pyruvique et d'autres céto-acides, mais il intervient aussi avec la "réelle" hydralazine. Comme l'hydralazine est complètement absorbée, l'augmentation de sa biodisponibilité reflète la diminution de sa clairance présystémique. SAULNIER (87) rapporte également que le repas entraîne une augmentation importante de biodisponibilité de l'hydralazine, par augmentation de son intensité de résorption et par diminution de l'effet de premier passage hépatique. Mais le métabolisme hépatique peut être modifié éventuellement par des aliments contenant des inducteurs enzymatiques.

Par contre, pour les formes à libération prolongée, l'alimentation n'a pas d'influence sur la pharmacocinétique de l'hydralazine.

Au niveau de la pharmacologie, on a remarqué une majoration de la tachycardie lors d'une prise après le repas (in SAULNIER, 87).

Afin de maintenir un effet thérapeutique constant, la prise de ce médicament doit se faire de façon régulière, pendant ou en dehors des repas, mais toujours au même moment dans la journée.

Prazosine (Alpress^{R}, Minipress^{R}).

Les repas n'entraînent aucune modification pharmacocinétique pour la prazosine (MELANDER, 61 - in SAULNIER, 87).

Pour éviter le phénomène de "première dose" (avec hypotension orthostatique), la première prise doit être administrée le soir au coucher. La prise en cours de repas sera conseillée pour améliorer la tolérance digestive.

c - Inhibiteurs de l'enzyme de conversion :

Captopril (Lopril^{R}, Captolane^{R}).

Le repas entraîne une diminution d'intensité de résorption du captopril de 35 % conduisant à une baisse de biodisponibilité de 25 à 50 % (in SAULNIER, 87).

SINGHVI et ses collaborateurs (90) ont étudié l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité du captopril. Douze hommes en bonne santé ont pris 100 mg de captopril, radioactif, per os, à jeun ou après un petit déjeuner, avec 250 ml d'eau. Ils sont restés assis ou debout 2 heures après l'administration. Il a été retrouvé des concentrations plus importantes de captopril à jeun par rapport au repas. La concentration maximale et l'aire sous la courbe sont augmentées à jeun (Cf. Figures 19 et 20) et le temps pour atteindre la concentration maximale est diminué. L'alimentation diminue de manière significative l'absorption et la biodisponibilité du captopril. La biodisponibilité du captopril pris après le repas est égale à environ 67 % de celle à jeun.

Il est habituel de conseiller la prise de captopril une demi-heure avant le repas pour obtenir un effet optimal. L'alimentation ne semble toutefois pas avoir d'incidence sur l'efficacité antihypertensive du captopril (NEUVONEN, 66 - in SAULNIER, 87).

Enalapril (Renitec^{R}).

Le repas n'entraîne pas de modification pharmacocinétique pour l'énalapril. Le moment de sa prise est donc indifférent (NEUVONEN, 66 - in SAULNIER, 87).

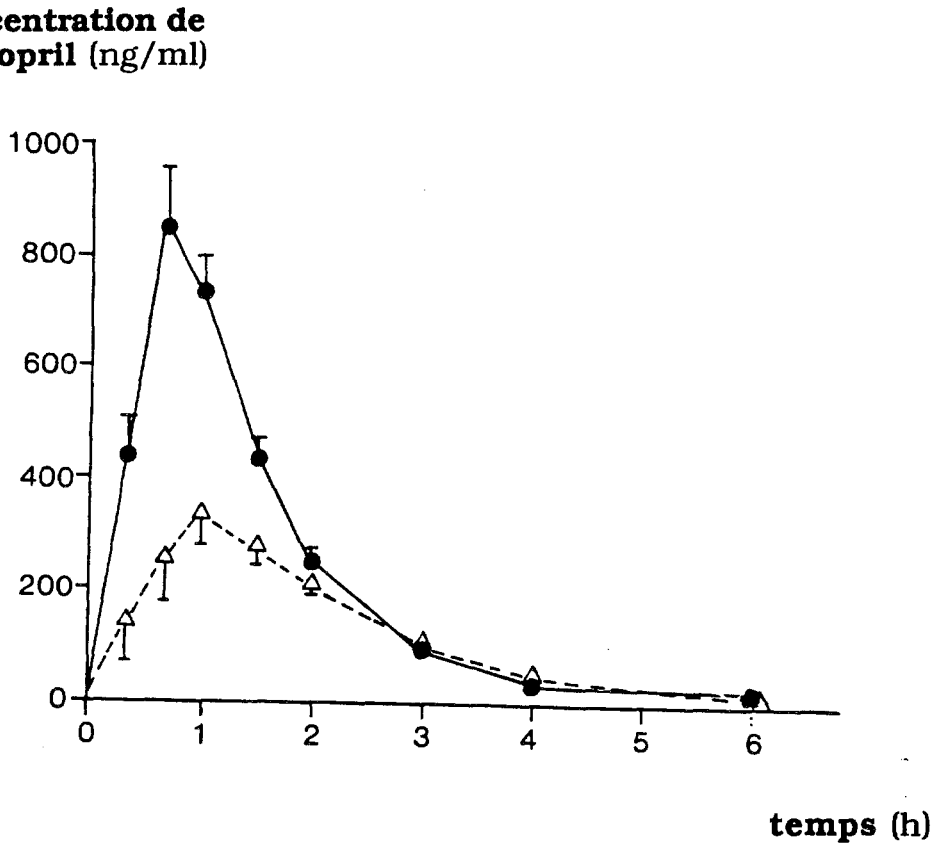
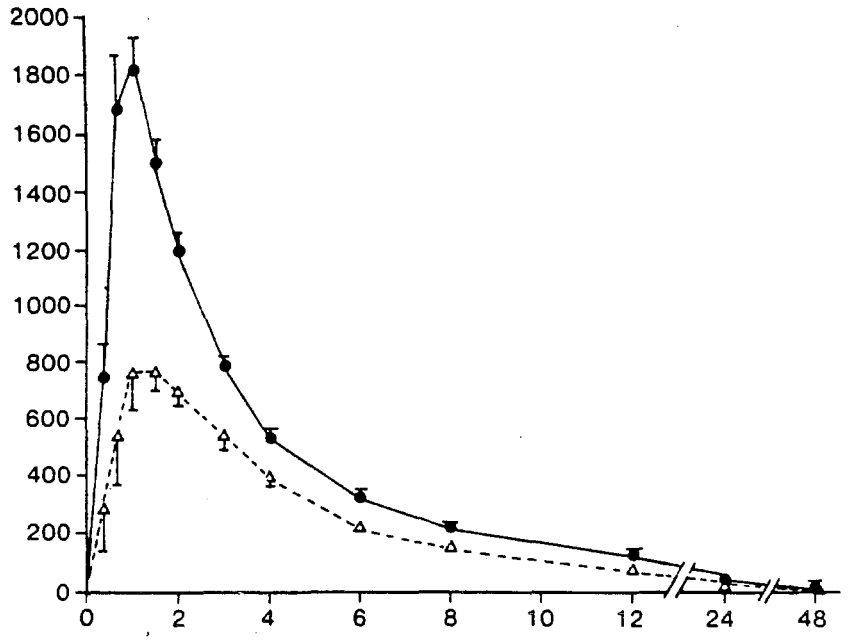


Figure 19 : Concentrations moyennes de CAPTOPRIL inchangé dans le sang de sujets sains après administration d'un seul comprimé de 100 mg de ^{14}C-captopril :

(●) chez 12 sujets à jeun
(Δ) chez 12 sujets nourris.

(SINGHVI, 90).

Concentration de radioactivité totale (ng/ml en équivalents de captopril)



temps (h)

Figure 20 : Concentrations moyennes de radioactivité totale (en équivalents de captopril) dans le sang de sujets sains après administration d'un seul comprimé de 100 mg de ^{14}C-CAPTOPRIL :

(●) chez 12 sujets à jeun
(Δ) chez 12 sujets nourris.

(SINGHVI, 90)

6 - Les bêta-bloquants.

a - A effet de premier passage important.

Ces bêta-bloquants ont des caractéristiques communes. L'alimentation influence leur pharmacocinétique pour les formes galéniques simples. On observe, lorsqu'ils sont pris avec un repas, une diminution de vitesse mais une augmentation d'intensité de leur résorption et une diminution de l'effet de premier passage hépatique par augmentation du flux sanguin splanchnique. L'ensemble de ces phénomènes permet d'obtenir une meilleure biodisponibilité, en particulier lors d'une alimentation riche en protéines. C'est pourquoi les bêta-bloquants à effet de premier passage hépatique important doivent être pris en cours de repas. De nombreux auteurs sont en accord sur ces faits (DESBORDES, 34 LAMY, 52 - MELANDER, 61 - NEUVONEN, 66 - in SAULNIER, 87 - WINSTANLEY, 102).

L'alcool peut modifier l'activité pharmacologique de ces bêta-bloquants. En effet, la prise simultanée d'alcool majore le risque de survenue de troubles psychiques (hallucinations...) Par ailleurs, les bêta-bloquants entraînent une atténuation de la tachycardie et du tremblement de l'hypoglycémie alcoolique (in SAULNIER, 87).

Propranolol (Avlocardyl^{R}, Beprane^{R}).

WALLE et ses collaborateurs (99) ont étudié l'augmentation de biodisponibilité du propranolol due à l'alimentation et l'effet des protéines à ce sujet. Six hommes en bonne santé ont pris 80 mg de propranolol à jeun, et après un petit déjeuner au choix. Ils sont restés au repos pendant l'étude. L'augmentation de l'aire sous la courbe, retrouvée pour les prises post-prandiales, est en moyenne de 53 % (Cf. Figure 21). L'augmentation de la concentration maximale post-prandiale est en moyenne de 70 %. Le temps pour atteindre la concentration maximale est inférieur après avoir mangé. La demi-vie du propranolol est identique. L'hydroxypropranol apparait plus tôt après le repas que lors de la prise à jeun, mais on n'a pas observé d'autre différence significative à propos des métabolites. On a pu observer une corrélation entre le taux de protéines du repas et l'augmentation de

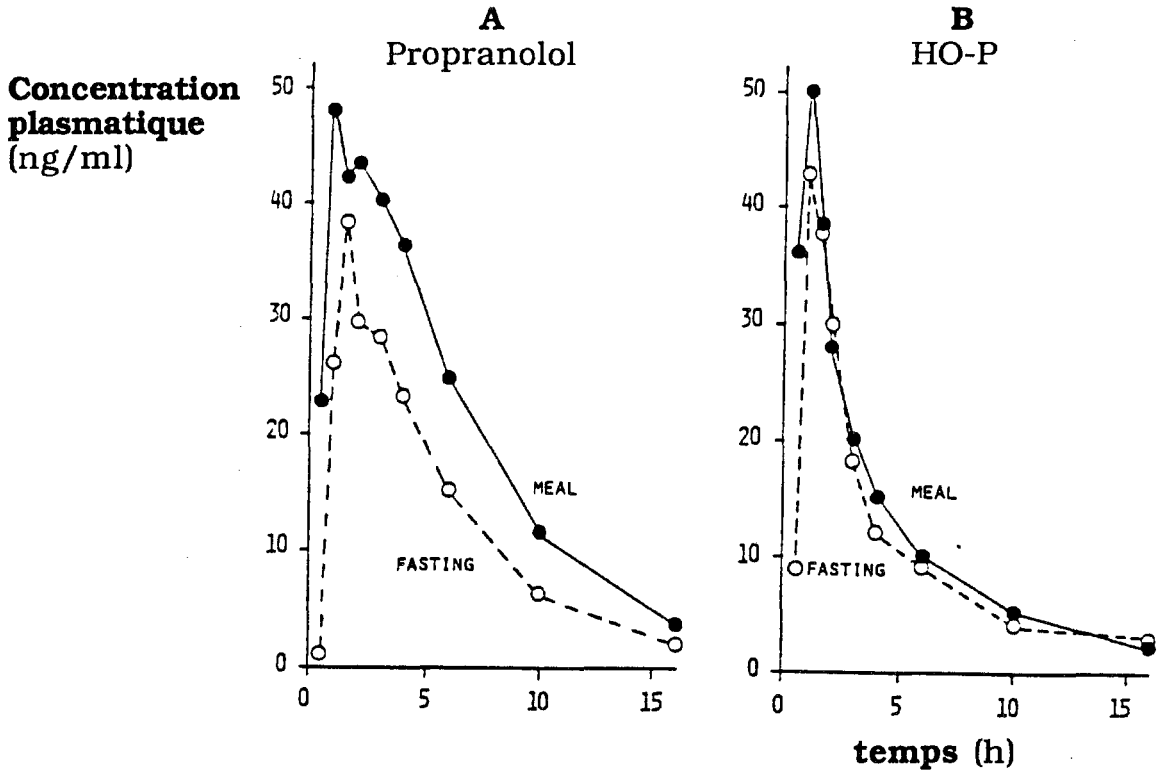


Figure 21 : Concentrations plasmatiques moyennes de PROPRANOLOL, A, et de 4-hydroxypropranolol, B, chez 6 sujets normaux ayant pris 80 mg de médicament per os, à jeun (O) et après un repas (●).

(WALLE, 99)

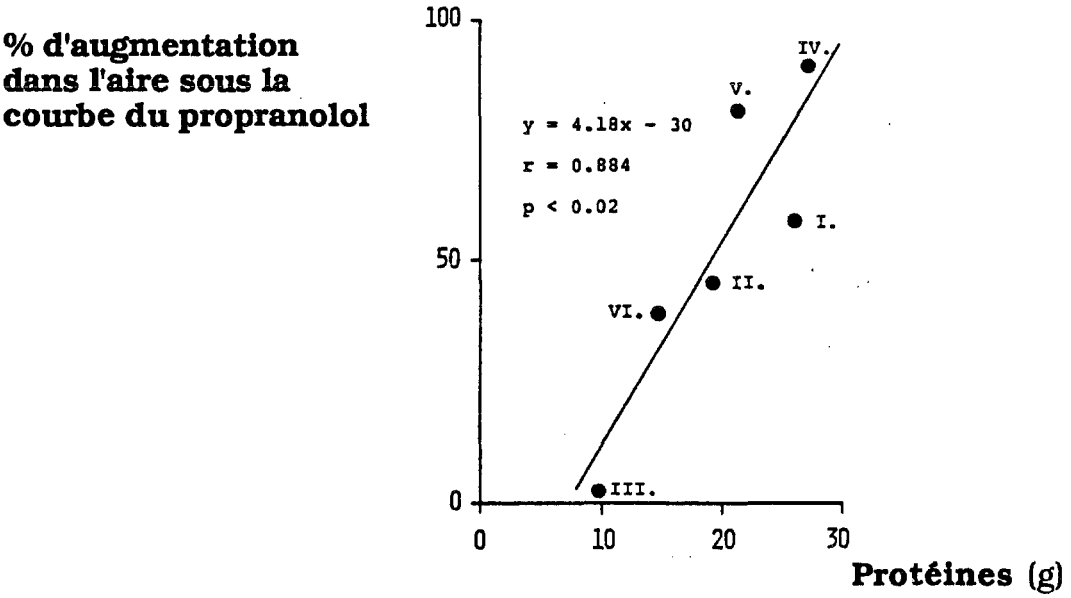


Figure 22 : Relation entre la quantité de protéines ingérées lors du repas et l'augmentation dans l'aire sous la courbe du PROPRANOLOL chez 6 sujets normaux.

(WALLE, 99)

la biodisponibilité du propranolol. Il existe un minimum nécessaire de protéines pour obtenir cet effet ; il est de 7,2 mg. La corrélation est linéaire (Cf. Figure 22). Plus le repas contient des protéines, plus l'augmentation de l'aire sous la courbe est importante. On peut donc penser que l'augmentation de l'aire sous la courbe retrouvée pour les prises post-prandiales doit venir d'une diminution de l'élimination présystémique hépatique du fait d'une augmentation transitoire du flux sanguin hépatique pendant la phase d'absorption. Le flux sanguin hépatique est d'autant plus augmenté que le repas contient des protéines en quantité importante. Le glucose a peu d'effet sur ce flux sanguin.

Mc LEAN et ses collaborateurs (57) ont étudié l'influence de la composition du repas sur la réduction de l'effet de premier passage hépatique du propranolol. Pour cela, huit volontaires en bonne santé ont pris 1 mg/kg de propranolol, à jeun, avec un repas composé de protides (84 %) et de lipides, et avec un repas riche en glucides (93 %). Il a été observé une augmentation de la concentration maximale et de l'aire sous la courbe pour les deux repas de type différent (Cf. Figure 23). L'alimentation diminue donc l'effet de premier passage hépatique du propranolol, induisant une augmentation de sa biodisponibilité. Cet effet peut être dû à une augmentation du flux sanguin et/ou à une inhibiton du métabolisme du propranolol.

BYRNE et ses collaborateurs (21) ont étudié l'influence de l'alimentation sur du propranolol à libération prolongée. Six volontaires en bonne santé ont pris 160 mg de propranolol à libération prolongée, à jeun, ou avec un repas standard. On n'a pas retrouvé de différence significative entre les deux essais. Il n'y a donc pas d'interaction entre l'alimentation et le propranolol sous une forme à libération prolongée.

Labétolol (Trandate^{R}).

MÄNTYLÄ et ses collègues (59) ont étudié l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité du labétolol. Quatre hommes et quatre femmes en bonne santé ont pris 200 mg de labétalol en comprimés (à une couche), à jeun, ou avec un repas de 2100 kJ (500 kcal). Il n'a pas été retrouvé de différence

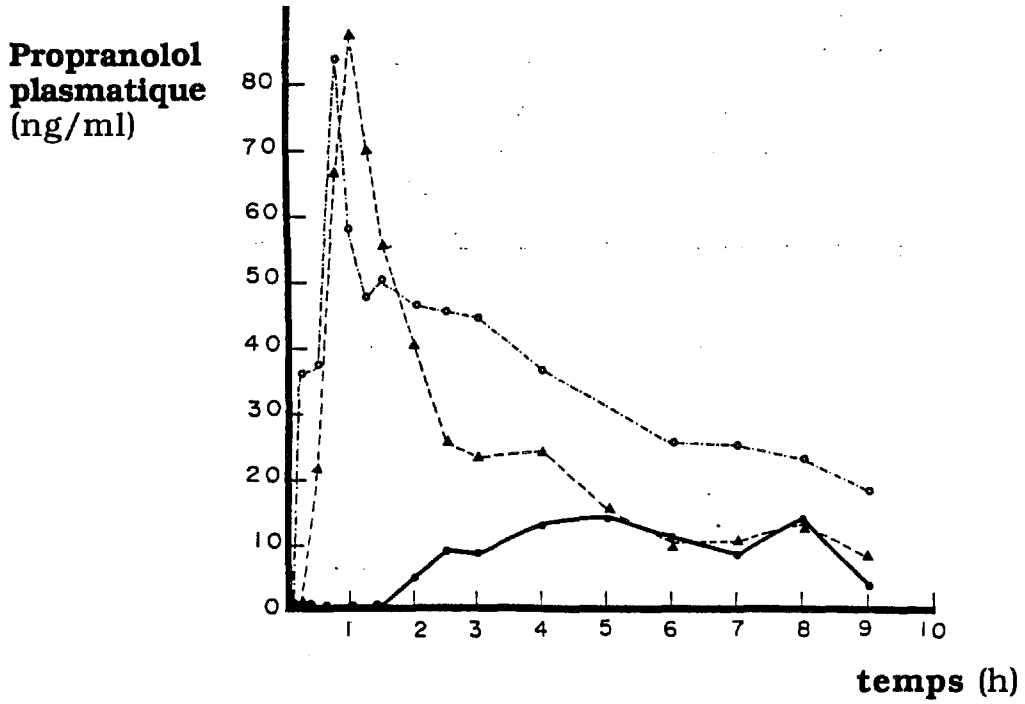


Figure 23 : Influence de l'alimentation ingérée sur les concentrations plasmatiques de PROPRANOLOL chez le sujet 4 ayant pris 1 mg/kg de propranolol, à jeun (●), avec un repas protidique-lipidique (▲), et avec un repas riche en glucides (O).

(Mc LEAN, 57)

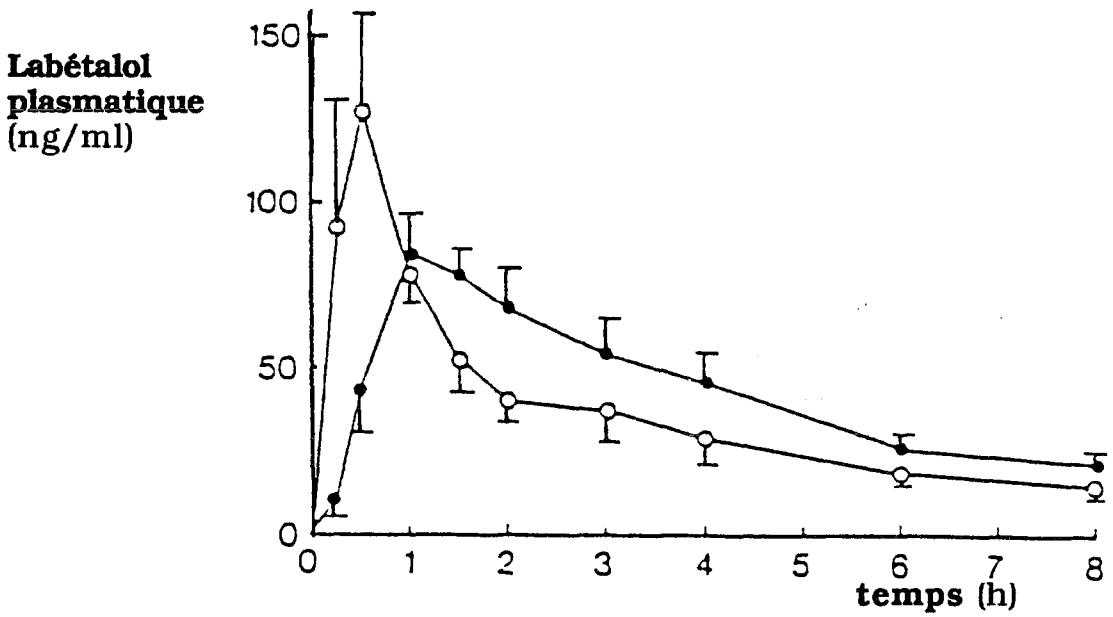


Figure 24 : Concentration plasmatique moyenne de LABETALOL chez 8 volontaires sains, à jeun (O) et après une prise alimentaire (●).

(MÄNTYLÄ, 59)

significative dans les taux sanguins, et la demi-vie du labétalol est identique dans les deux cas (Cf. Figure 24). L'effet sur la tension artérielle du labétalol pris en post-prandial est un peu retardé. L'absorption du labétalol est ralentie avec l'alimentation qui agirait en retardant la vidange gastrique. Mais la biodisponibilité du labétalol est augmentée par la prise alimentaire, du fait d'une diminution de l'effet de premier passage hépatique, due à une augmentation du flux sanguin splanchnique engendrée par l'alimentation.

DANESHMEND et ROBERTS ont également étudié l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité du labétalol (28). Quatre homme et deux femmes en bonne santé ont pris 200 mg de labétalol, à jeun, et après un petit déjeuner. Ils sont restés couchés pendant six heures. On a retrouvé, pour les prises post-prandiales, une augmentation de 11 % dans l'aire sous la courbe, de 21 % pour le volume de distribution, et de 20 % pour la clairance plasmatique. La diminution de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque est plus importante pour les prises post-prandiales (Cf. Figure 25). L'alimentation augmente donc la biodisponibilité du labétalol qui est aussi métabolisé en dehors du foie et du rein (peut-être au niveau intestinal). Mais l'alimentation n'interfère pas de manière significative sur les effets du labétalol. La position couchée visait à minimiser les différences de flux sanguins mais elle ne correspond pas à la situation habituelle. Le labétalol devrait toujours être pris au même moment par rapport au repas pour minimiser les variations possibles.

Métoprolol (Lopressor^{R}, Seloken^{R}).

Oxprénolol (Trasicor^{R}).

Ces deux bêta-bloquants suivent les mêmes modifications pharmacocinétiques que le propranolol ou le labétalol. Le métopropol ne subit pas de modification par l'alcool. Ces bêta-bloquants doivent être pris en cours de repas (in SAULNIER, 87).

Acébutolol (Sectral^{R}).

Le repas n'entraîne pas de modification pharmacocinétique significative pour l'acébutolol, bien que son

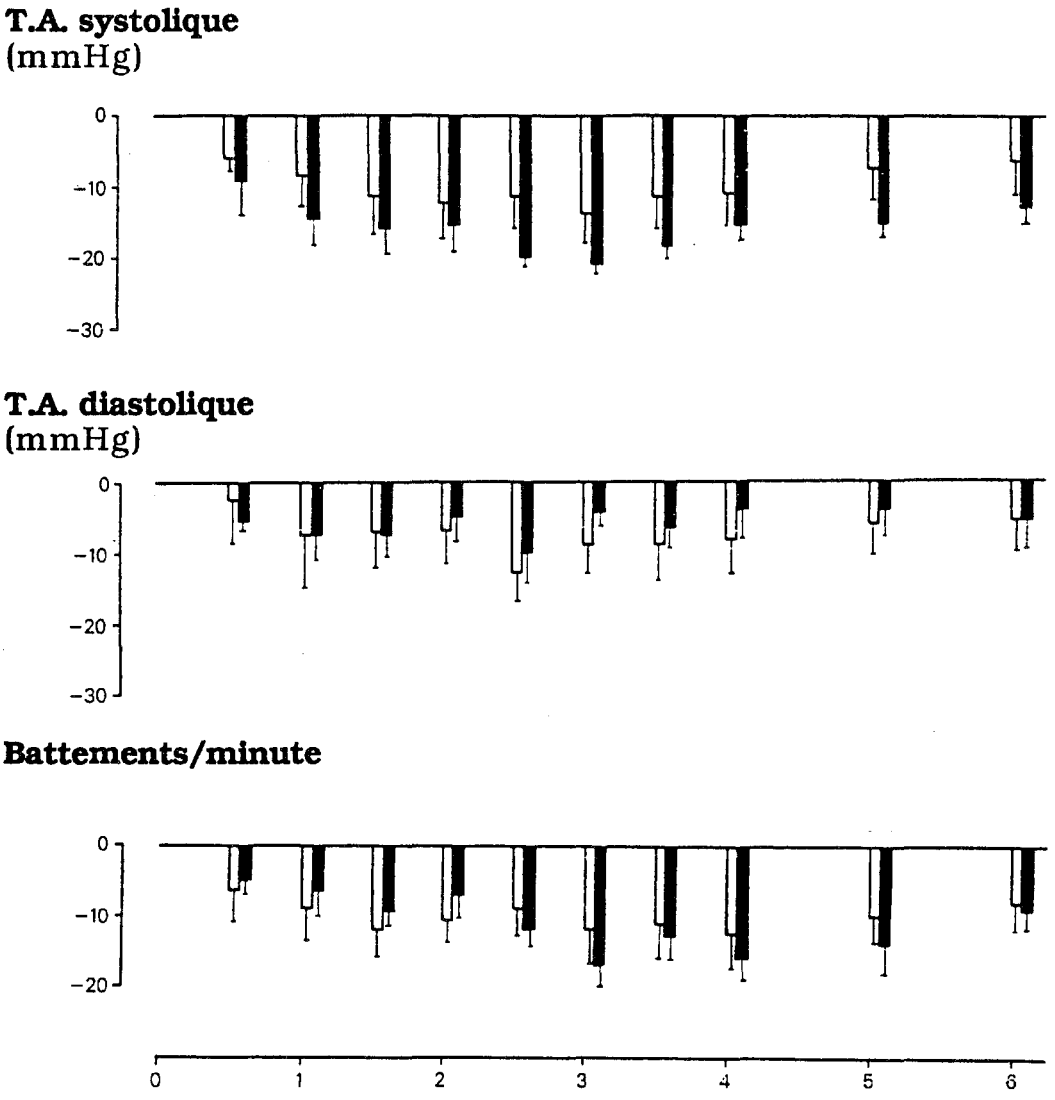


Figure 25 : Diminution moyenne de la tension artérielle (T.A.) systolique et diastolique en position couchée et de la fréquence cardiaque chez 6 sujets sains après une prise de 200 mg de LABETALOL per os, à jeun (□) et après un repas standard (■).

(DANESHMEND, 28)

métabolite actif, le diacétalol, présente une concentration plasmatique diminuée. L'alcool n'induit pas de modification significative non plus.

b - <u>A effet de premier passage faible ou nul</u>.

De même que pour les bêta-bloquants à effet de premier passage important, la prise simultanée d'alcool avec des bêta-bloquants à effet de premier passage faible ou nul augmente le risque de survenue de troubles psychiques (hallucinations...). Les bêta-bloquants entraînent une atténuation de la tachycardie et du tremblement de l'hypoglycémie alcoolique.

<u>Aténolol</u> (Ténormine^{R}).

Les repas entraînent une diminution de l'intensité de résorption et de la biodisponibilité de l'aténolol. Les repas entravent son absorption car il s'agit du plus hydrosoluble des bêta-bloquants (POUZAUD, 73). De nombreux auteurs ont pu constater cette interaction (in SAULNIER, 87 - MELANDER, 61 - NEUVONEN, 66). Les cations divalents ou trivalents retrouvés dans le lait et les laitages (en particulier le calcium) peuvent réduire la biodisponibilité de l'aténolol (in SAULNIER, 87).

Par conséquent, la prise de l'aténolol doit se faire à distance des repas.

<u>Sotalol</u> (Sotalex^{R}).

Les repas et les laitages induisent les mêmes phénomènes avec le sotalol qu'avec l'aténolol. Lors d'une prise aiguë d'alcool, on retrouve une augmentation du pic plasmatique et de la biodisponibilité du sotalol. Par contre, on obtient une diminution de sa vitesse de résorption en cas de prise avec un volume d'eau supérieur à 250 ml (in SAULNIER, 87).

La prise du sotalol doit donc se faire de préférence à distance des repas.

Pindolol (Visken^{R}).

Le repas peut entraîner une augmentation de la vitesse de résorption du pindolol sans modification de sa biodisponibilité. Son moment de prise est indifférent.

Tertatolol (Artex^{R}).

L'alimentation n'engendre pas de modification pharmacocinétique pour le tertalolol. Son moment de prise est indifférent par rapport au repas mais une prise unique quotidienne est conseillée le matin (in SAULNIER, 87).

Bétaxolol (Kerlone^{R}).
Nadolol (Corgard^{R}).
Penbutolol (Bétapressine^{R}).
Timolol (Timacor^{R}).

Pour ces quatre bêta-bloquants, le repas entraîne une diminution de vitesse de résorption sans modification de leur biodisponibilité. Leur moment de prise est donc indifférent (in SAULNIER, 87).

MÄNTYLÄ et ses collaborateurs (60), ont étudié l'effet de l'alimentation sur la pharmacocinétique du timolol. Dix hommes et deux femmes en bonne santé ont pris 10 mg de maléate de timolol à jeun ou avec un petit déjeuner standard de 3566 kJ (soit 853 kcal). On n'a pas retrouvé de différence significative dans les paramètres pharmacocinétiques du timolol en fonction de ces conditions de prise (Cf. Figure 26). Avec l'alimentation, on retrouve un retard d'absorption et une augmentation de la demi-vie qui ne sont pas significatifs. Les effets de l'alimentation sur la pharmacocinétique du timolol sont donc négligeables.

7 - Les cardiotoniques.

Digoxine (Digoxine^{R}).

Des études chez des sujets sains ont montré que l'ingestion de digoxine après des aliments ne changeait pas de manière significative la totalité de son absorption mais que le pic de concentration sérique était diminué et que l'absorption était légèrement retardée. Chez 21 malades recevant de la digoxine, une

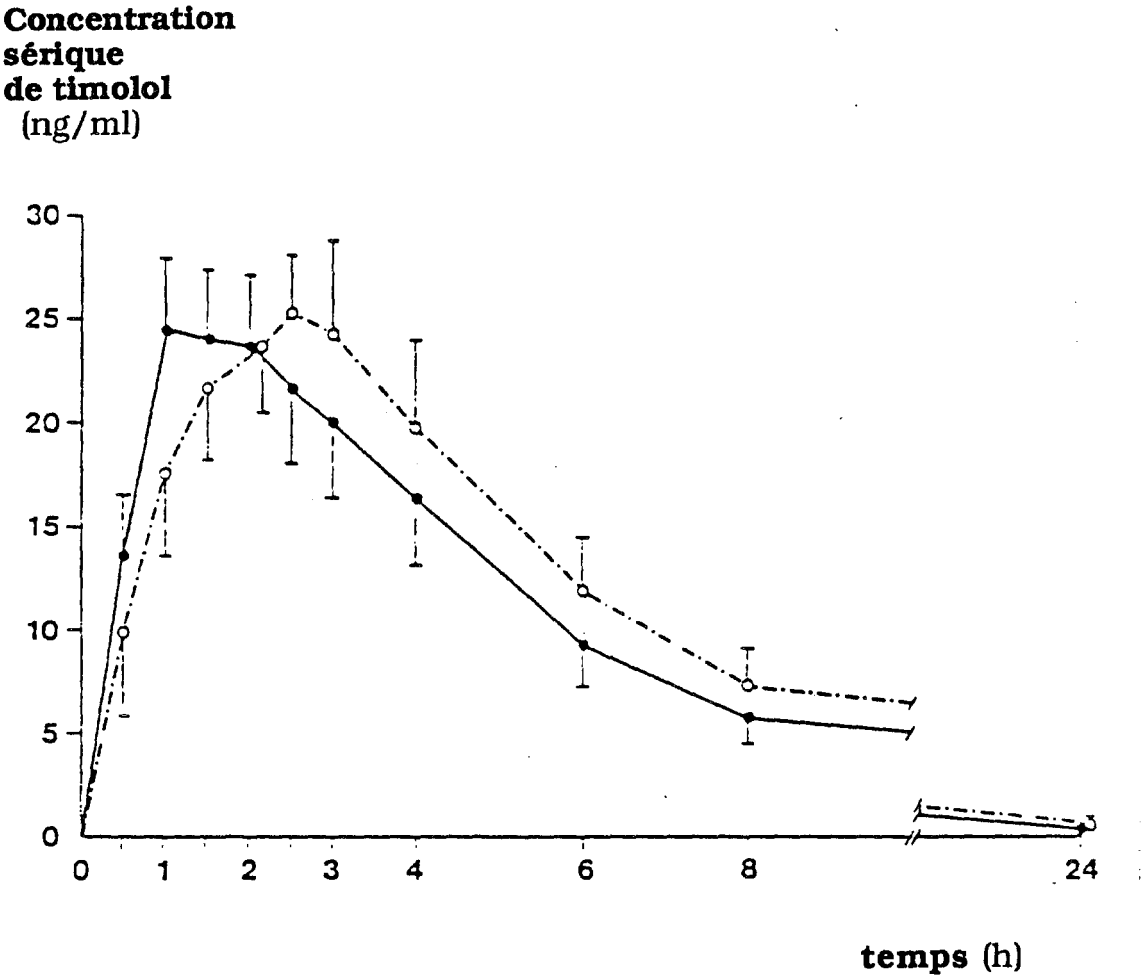


Figure 26 : Concentrations sériques moyennes de TIMOLOL après une dose unique prise à jeun (●——●) et non à jeun (o-·-o).

(MÄNTYLÄ,60)

étude de quatre semaines en cross-over n'a pas révélé de différence dans les concentrations plasmatiques selon que la digoxine était prise régulièrement après les repas ou à jeun. Aucune recommandation spécifique n'est donc nécessaire pour administrer la digoxine selon HANSTEN (46).

SAULNIER (87) précise que la diminution de vitesse de résorption due à l'alimentation ne concerne que les comprimés (et non pas les solutions par exemple). Le volume d'eau coadministré n'influence pas la pharmacocinétique de la digoxine.

DESBORDES (32) conseille, pour la digoxine et les glucosides de la digitale, d'éviter l'alcool qui diminue leur absorption intestinale ainsi que les aliments riches en calcium. Il serait bénéfique de consommer des aliments riches en potassium (bananes, oranges...) et de suivre un régime pauvre en protéines car ces glucosides se fixent fortement sur les protéines plasmatiques (à 80 % pour l'acétyldigoxine, à 90 % pour la digitoxine, mais seulement à 20 % pour la digoxine).

Le moment de prise de la digoxine est donc indifférent en ce qui concerne sa pharmacocinétique mais toutefois la prise lors des repas permet de réduire les phénomènes d'intolérance digestive.

8 - <u>Les diurétiques</u>.

a - <u>Inhibiteurs de l'anhydrase carbonique</u>.

<u>Acétazolamide</u> (Diamox^{R}).

Le repas entraîne une diminution de l'intensité de résorption de l'acétazolamide. L'activité optimale de ce médicament est obtenue par une prise à distance des repas (in SAULNIER, 87).

DESBORDES (30) conseille d'éviter les aliments acidifiants ainsi que les boissons acides avec l'acétazolamide.

b - <u>Diurétiques hypokaliémiants</u>.

***Thiazidiques et apparentés.**

<u>Bendroflumethiazide</u> (Naturine^{R}).

Le repas n'entraîne pas de modification pharmacocinétique pour ce diurétique. On notera qu'il existe un

risque d'hypotension orthostatique avec l'alcool. Le laboratoire conseille la prise au cours du repas (in SAULNIER, 87).

Hydrochlorothiazide (Esidrex^{R}).

L'alimentation engendre une augmentation de biodisponibilité de l'hydrochlorothiazide. Ceci est dû à un retard de la vidange gastrique qui permet un passage plus lent du principe actif au niveau des sites de résorption (in SAULNIER, 87).

Un régime alimentaire riche en potassium permet d'obtenir une supplémentation suffisante pour les posologies habituelles. On conseillera donc de consommer des aliments riches en potassium comme les bananes, les abricots et les oranges (DESBORDES, 32).

Pour obtenir l'activité optimale de l'hydrochlorothiazide, on conseillera de le prendre au cours du repas.

Indapamide (Fludex^{R}).

L'alimentation n'entraîne pas de modification pharmacocinétique pour l'indapamide. Son moment de prise est donc indifférent (in SAULNIER, 87).

Acide tiénilique (Diflurex^{R}).

Il n'y a pas de recommandation particulière à signaler à propos de l'alimentation et de l'acide tiénilique. Il faut néanmoins noter qu'un apport liquidien important (1,5 à 2 litres par 24 heures) réduit le risque d'oligoanurie, survenant notamment chez les sujets hyperuricémiques ou alcooliques (in SAULNIER, 87).

*** Diurétiques de l'anse.**

Furosemide (Lasilix^{R}).

Les repas entraînent une diminution de la vitesse de résorption du furosemide, sans modification de sa biodisponibilité. Son moment de prise est donc indifférent (in SAULNIER, 87).

On conseillera de manger des aliments riches en potassium (bananes, abricots, oranges) de même que pour les diurétiques thiazidiques (DESBORDES, 32).

c - Diurétiques d'épargne potassique.

Amiloride (Modamide^{R}, en association avec l'hydrochlorothiazide dans Moduretic^{R}).

Le repas entraîne une diminution de l'intensité de l'absorption de l'amiloride de manière significative (in SAULNIER, 87). Le risque d'hyperkaliémie peut être majoré par une alimentation riche en potassium. Pour obtenir l'activité optimale de l'amiloride, il est nécessaire de prendre ce médicament à distance des repas. Cette recommandation s'applique également à l'association amiloride-hydrochlorothiazide.

Canrénone (Phanurane^{R}).

Spironolactone (Aldactone^{R}, Practon^{R}, Spiroctan^{R}, en association dans l'Aldactazine^{R}, Spiroctazine^{R}).

Pour ces deux diurétiques, le repas entraîne une augmentation de l'intensité de leur résorption, du fait d'une meilleure solubilisation, pouvant doubler leur biodisponibilité (in SAULNIER, 87 - in HANSTEN, 46).

On conseillera aux patients d'éviter les aliments riches en potassium (bananes, abricots, oranges) qui peuvent majorer l'hyperkaliémie induite par ces diurétiques. L'activité optimale de ces médicaments est donc obtenue lors de leur prise au cours des repas.

OVERDIEK et MERKUS (67) ont étudié l'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité de la spironolactone. Sept hommes et deux femmes en bonne santé ont pris 200 mg de spironolactone per os avec 50 ml d'eau, à jeun et après un petit déjeuner de 508 kcal. L'alimentation a augmenté considérablement l'aire sous la courbe et la concentration maximale de la spironolactone et de ses métabolites (dont la canrénone) (Cf. Figure 27). Le temps pour obtenir la concentration maximale et la demi-vie sont restés identiques. La spironolactone est peu soluble dans l'eau. Les lipides présents dans l'alimentation peuvent augmenter la dissolution d'un principe actif peu soluble dans l'eau en stimulant la sécrétion biliaire. Une autre explication serait un retard dans l'évacuation gastrique et le transit intestinal causé par l'alimentation, ce qui entraînerait une dissolution plus complète ou une augmenta-

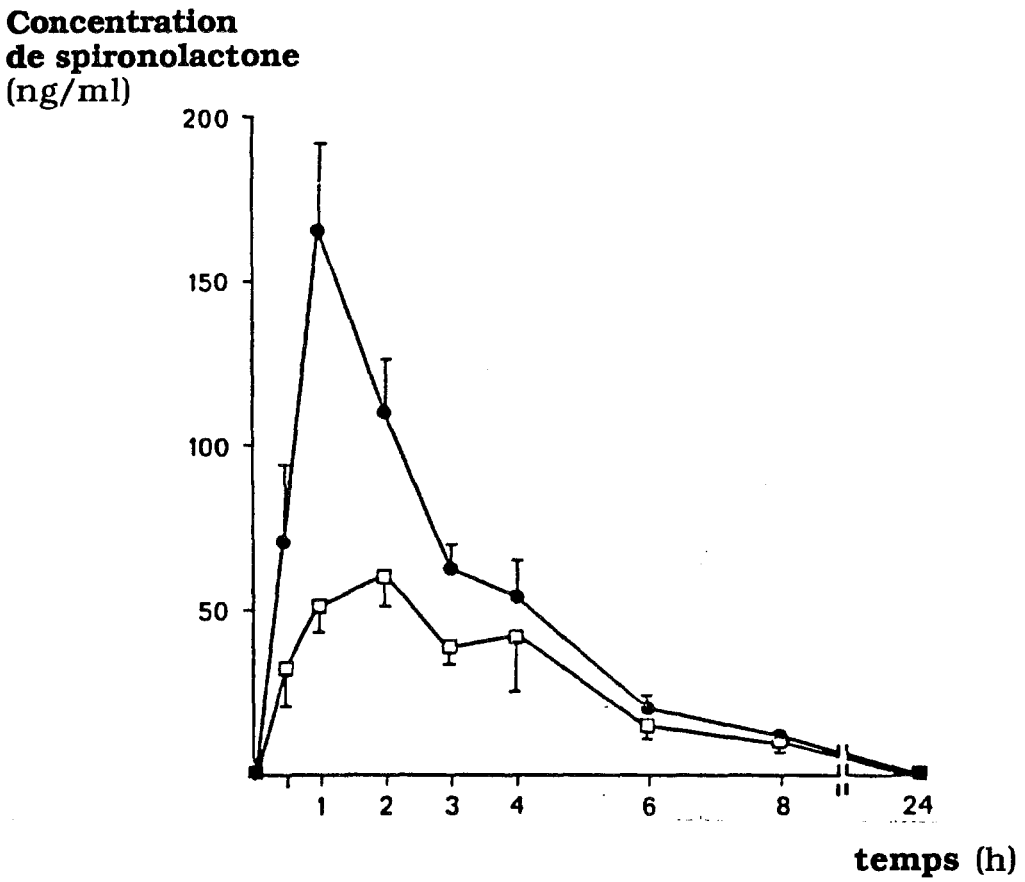


Figure 27 : Concentrations sériques moyennes de SPIRONOLACTONE chez 9 volontaires ayant pris 200 mg de spironolactone per os, à jeun (□) et non à jeun (●).

(OVERDIEK, 67)

tion du temps de séjour au site d'absorption optimum. Si les effets indésirables peuvent être attribués aux métabolites, cette étude indiquerait que les effets indésirables pourraient être réduits en prenant une dose inférieure de spironolactone avec l'alimentation, sans perdre d'activité thérapeutique.

9 - Les vasodilatateurs périphériques et cérébraux.

Cétiédil (Stratène^{R}, Vasocet^{R}).

Dihydroergotoxine (Hydergine^{R}, Optamine^{R}, Perenan^{R}, Segolan^{R}, Simactil^{R}).

Pour ces deux principes actifs, la prise en cours de repas améliore la tolérance digestive (in SAULNIER, 87).

Naftidrofuryl (Gevatran^{R}, Naftilux^{R}, Praxilène^{R}).

Le naftidrofuryl est susceptible d'engendrer des irritations, voire une ulcération oesophagienne. C'est pourquoi il est préférable de le prendre en cours de repas et accompagné d'un grand verre d'eau. Il faudra éviter de le prendre au coucher (in SAULNIER, 87).

Papavérine (Albatran^{R}, Dicertan^{R}).

Le repas semble augmenter la biodisponibilité de la papavérine pour deux raisons. Il diminue l'effet de premier passage hépatique par augmentation du flux sanguin splanchnique et l'augmentation du temps de séjour gastrique favorise un passage plus lent au niveau des sites de résorption (sa résorption a lieu dans une zone étroite de pH) Ainsi, SAULNIER (87) préconise de prendre la papavérine au cours du repas pour améliorer son efficacité et sa tolérance digestive.

DESBORDES (34) conseille d'éviter les régimes riches en lipides, ainsi que les breuvages alcoolisés riches en histamine qui majorent l'activité papavérinique.

Vincamine (Oxovinca^{R}, Pervincamine^{R}, Tripervan^{R}, Vinca^{R}, Vincafor^{R}, Vincimax^{R}).

L'alimentation entraîne une augmentation de la durée de la vidange gastrique qui favorise un passage plus lent au niveau des sites de résorption. Cette observation ne s'applique pas aux formes galéniques à libération prolongée. La prise de la vincamine au cours du repas permet d'améliorer sa tolérance digestive (in SAULNIER, 87).

10 - Les anti-agrégants plaquettaires.

Dipyridamole (Cleridium^{R}, Coronarine^{R}, Perkod^{R}, Persantine^{R}, Prandiol^{R}, Protangix^{R}).

Ticlopidine (Ticlid^{R}).

Pour ces deux principes actifs, la prise en cours de repas permet d'améliorer leur tolérance digestive (in SAULNIER, 87).

Sulfinpyrazone (Anturan^{R}).

L'alimentation peut entraîner une diminution de la vitesse et de l'intensité de sa résorption (mais avec des variations inter-individuelles). Il faut noter une possibilité d'effet antabuse avec l'alcool. La prise de la sulfinpyrazone en dehors des repas semble préférable si la tolérance digestive le permet (in SAULNIER, 87).

11 - Divers.

Acide tranexamique (Exacyl^{R}).

L'alimentation n'entraîne pas de modification pharmacocinétique pour l'acide tranéxamique. Par conséquent, son moment de prise est indifférent (in SAULNIER, 87).

C - Neurologie et psychiatrie

Dans ce chapitre, nous allons aborder les médicaments suivants :

- Les anti-épileptiques.
- Les antiparkinsoniens.
- Les relaxants neuromusculaires.
- Les antidépresseurs.
- Le lithium.
- Les hypnotiques.
- Les neuroleptiques.
- Les psychostimulants.
- Les anxiolytiques.
- Les antimigraineux.
- Les analgésiques centraux-narcotiques.
- Les antivertigineux.

1 - Les anti-épileptiques.

Carbamazépine (Tégrétol^{R})

L'activité de la carbamazépine est majorée si elle est prise pendant un repas (DESBORDES, 31). En effet, on observe une augmentation de sa résorption en particulier avec des aliments gras. Cet effet est dû à une meilleure solubilisaton et à une sécrétion accrue d'acides biliaires (in SAULNIER, 87 - LAMY, 52).

En cas d'association à des traitements alcalinisant les urines, il est préférable d'éviter les aliments ou les boissons pouvant potentialiser cet effet. L'alcalinisation entraîne une diminution de l'élimination de la carbamazépine (in SAULNIER, 87).

Il faut éviter de consommer des boissons alcoolisées et de l'eau en quantité importante (risque d'intoxication à l'eau et de potentialisation de la toxicité de l'alcool) (in SAULNIER, 87 - DESBORDES, 31).

C'est la prise en cours de repas qui permet d'obtenir l'efficacité optimale de la carbamazépine mais il est surtout important de prendre régulièrement ce médicament au même moment dans la journée.

Clonazépam (Rivotril^{R}).

Le clonazépam est également susceptible de potentialiser la toxicité de l'alcool. La prise de la dose la plus forte doit se faire le soir, afin de ne pas être trop gêné par le phénomène de somnolence induit par ce médicament (in SAULNIER, 87).

Phénytoïne (Di-hydan^{R}).

L'alimentation, en règle générale, augmente la résorption de la phénytoïne, et particulièrement les aliments gras. Cet effet est dû à une meilleure solubilisation et à une sécrétion accrue de sels biliaires. Ainsi, les aliments et le lait peuvent accélérer et augmenter l'absorption de la phénytoïne chez de nombreux patients (NEUVONEN, 66).

SEKIKAWA et ses collaborateurs (89) ont étudié l'influence de la diététique sur la biodisponibilité de la phénytoïne. Cinq hommes en bonne santé ont absorbé 500 mg de phénytoïne avec un repas équilibré ou un repas lipidique ou à jeun. Ila été observé que le repas augmente la biodisponibilité de la phénytoïne, bien qu'il entraîne un retard d'absorption. Celui-ci peut s'expliquer par un faible mixage stomacal et intestinal, ainsi que par la formation de complexes avec des composants alimentaires. Le taux d'élimination urinaire des métabolites est supérieur lors de la prise d'un repas équilibré, par rapport à une prise à jeun. L'augmentation de l'absorption de la phénytoïne due à l'alimentation peut s'expliquer par le fait que la dispersion et la dissolution de la phénytoïne (qui est peu soluble dans l'eau) ont été augmentées par l'alimentation et que la rétention intestinale a été prolongée. La sécrétion de bile induite par l'alimentation peut améliorer la dissolution de la phénytoïne lipophile. Avec le repas équilibré, on observe une augmentation de biodisponibilité pour tous les sujets et les variations inter-individuelles sont faibles. Par contre, avec le repas riche en lipides, les variations d'augmentation de biodisponibilité sont plus larges qu'avec le repas équilibré. La sécrétion induite de bile pourrait ne pas être suffisante pour émulsionner à la fois les lipides et la phénytoïne. L'absorption de la phénytoïne est donc limitée par son

taux de dissolution. L'alimentation peut influencer l'absorption de la phénytoïne, avec, comme facteur majeur, la sécrétion induite de bile.

WINSTANLEY (102) précise également que l'alimentation augmente la biodisponibilité de la phénytoïne par un effet favorable sur son absorption, et non par une perturbation du premier passage hépatique. Le métabolisme hépatique de la phénytoïne étant saturable, il est relativement difficile d'utiliser ce médicament à son efficacité optimum.

L'alcool intervient aussi dans la pharmacocinétique de la phénytoïne. Lors d'une intoxication aiguë, l'effet anti-épileptique est augmenté par inhibition enzymatique. Par contre, dans l'éthylisme chronique, l'effet anti-épileptique est diminué par induction enzymatique (in SAULNIER, 87).

Il est important de prendre ce médicament toujours au même moment dans la journée. La prise en cours de repas permet d'obtenir un effet optimal et améliore la tolérance digestive.

Progabide (Gabrène^{R}).

La biodisponibilité du progabide n'est généralement pas influencée par l'alimentation, mais dans certains cas une réduction de sa biodisponibilité serait possible. Par conséquent, il faut conseiller de prendre ce médicament toujours au même moment dans la journée (in SAULNIER, 87).

Valproate de sodium (Depakine^{R}, Valproate^{R}).

L'alimentation pourrait diminuer l'intensité de la résorption du valproate de sodium, et/ou modifier sa vitesse (BRUGUEROLLE, 20 - in SAULNIER, 87).

On conseillera d'éviter les boissons gazeuses et de prendre ce médicament toujours au même moment dans la journée. Bien que l'effet optimal soit obtenu lors des prises à distance des repas, la prise en cours de repas permet d'améliorer la tolérance digestive.

2 - Les antiparkinsoniens.

Amantadine (Mantadix^{R}).

L'alimentation n'interagit pas avec la pharmacocinétique de l'amantadine. Mais l'alcool peut entraîner une hypotension orthostatique et une potentialisation de ses effets toxiques. L'amantadine peut donc être prise à n'importe quel moment. On évitera toutefois de la prendre le soir du fait d'un possible effet excitant (in SAULNIER, 87).

Trihexyphénidyle (Artane^{R}, Parkinane^{R}).

Il faut déconseiller la consommation d'alcool avec le trihexyphénidyle car des troubles neuropsychiques sont alors possibles (in SAULNIER, 87).

Lévodopa (Larodopa^{R}, Modopar^{R}, Sinemet^{R}).

Il est intéressant de faire un bref rappel sur le sort de la lévodopa dans l'organisme. La lévodopa est un acide aminé rapidement absorbé au niveau du tube digestif et transformé en dopamine par la dopa-décarboxylase périphérique, le phosphate de pyridoxal (ou vitamine B6) étant le cofacteur de cette décarboxylase périphérique. Seule, une faible quantité de lévodopa arrive à franchir la barrière hémato-encéphalique pour être transformée en dopamine au niveau des noyaux gris centraux, sous l'action de la dopadécarboxylase cérébrale. Les spécialités telles que Modopar^{R} et Sinemet^{R} contiennent un inhibiteur de la dopadécarboxylase périphérique, permettant ainsi le passage d'une plus grande quantité de L-dopa dans le compartiment cérébral. La lévodopa est un exemple intéressant d'inhibition compétitive créée par des composants alimentaires.

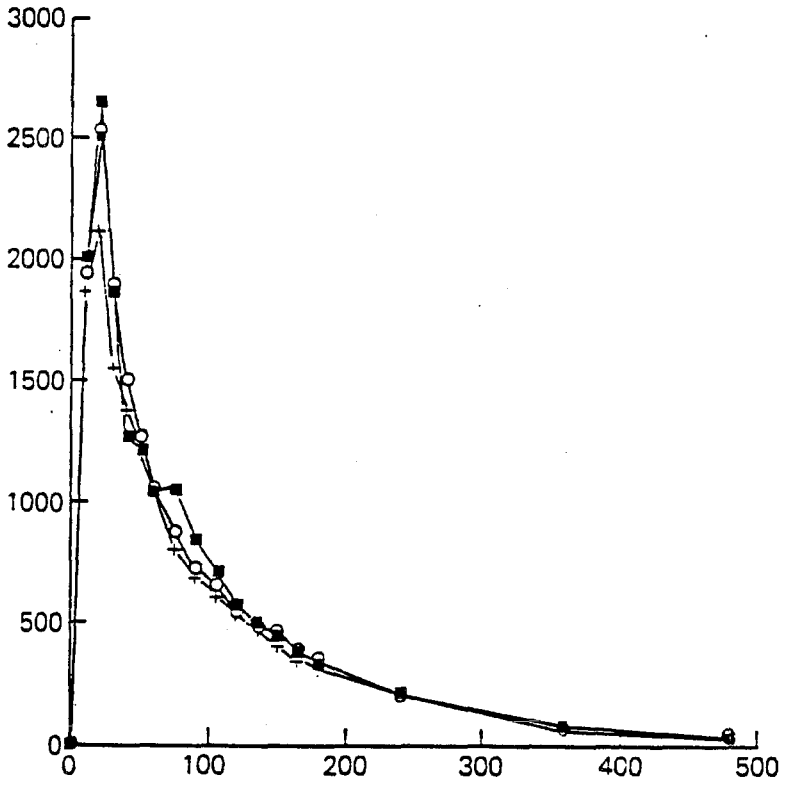
La vitamine B6 contenue dans certains aliments (haricots, abats, noix) agit en coenzyme de la décarboxylase et contribue à la transformation de la lévodopa en dopamine. Cette interaction est fortement réduite pour les spécialités contenant un inhibiteur (LAMY, 52 - in SAULNIER, 87). De plus, le repas, qui réduit la vitesse de vidange gastrique, favorise le contact entre la lévodopa et la décarboxylase des acides aminés aromatiques de la muqueuse gastrique.

On observe une diminution d'intensité de résorption de la lévodopa par compétition avec les acides aminés alimentaires au niveau du site de résorption. Le même phénomène de compétition réduit le passage cérébral de la lévodopa. L'alcool facilite, par contre, la diffusion de la lévodopa dans le système nerveux central.

De nombreux auteurs sont d'avis que les régimes riches en protéines diminuent l'efficacité du traitement par la lévodopa du fait de cette compétition entre acides aminés, retardant l'arrivée du pic de concentration plasmatique de la lévodopa et diminuant son passage à travers la barrière hémato-encéphalique (NEUVONEN, 66 - in HANSTEN, 46).

ROBERTSON et ses collaborateurs (78) ont étudié l'influence du contenu des repas en protéines sur la pharmacocinétique de la lévodopa. Cette étude avait pour but de clarifier l'étendue et la contribution des changements dans la cinétique périphérique de la lévodopa dûs à l'interaction répertoriée entre l'apport protéique et la réponse clinique. Huit hommes en bonne santé ont pris 1,5 g de paracétamol (marqueur de la vidange gastrique) et 125 mg de lévodopa avec 100 ml d'eau, à jeun, ou après un repas contenant 10,5 g ou 30,5 g de protéines. Les courbes de concentration en fonction du temps sont identiques dans chaque cas pour le paracétamol ou la lévodopa (Cf. Figure 28). Dans d'autres études, il est montré de façon constante que l'efficacité de la lévodopa est diminuée par un apport protéique journalier dépassant 1,6 g/kg ou une charge en protéines de 0,4 g/kg (soit environ 28 g). ROBERTSON et ses collaborateurs n'ont pas retrouvé une prolongation significative de la vidange gastrique par les repas tests. La lévodopa elle-même retarde la vidange gastrique. L'aire sous la courbe après un repas pauvre en protéines est inférieure de 10 % par rapport aux prises à jeun. Ils n'ont pas retrouvé non plus de manière évidente que l'augmentation de concentration en apport protéique à 30,5 g résulte en un changement supplémentaire dans l'absorpton de la lévodopa. Par conséquent, ni la compétition pour un transport actif depuis la lumière intestinale, ni un changement dans la vidange gastrique n'ont contribué à l'interaction observée entre l'apport protéique et la réponse clinique de la lévodopa. Il est

Concentration plasmatique de lévodopa (ng/ml)



temps (mn)

Figure 28 : Influence du contenu en protéines des repas sur la courbe de concentration plasmatique de la LEVODOPA en fonction du temps. Les résultats sont les moyennes chez 8 volontaires.

■ à jeun
\+ repas pauvre en protéines
O repas riche en protéines

(ROBERTSON, 78)

probable que les bénéfices cliniques d'un régime pauvre en protéines chez les patients traités par lévodopa viennent d'une diminution de compétition pour le transport à travers la barrière hémato-encéphalique.

En conclusion, il est préférable de prendre la lévodopa à distance des repas pour obtenir un effet optimal si la tolérance digestive le permet. L'apport protéique du parkinsonien ne doit pas être limité mais réparti au cours de la journée (NEUVONEN, 66 - in SAULNIER, 87).

3 - Les relaxants neuromusculaires.

Baclofène (Lioresal^{R}).

La prise en cours de repas du baclofène permet d'améliorer la tolérance digestive (in SAULNIER, 87).

Idrocilamide (Brolitène^{R}).

L'idrocilamide entraîne une diminution de la biotransformation hépatique de la caféine et potentialise donc ses effets pharmacologiques ou toxiques. On conseillera donc d'éviter ou de diminuer la consommation de café avec ce médicament. Son moment de prise est indifférent (in SAULNIER, 87).

4 - Les antidépresseurs.

a - I.M.A.O. non sélectifs.

Iproniazide (Marsilid^{R}).

Nialamide (Niamide^{R}).

L'interaction pharmacologique entre les I.M.A.O. et la tyramine (ainsi que les autres amines vasopressives) a déjà été détaillée dans le chapitre I B.2 - d). Nous rappelons simplement que la consommation d'aliments et de boissons riches en tyramine ou autres amines vasopressives est à proscrire, pour éviter tout risque d'accident d'hypertension paroxystique. Cette interaction est beaucoup moins importante avec les I.M.A.O. sélectifs de la monoamine oxydase de type A. Un phénomène semblable, quoique moins important, peut s'observer avec des boissons riches en bases xanthiques (café, thé, sodas à base de cola). (Anonyme, 4 - LIPPMANS, 56 - in MARTINDALE, 34 - in SAULNIER, 87).

Il faut aussi noter que les I.M.A.O. renforcent les effets toxiques de l'alcool. Ces I.M.A.O. ne sont pas employés fréquemment du fait de leur maniement délicat et de leurs nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires.

Leur moment de prise est indifférent mais on conseillera d'éviter la prise après 16 h en raison de l'effet stimulant de ces médicaments.

b - Tricycliques et autres.

*** à effet stimulant :**

Quinupramine (Kinupril^{R}).
Désipramine (Pertofran^{R}).
Amineptine (Survector^{R}).
Métapramine (Timaxel^{R}).
Viloxazine (Vivalan^{R}).

Les antidépresseurs tricycliques potentialisent les effets toxiques de l'alcool, sauf l'amineptine et la viloxazine. Pour la désipramine, DESBORDES (32) préconise d'éviter de consommer des jus de fruits, des boissons acides, ainsi qu'un régime acidifiant. Leur moment de prise est indifférent mais on conseillera d'éviter la prise après 16 heures en raison de l'effet stimulant de ces médicaments (in SAULNIER, 87).

*** à effet intermédiaire :**

Clomipramine (Anafranil^{R}).
Demexiptiline (Deparon^{R}).
Amoxapine (Défanil^{R}).
Imipramine (Tofranil^{R})
Propizépine (Vagran^{R}).

Ces antidépresseurs tricycliques potentialisent les effets toxiques de l'alcool. Pour certains, une prise unique quotidienne est possible. Le moment préférable de prise n'a pas été clairement établi, toutefois l'administration au coucher est le plus souvent conseillée (in SAULNIER, 87).

*** à effet sédatif :**

Miansérine (Athymil^{R}).

Amitriptyline (Elavil^{R}, Laroxyl^{R}).
Fluvoxamine (Floxyfral^{R}).
Opipramol (Insidon^{R}).
Maprotiline (Ludiomil^{R}).
Dosulépine (Prothiaden^{R}).
Doxépine (Quitaxon^{R}, Sinequan^{R}).
Trimipramine (Surmontil^{R}).
Trazodone (Pragmarel^{R}).

L'alimentation n'entraîne pas de modification pharmacocinétique pour ces médicaments sauf pour la trazodone. En effet, on observe une diminution de vitesse d'absorption sans modification de biodisponibilité pour la trazodone (in SAULNIER, 87).

DESBORDES (30) conseille pour l'amitriptyline d'éviter les boissons ou édulcorants à base de réglisse et glycyrrhizine, ainsi que les boissons acides et les jus de fruits.

Ces antidépresseurs tricycliques potentialisent les effets toxiques de l'alcool. L'alcool augmente les concentrations plasmatiques de l'amitriptyline par diminution de l'effet de premier passage hépatique.

Pour certains de ces médicaments, une prise unique quotidienne est possible. Le moment préférable n'a pas été clairement établi, toutefois l'admnistration au coucher est le plus souvent conseillée. En effet la prise la plus importante le soir peut favoriser le sommeil. On conseillera de prendre la dosulépine en fin de repas (in SAULNIER, 87).

5 - Le lithium.

Lithium (Neurolithium^{R}, Teralithe^{R}).

On observe une augmentation d'intensité de résorption du lithium pendant ou après les repas, ainsi qu'une augmentation de sa réabsorption tubulaire en cas de régime hyposodé. Les aliments ou les boissons alcalinisant les urines augmentent l'élimination urinaire du lithium. Une diurèse abondante (c'est-à-dire 2,5 à 3 litres d'eau par 24 h) limite les risques de surdosage.

Le lithium réduit les manifestations de l'excitation due à l'alcool.

Il est très important d'indiquer au malade sous traitement par du lithium que la prise doit se faire de façon régulière, de préférence au cours des repas et qu'il doit suivre un régime normosodé (in SAULNIER, 87).

6 - Les hypnotiques.

a - Les barbituriques.

Amobarbital (Binoctal^{R}).

Phénobarbital (Gardénal^{R}).

Secobarbital (Immenoctal^{R}).

Butobarbital (Soneryl^{R}).

L'alimentation diminue la vitesse de résorption de ces barbituriques, surtout en présence d'aliments gras.

L'alcool entraîne une augmentation de la résorption de ces médicaments. Dans l'éthylisme chronique, l'effet sédatif est diminué par induction enzymatique. Par contre, dans l'intoxication alcoolique aiguë, on observe une dépression du système nerveux central par inhibition enzymatique.

Leur moment de prise est indifférent, mais leur activité peut être retardée et/ou diminuée par un repas trop copieux (in SAULNIER, 87).

b - Les benzodiazépines.

Estazolam (Nuctalon^{R}).

Flunitrazépam (Noriel^{R}, Rohypnol^{R}).

Nitrazépam (Mogadon^{R}).

Triazolam (Halcion^{R}).

Loprazolam (Havlane^{R}).

La cinétique de la plupart de ces benzodiazépines n'est pas influencée par l'alimentation. La vacuité gastrique semble favoriser la résorption intestinale de l'estazolam. Pour le loprazolam, le repas entraîne une diminution de sa vitesse de résorption sans modification de sa biodisponibilité. Le moment de prise de ces médicaments est donc indifférent par rapport au repas.

Pour toutes les benzodiazépines, l'absorption d'alcool est à proscrire pour éviter une dépression du système

nerveux central ou des troubles neuropsychiques. Pour le loprazolam, on a observé une baisse des performances manuelles lors de la consommation d'alcool (in SAULNIER, 87).

7 - Les neuroleptiques.

a - Les phénothiazines.

Chlorpromazine (Largactil^{R}).

Fluphénazine (Moditen^{R}).

Prochlorpérazine (Témentil^{R}).

Trifluopérazine (Terfluzine^{R}).

Le repas entraîne une diminution de la vitesse et de l'intensité de résorption de la chlorpromazine par effet de premier passage intestinal.

Ces médicaments, sauf la trifluophénazine, risquent de précipiter et de donner des composés insolubles s'ils sont mélangés avec du café, et surtout avec du thé (RONCUCCI, 83). L'alcool potentialise la dépression du système nerveux central due aux neuroleptiques. Le moment de prise de ces médicaments est indifférent, toutefois la prise la plus importante le soir peut favoriser le sommeil pour ce qui est des phénothiazines sédatives (in SAULNIER, 87).

b - Les butyrophénones.

Halopéridol (Haldol^{R}).

On a également un risque de formation de précipité insoluble avec l'halopéridol en cas de mélange avec le café et surtout avec le thé (RONCUCCI, 83). On conseillera d'éviter l'alcool qui potentialise la dépression du système nerveux central.

Pimozide (Opiran^{R}, Orap^{R}).

Lors de la délivrance de ce médicament, on conseillera d'éviter l'alcool (toujours en raison de la potentialisation de la dépression du système nerveux central) et de le prendre au coucher pour obtenir une meilleure tolérance (in SAULNIER, 87).

8 - Les psychostimulants, amphétamines et anorexigènes.

Fenfluramine (Pondéral^{R}).

Amfépramone (Tenuate Dospan^{R}).

Fenproporex (Fenproporex^{R}).

Clobenzorex (Dinintel^{R}).

Du fait de leur effet excitant, une prise tardive le soir expose le malade à des risques d'insomnies. Pour les anorexigènes, comme pour les I.M.A.O., la consommation d'aliments ou de boissons riches en tyramine est à proscrire. Leur activité pharmacologique nécessite une prise 1/2 heure avant le repas ou avant l'heure habituelle d'apparition de la faim.

La fenfluramine prise avant le repas possède un effet hypoglycémiant marqué (in SAULNIER, 87).

9 - Les tranquillisants et anxiolytiques.

a - Les benzodiazépines.

Toutes les benzodiazépines interagissent avec l'alcool et les boissons alcoolisées. L'alcool augmente la résorption des benzodiazépines en améliorant leur solubilisation. En cas d'intoxicaton aiguë par l'alcool, on a une potentialisation de l'effet dépresseur par diminution de leur élimination. Par contre, dans l'éthylisme chronique, on a une neutralisaton de la potentialisation des effets neurologiques par induction enzymatique. De manière générale, la consommation d'alcool potentialise l'effet dépresseur du système nerveux central dû aux benzodiazépines.

Chlordiazépoxide (Librium^{R}).

Lorazépam (Témesta^{R}).

Lors d'une intoxication aiguë par l'alcool, on observe une diminution de la clairance plasmatique du chlordiazépoxide.

Paradoxalement, l'alcool peut entraîner l'apparition d'un effet anxiogène lors de l'utilisaton du lorazépam.

Ces deux médicaments n'interagissent pas avec l'alimentation.

Clorazépate dipotassique (Tranxène^{R}).

Oxazépam (Séresta^{R}).

Pour ces deux médicaments, le moment de prise est indifférent par rapport au repas. Il n'y a pas de recommandation particulière à donner quant à l'alimentation.

Alprazolam (Xanax^{R}).

Clobazam (Urbanyl^{R}).

Pour ces deux benzodiazépines, l'alimentation entraîne une diminution de leur vitesse de résorption (et une réduction du pic plasmatique pour le clobazam) sans modification de leur biodisponibilité. Leur moment de prise est donc indifférent.

Diazépam (Novazam^{R}, Valium^{R}).

Les aliments qui ralentissent la vidange gastrique favorisent la dissolution du diazépam et augmentent ainsi l'efficacité de sa résorption (CHRISTAKIS, 25). L'alimentation entraîne donc une diminution de sa vitesse de résorption mais avec une augmentation de son intensité de résorption. La biodisponibilité du diazépam est alors peu modifiée ou légèrement augmentée par le repas (in SAULNIER, 87). La prise d'aliments peut aussi augmenter le taux plasmatique du diazépam en relation avec son recyclage entéro-hépatique (in HANSTEN, 46).

D'après HANSTEN (46), on a montré que la prise alimentaire n'altère pas la fixation du diazépam sur les protéines plasmatiques. Pourtant, d'après SAULNIER (87), le repas entraîne une diminution de la fraction libre active du diazépam par une plus grande fixation protéique. Ce phénomène n'est donc pas encore clairement établi.

Par ailleurs, la consommation modérée de café pourrait atténuer les effets sédatifs du diazépam, alors qu'un usage abusif de café diminuerait la réponse thérapeutique (in SAULNIER, 87).

b - Autres.

Buspirone (Buspar^{R}).

Le repas diminue la vitesse et l'intensité de la résorption de la buspirone. L'alcool n'entraîne pas de modification pharmacodynamique avec cet anxiolytique.

Méprobamate (Equanil^{R}, Procalmadiol^{R}).

Dans l'éthylisme chronique, l'effet sédatif du méprobamate est diminué par induction enzymatique. Par contre, lors d'une intoxication aiguë par l'alcool, la dépression du système nerveux central est augmentée par inhibition enzymatique.

10 - Les antimigraineux.

Ergotamine (en association dans Gynergène caféïné^{R}).

La caféïne augmente la résorption de l'ergotamine. C'est pourquoi ces deux principes actifs ont été associés dans cette spécialité.

Dihydroergotamine (Dihydroergotamine^{R}, Dergotamine^{R}, Ikaran^{R}, Seglor^{R}, Tamik^{R}).

Méthysergide (Desernil^{R}).

De même que pour l'ergotamine, la prise de ces médicaments pendant le repas permet d'améliorer la tolérance digestive.

11 - Les analgésiques centraux-narcotiques.

Dextromoramide (Palfium^{R}).

Pentazocine (Fortal^{R}).

Péthidine (Dolosal^{R}).

L'alcool potentialise l'effet dépresseur du système nerveux central dû aux narcotiques.

Le repas diminue la résorption du dextromoramide. La prise à distance des repas peut favoriser un effet optimal pour ce médicament.

12 - <u>Les antivertigineux</u>.

<u>Bétahistine</u> (Extovyl^{R}, Serc^{R}).

La prise en cours de repas permet d'améliorer la tolérance digestive de ce médicament.

D - Endocrinologie

Dans ce chapitre, nous allons aborder les médicaments qui interviennent sur divers métabolismes tels que :

- les antidiabétiques oraux
- les antigoutteux
- les glucocorticoïdes
- les hypolipémiants
- les médicaments de la thyroïde ainsi que certaines hormones.

1 - Les antidiabétiques oraux.

Avec les antidiabétiques oraux, sulfamides ou biguanides, DESBORDES conseille de consommer des agents et des mets acidifiants qui potentialisent leur action mais pas trop de jus de fruits. Il préconise d'éviter les boissons alcoolisées et les régimes trop acidifiants avec lesquels on rique l'hypoglycémie toxique, surtout pour les biguanides (30, 35).

a - Les sulfonylurées.

Dans l'éthylisme chronique, l'effet hypoglycémiant des sulfonylurées est diminué par induction enzymatique.

*** à action prolongée (24 à 72 heures) :**

Carbutamide (Glucidoral[R]).

Chlorpropamide (Diabinèse[R]).

L'alimentation n'influence pas la pharmacocinétique du carbutamide. Toutefois, DESBORDES (32), conseille d'éviter les aliments acidifiants, les boissons acides et les jus de fruits pour ne pas risquer d'hypoglycémie.

Pour le chlorpropamide, on a noté que le repas peut entraîner une diminution de sa résorption et de l'intensité de son pic plasmatique mais sans modifier sa biodisponibilité. Lors de l'ingestion d'alcool, il est fréquent d'observer un effet antabuse et des rougeurs de la face (in SAULNIER, 87).

*** à action intermédiaire (environ 12 heures) :**

Glibornuride (Glutril[R]).

Gliclazide (Diamicron[R]).

Tolbutamide (Dolipol[R]).

La pharmacocinétique du glibornuride et du gliclazide n'est pas modifiée par l'alimentation.

Pour le tolbutamide, le repas peut diminuer faiblement sa biodisponibilité mais sans modifier l'intensité de son pic plasmatique. On a également signalé quelques cas isolés d'effet antabuse avec l'alcool et le tolbutamide (in SAULNIER, 87).

DESBORDES préconise d'éviter les régimes trop acidifiants qui entraînent un risque d'hypoglycémie (35).

*** à action brève (6 à 10 heures).**

Glibenclamide (Daonil[R], Euglucan[R], Hémidaonil[R], Miglucan[R]).

Glipizide (Glibénèse[R], Minidiab[R]).

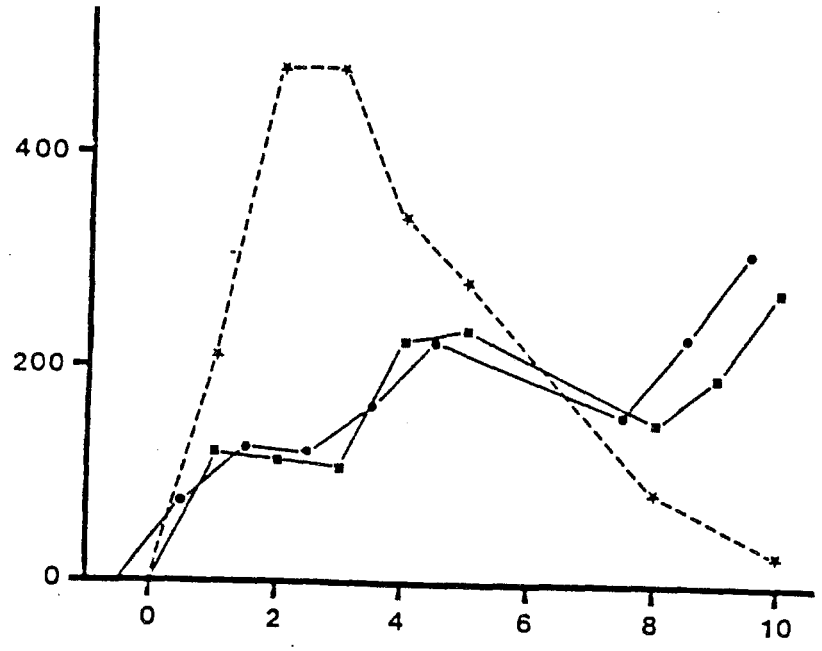
L'alcool peut entraîner un effet antabuse avec le glibenclamide ou le glipizide.

L'alimentation n'affecte pas la pharmacocinétique du glibenclamide mais il a été prouvé que son effet est amélioré lors de sa prise avant le petit déjeuner. SARTOR et ses collègues (85) ont étudié l'effet du glibenclamide chez six adultes diabétiques non-insulinodépendants lors de 4 tests :

- sans glibenclamide,
- avec 2,5 mg de glibenclamide pris avec chaque repas,
- avec 2,5 mg de glibenclamide pris 1/2 heure avant chaque repas,
- avec 7,5 mg de glibenclamide pris avec le petit déjeuner.

Ils ont observé que la diminution de la concentration sanguine de glucose après le petit déjeuner est plus importante lors de la prise de 2,5 mg de glibenclamide 1/2 heure avant le repas (cf. Figures 29,30 et 31). Le même phénomène a été retrouvé lors du repas de midi mais d'une manière non significative. Ils n'ont pas trouvé de différence pour le diner du soir. L'administration de 2,5

Concentration de glibenclamide (mmol/l)

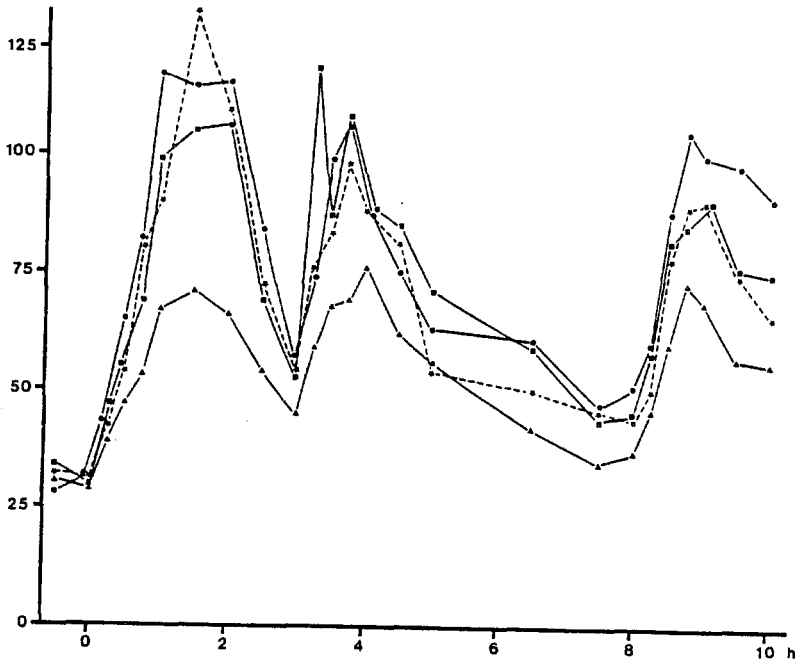


temps (h)

Figure 29 : Concentrations sériques de GLIBENCLAMIDE chez 6 diabétiques de type II après une prise de 2,5 mg 30 mn avant des repas standard (petit déjeuner, déjeuner et diner) (●——●), de 2,5 mg avec ces repas (■——■), et de 7,5 mg avec le petit déjeuner (*——*).

(SARTOR, 85)

Insuline plasmatique (mUI/l)



temps (h)

Figure 30 : Profils plasmatiques d'insuline immunoréactive suivant des repas standards (petit déjeuner, déjeuner et diner) chez 6 diabétiques de type II pendant 4 tests comprenant :
a - (▲——▲) pas de glibenclamide
b - (■——■) 2,5 mg de glibenclamide pris avec chaque repas
c - (●——●) 2,5 mg de glibenclamide pris 30 mn avant chaque repas
d - (*-----*) 7,5 mg de glibenclamide pris avec le petit déjeuner.

(SARTOR, 85)

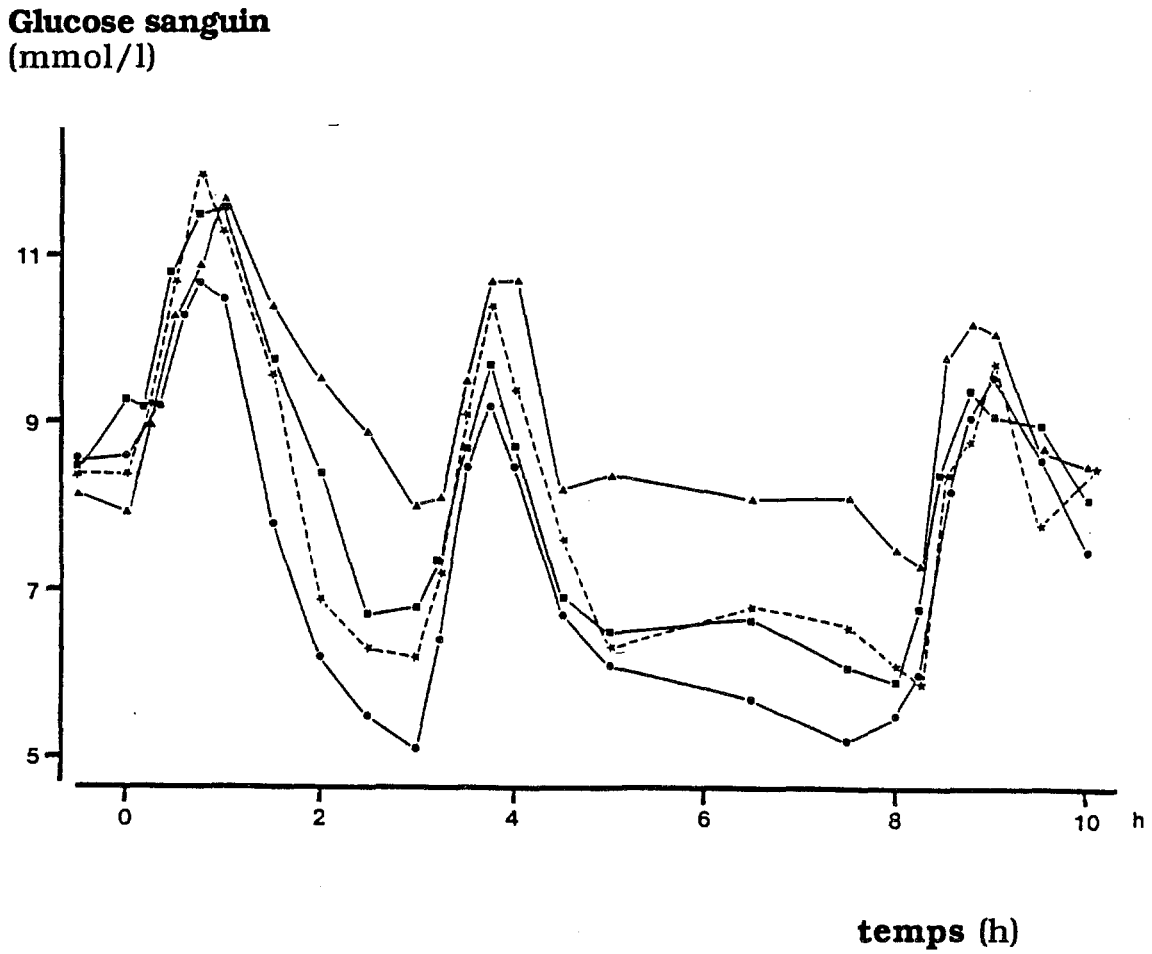


Figure 31 : Profils de glucose sanguin suivant des repas standards (petit déjeuner, déjeuner et diner) chez 6 diabétiques de type II pendant 4 tests comprenant :

a - (▲———▲) pas de glibenclamide
b - (■———■) 2,5 mg de glibenclamide pris avec chaque repas
c - (●———●) 2,5 mg de glibenclamide pris 30 mn avant chaque repas
d - (*– – – –*) 7,5 mg de glibenclamide pris avec le petit déjeuner.

(SARTOR, 85)

mg de glibenclamide 1/2 heure avant le petit déjeuner améliore l'utilisation du glucose suivant la charge du repas. Une concentration critique de sulfonylurée devrait être atteinte à temps, avant l'entrée d'aliments dans le tractus gastro-intestinal. Pour ce qui est des tests du déjeuner et du diner, on n'a pas retrouvé de différence significative comme pour le petit déjeuner. Ceci peut s'expliquer par le fait que les trois dosages de glibenclamide entrainent le maintien dans le sérum de taux suffisants de glibenclamide, supérieurs à la concentration efficace. Une autre explication pourrait être que 2,5 mg de glibenclamide pris le matin suffisent pour obtenir une réponse optimale à chaque repas, c'est-à-dire que les 5 mg supplémentaires pris le matin ou les 2,5 mg pris avant les deux autres repas ne rajoutent rien à l'effet thérapeutique.

WAHLIN-BOLL et ses collaborateurs (98) ont étudié l'influence de l'alimentation sur l'absorption et l'effet du glipizide chez des sujets sains et chez des diabétiques non-insulino-dépendants. Neuf volontaires en bonne santé et quinze patients diabétiques ont pris :

- un petit déjeuner seul,
- 5 mg de glipizide avec ce repas,
- 5 mg de glipizide seul.

(résultats cf. Figures 32, 33, 34 et 35).

Chez les sujets sains, l'alimentation n'a pas influencé le pic de concentration, la demi-vie ou la valeur de l'aire sous la courbe du glipizide. Mais dans l'état post-prandial, le temps pour atteindre le pic de concentration a été prolongé de 40 minutes ; il s'agit d'un retard significatif. Chez les sujets diabétiques, quand le médicament était pris 1/2 heure avant le petit déjeuner, les concentrations de glipizide étaient supérieures non seulement au début du petit déjeuner mais aussi pendant les 45 minutes suivantes. Donc l'alimentation a interféré avec un seul paramètre pharmacocinétique : le temps pour atteindre le pic de concentration, temps qui a été prolongé par la prise alimentaire. L'alimentation retarde donc l'absorption du glipizide en ralentissant la vidange gastrique. La concentration plasmatique de glipizide devrait avoir atteint son taux actif quand les aliments rentrent dans le tractus gastro-intestinal.

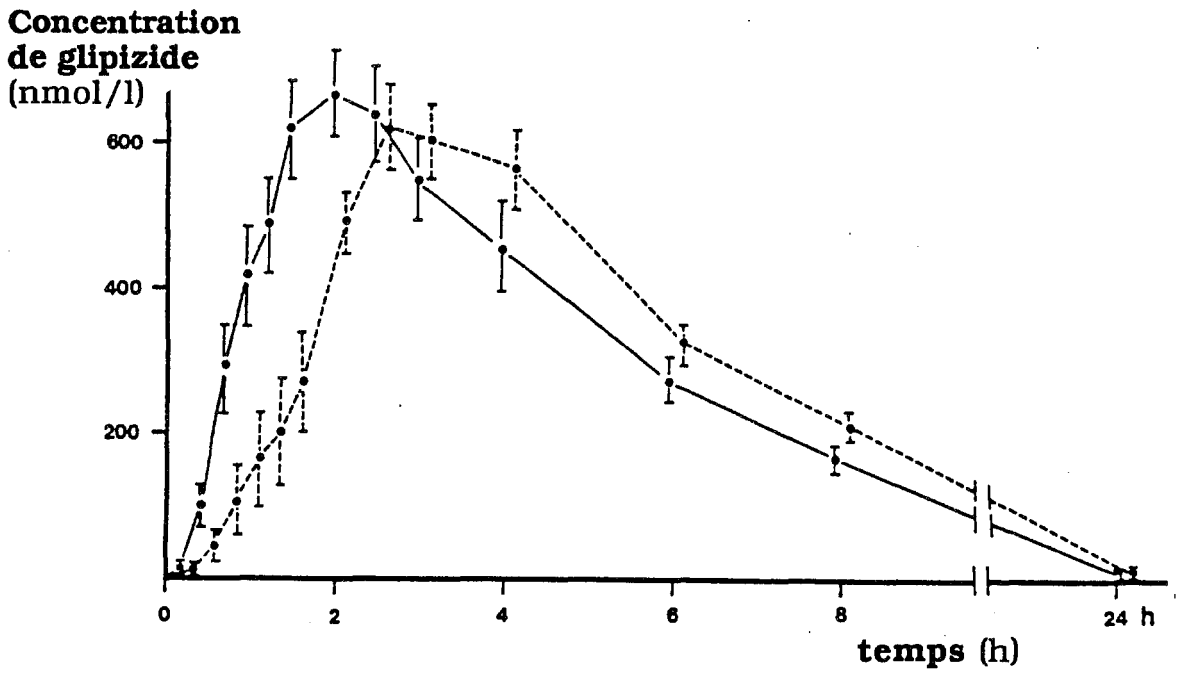


Figure 32 : Concentration sérique de GLIPIZIDE chez 9 volontaires sains après ingestion de 5 mg à jeun (•——•) et non à jeun (petit déjeuner standard) (•- - -•). Le délai d'environ 40 mn dans le temps pour atteindre le pic de concentration est significatif ($P < 0,05$).

(WAHLIN-BOLL, 98)

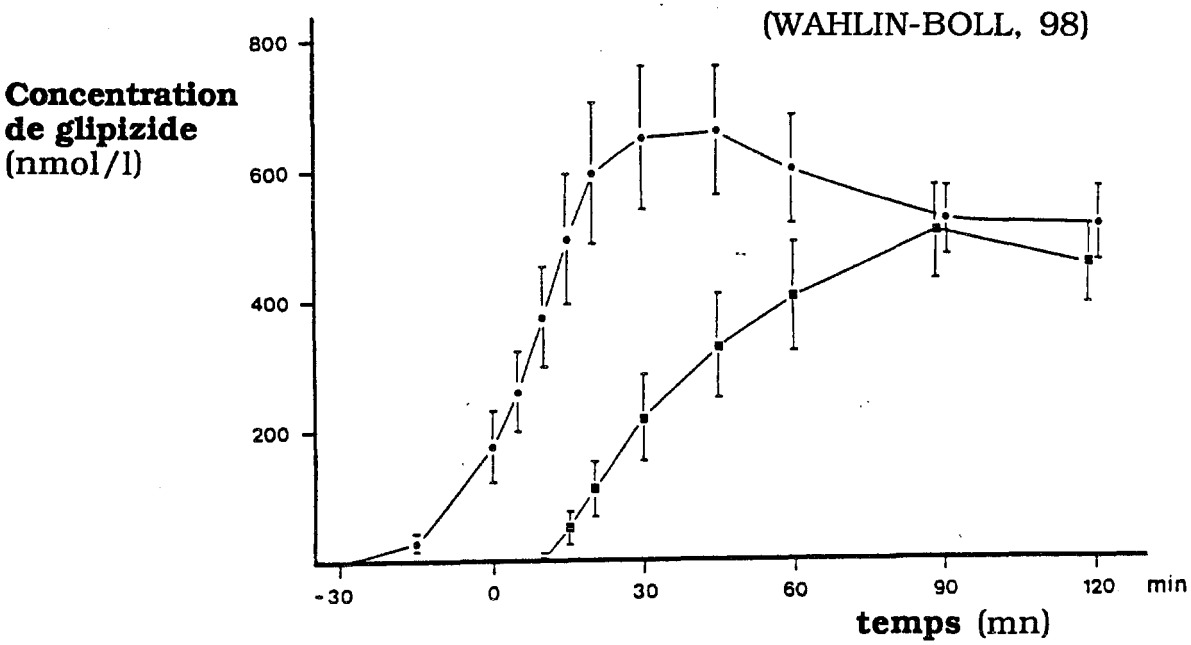


Figure 33 : Concentration sérique de GLIPIZIDE chez 14 diabétiques, non exposés précédemment à une sulfonylurée. 5 mg de glipizide furent ingérés 1/2 heure avant (•——•) et avec un petit déjeuner standard (■——■).

(WAHLIN-BOLL, 98).

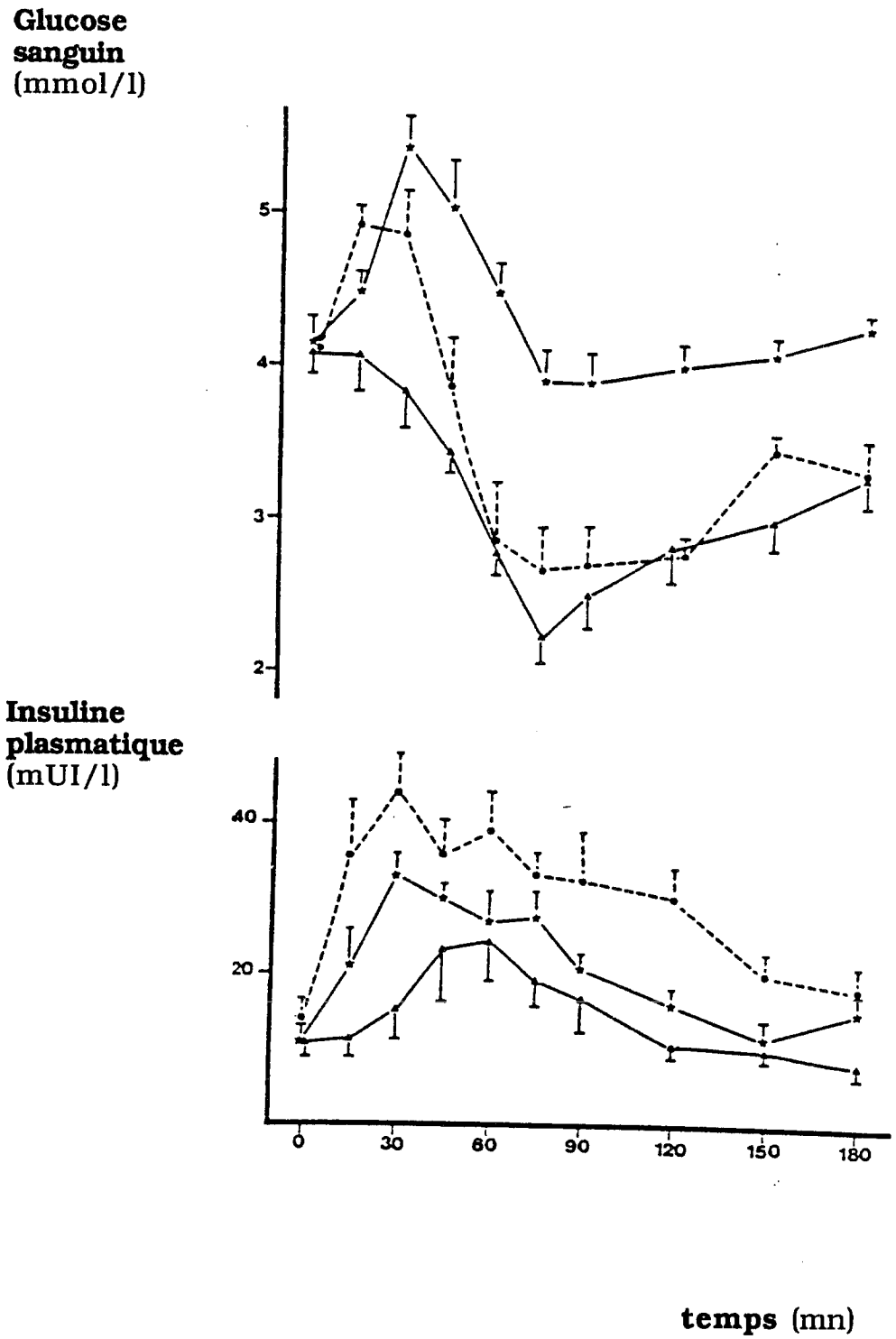


Figure 34 : Concentrations d'insuline plasmatique et de glucose sanguin chez 9 volontaires sains après administration d'un petit déjeuner standard (*——*), de 5 mg de glipizide à jeun (▲——▲) et de 5 mg de glipizide pris avec le petit déjeuner (●---●).

(WAHLIN-BOLL, 98)

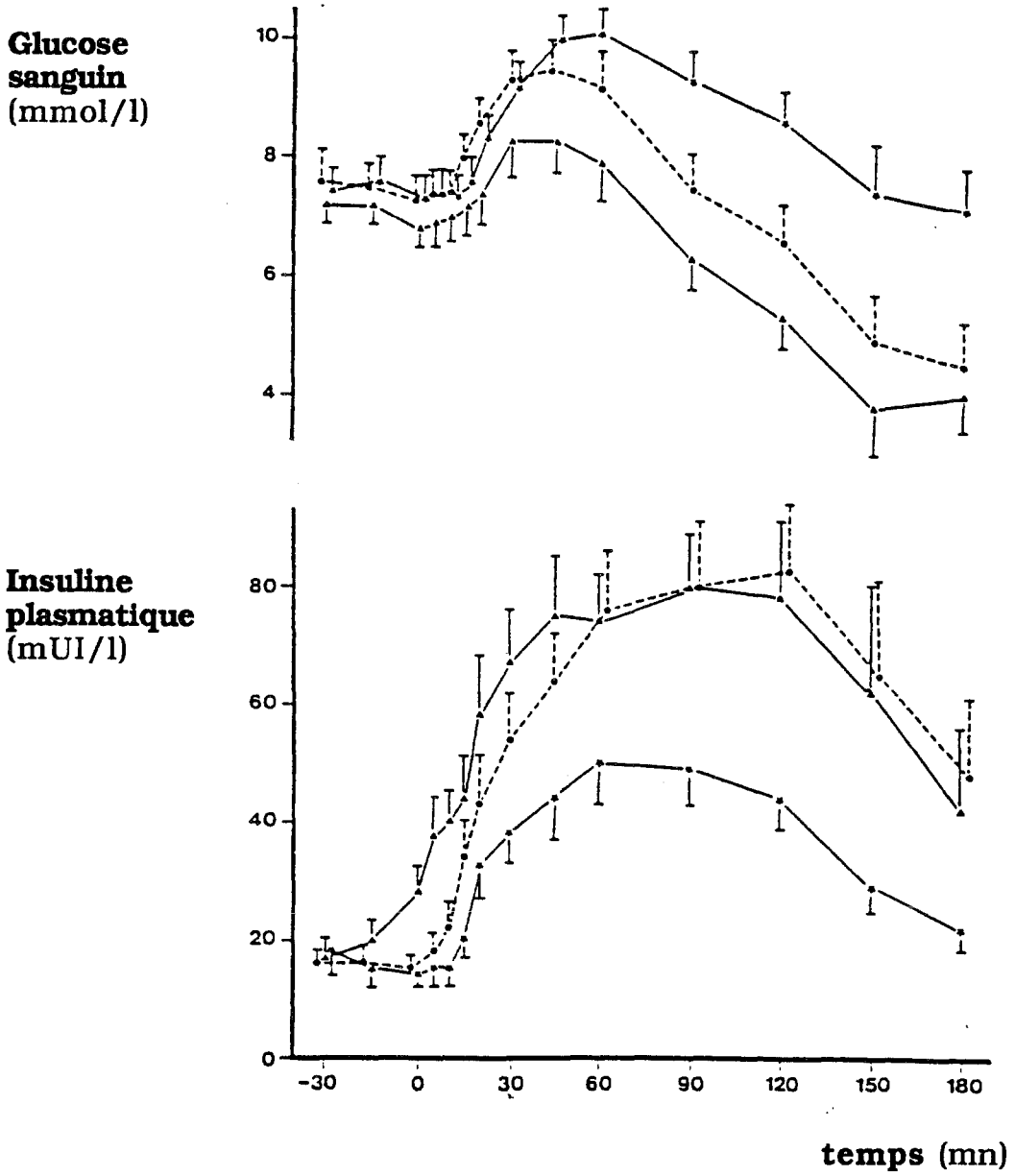


Figure 35 : Concentrations d'insuline plasmatique et de glucose sanguin chez 14 diabétiques prenant un petit déjeuner standard (*——*), 5 mg de glipizide avec le petit déjeuner (•---•) et 5 mg de glipizide 1/2 heure avant le petit déjeuner (▲——▲).

(WAHLIN-BOLL, 98)

L'administration du glipizide doit donc se faire à temps, avant plutôt qu'avec le petit déjeuner. L'administration du glipizide 1/2 heure avant le petit déjeuner permet d'obtenir une relation plus appropriée entre la concentration plasmatique de glipizide et l'impact métabolique du repas.

Pour les sulfonylurées en général, l'effet optimal hypoglycémiant semble être obtenu lors de la prise du médicament 1 heure à 1/2 heure avant le repas, temps nécessaire pour obtenir la stimulation de la sécrétion physiologique d'insuline pour pouvoir disposer au mieux du glucose sanguin (NEUVONEN, 66). Cette observation ne s'applique pas aux dérivés à demi-vie longue (carbutamide et chlorpropamide). Lorsque la tolérance digestive le permet, la prise 1 heure à 1/2 heure avant le repas permet d'obtenir un effet pharmacologique optimal, surtout pour les dérivés à demi-vie courte. Quel que soit le rythme d'administration, il faut recommander de prendre ces médicaments toujours au même moment dans la journée (in SAULNIER, 87).

b - Les biguanides.

Metformine (Glucinan^{R}, Glucophage^{R}, Stagid^{R})

La prise de la metformine en cours de repas permet d'atténuer les phénomènes d'intolérance digestive (in SAULNIER, 87).

2 - Les antigoutteux.

Colchicine (Colchicine^{R}, Colchimax^{R}).

Avec la colchicine, il est préférable d'éviter les régimes acidifiants et les boissons acides, ainsi que les régimes trop riches en vitamine B12 (DESBORDES, 31). Mais la prise en cours de repas permet d'améliorer la tolérance digestive.

Allopurinol (Xanturic^{R}, Zyloric^{R}).

Tisopurine (Thiopurinol^{R}).

Pour l'allopurinol, lors d'un régime pauvre en protéines, on observe une diminution de la clairance et une augmentation de la demi-vie de l'oxypurinol (principal métabolite actif) par diminution

de la filtration glomérulaire et augmentation de la réabsorption tubulaire (in SAULNIER, 87).

Lors d'un traitement par allopurinol ou tisopurine, parallèlement au régime indispensable au traitement de la goutte, il faut éviter les boissons à base de xanthines comme le chocolat, le thé et le café qui peuvent affecter l'efficacité de ces médicaments (DESBORDES, 31). Leur prise pendant ou après le repas permet d'atténuer les phénomènes d'intolérance digestive.

3 - Les glucocorticoïdes.

Cortisone (Cortisone^{R})
Cortisol (Hydrocortisone^{R})
Prednisone (Cortancyl^{R})
Prednisolone (Hydrocortancyl^{R}, Solupred^{R})
Méthylprednisolone (Médrol^{R})
Paraméthasone (Dilar^{R})
Bétaméthasone (Betnesol^{R}, Célestène^{R})
Dexaméthasone (Decadron^{R}, Dectancyl^{R}).

Une étude en cross-over avec deux spécialités de prednisone en comprimés chez quatre volontaires en bonne santé a démontré que l'alimentation n'affecte pas l'absorption de la prednisone, après comparaison des concentrations plasmatiques moyennes de prednisone prise à jeun ou non (in HANSTEN, 46). L'alimentation ne modifie pas non plus la pharmacocinétique de la prednisolone (in SAULNIER, 87).

Tous les glucocorticoïdes peuvent entrainer une certaine intolérance digestive, ainsi qu'un risque d'effet ulcérigène aggravé par la prise d'alcool. La prise en cours de repas permet d'améliorer la tolérance digestive. Un régime adapté est nécessaire pour compenser les perturbations métaboliques dues aux glucocorticoïdes. Ce régime doit être hyperprotidique, hypolipidique, hyposodé et riche en potassium.

Une prise unique matinale (ou de la plus forte dose de la journée) permet de simuler la sécrétion physiologique, d'entrainer

une moindre freination hypophysaire et d'améliorer leur efficacité. Dans la correction de l'hypercorticisme, la freination maximale est généralement obtenue par une prise tardive le soir. Dans la corticothérapie de substitution, on préfère administrer les 2/3 de la posologie journalière le matin et le 1/3 restant le soir (in SAULNIER, 87).

4 - Les hypolipémiants

Colestyramine (Questran^{R}).

La colestyramine entraine des phénomènes d'intolérance digestive. La prise de ce médicament juste avant le repas permet une meilleure action sur le cholestérol alimentaire et une meilleure tolérance digestive (in SAULNIER, 87).

Clofibrate (Clofibral^{R}, Clofirem^{R}, Lipavlon^{R}).

Avec le clofibrate, il est bénéfique de consommer des boissons acides (jus de fruits) et d'avoir un régime acidifiant. Par contre, il faut éviter une prise hydrique trop élevée (DESBORDES, 31).

La mise en cause du clofibrate dans l'apparition de lithiase biliaire et l'existence d'une bile plus lithogène la nuit conduisent logiquement à éviter les prises le soir (in SAULNIER, 87).

La prise de clofibrate en cours de repas permet d'améliorer la tolérance digestive.

Fénofibrate (Lipanthyl^{R}).

Benzofibrate (Béfizal^{R}).

L'alimentation augmente le taux d'absorption du fénofibrate.

Le fénofibrate et le benzofibrate peuvent entrainer une certaine intolérance digestive. La prise en cours de repas permet d'améliorer cet effet indésirable (in SAULNIER, 87).

Gemfibrozil (Lipur^{R}).

La prise alimentaire diminue la vitesse et l'intensité de la résorption du gemfibrozil. Pour obtenir une résorption optimale, on conseillera de prendre ce médicament à distance des repas.

Probucol (Lurselle^{R}).

Le repas entraine une augmentation d'intensité de résorption du probucol. La prise en cours de repas est donc préférable car de plus, elle permet d'atténuer une éventuelle intolérance digestive.

5 - Les médicaments de la thyroïde.

a - Les hormones thyroïdiennes

L-thyroxine ou L-T4 (L-Thyroxine^{R}, Levothyrox^{R})

Liothyronine ou L-T3 (Cynomel^{R}).

L'alimentation diminue l'intensité de résorption de ces deux hormones. Il est préférable d'éviter les régimes et les boissons acidifiants qui risquent de potentialiser leur action (DESBORDES, 35).

Les aliments riches en substances potentiellement goitrigènes, comme la thioxazolidone, doivent être en principe exclus du régime alimentaire. Il s'agit en paticulier des crucifères comme les choux, choux-fleurs, choux de Bruxelles, les navets et les épinards. La prise de ces médicaments en dehors du repas semble préférable (in SAULNIER, 87).

b - Les antithyroïdiens.

Propylthiouracile.

L'alimentation interfère avec l'absorption du propylthiouracile par un mécanisme non encore établi. Une étude sur huit volontaires sains a démontré que le taux d'absorption du propylthiouracile est sujet à de considérables variations inter-individuelles, que les sujets soient à jeun ou non. Chez certains individus, l'alimentation augmenterait l'absorption du propylthiouracile, alors que chez d'autres elle la diminuerait. Ces variations interindividuelles excluent toute recommandation générale concernant la manière d'administrer le propylthiouracile par rapport aux repas. Néanmoins, l'alimentation doit être considérée comme

une cause potentielle d'altération de la réponse au propylthiouracile (in HANSTEN, 46). Pour maintenir un effet constant, on doit conseiller de prendre ce médicament de façon régulière, toujours au même moment par rapport au repas.

6 - Divers.

Tétracoside ou ***ACTH*** (Synacthène^{R}).

Lors d'un traitement par ACTH, il est préférable de suivre un régime désodé. On essaiera d'éviter les aliments excitant la sécrétion gastrique, ainsi qu'un régime hyperprotidique ou hypersalé (DESBORDES, 30).

Bromocriptine (Parlodel^{R}).

La bière pourrait être responsable d'une diminution d'efficacité de la bromocriptine, par son effet stimulant sur la sécrétion de prolactine. La bromocriptine peut entrainer une intolérance digestive qui est aggravée par la prise d'alcool (par augmentation possible de la sensibilité des récepteurs dopaminergiques). La prise en cours de repas permet d'améliorer la tolérance digestive.

Pour éviter le phénomène de première dose avec hypotension orthostatique, la première prise doit être administrée le soir au coucher (in SAULNIER, 87).

Cyprotérone (acétate) (Androcur^{R}).

On peut observer une diminution d'efficacité de la cyprotérone lors de l'ingestion d'alcool.

Oestrogènes

Les oestrogènes peuvent entrainer une certaine intolérance digestive que la prise en cours de repas permet d'améliorer.

Associations oestro-progestatives

Les contraceptifs oraux pourraient allonger la demi-vie de la caféïne et par conséquent en augmenter la toxicité.

Ces médicaments peuvent être pris indifféremment en cours ou en dehors des repas mais la prise des contraceptifs oraux les plus faiblement dosés doit se faire régulièrement, toujours au même moment de la journée (in SAULNIER, 87).

E - Hépato-gastro-entérologie

Nous allons maintenant nous intéresser aux médicaments de la sphère digestive qui comprennent :

- les médicaments de la maladie ulcéreuse,
- les extraits pancréatiques,
- les médicaments du foie,
- les spasmolytiques,
- les laxatifs,
- les anti-émétiques,
- et la sulfasalazine.

1 - Les médicaments de la maladie ulcéreuse.

a - Les antiacides.

Hydroxyde d'aluminium.
Hydroxyde de magnésium.
Phosphate d'aluminium.

Le choix du moment d'administration de ces médicaments reste souvent un problème délicat. En effet, la diminution de l'acidité gastrique induite par ces médicaments provoque en retour une augmentation de sécrétion de gastrine qui, elle-même, entraine une nouvelle sécrétion d'acide chlorhydrique (phénomène de rebond). Il parait donc souhaitable d'utiliser les antiacides lorsque l'acidité de base ou de retour est neutralisée au maximum, en particulier au moment des repas, par les aliments. Le pouvoir tampon du contenu stomacal de l'ulcéreux est maximum pendant l'heure qui suit le repas, puis il décroit et devient négligeable vers la 3ème heure. Il convient donc d'administrer les antiacides 1 heure à 1 h 30 après le repas pour assurer la neutralisation continue de l'acidité gastrique. Il est possible de renouveler souvent la prise de ces antiacides pour contrecarrer le phénomène de rebond et améliorer une période douloureuse (in LAVILLE, 54).

b - Les antisécrétoires.

*** anticholinergiques.**

Pirenzépine (Gastrozépine^{R}).

Propanthélinium (Probanthine^{R}).

Avec les anticholinergiques, DESBORDES conseille d'éviter les aliments riches en acide glutamique, les breuvages alcoolisés riches en histamine, ainsi que les boissons acides, les jus de fruits et les mets acidifiants (30).

Lorsque la pirenzépine est prise avec un repas, on observe une diminution de son intensité de résorption d'environ 50 % et de sa biodisponibilité (30 %). Les autres anticholinergiques interfèrent de la même manière avec l'alimentation (diminution d'intensité de leur résorption).

Il est donc nécessaire de prendre les antisécrétoires anticholinergiques 30 à 45 minutes avant les repas pour éviter cette interaction avec l'alimentation et pour permettre de limiter l'augmentation de sécrétion acide et pepsique induite par les aliments (in SAULNIER, 87).

*** anti-histaminiques H_2.**

Cimétidine (Tagamet^{R}).

Le repas entraine une diminution de la vitesse de résorption de la cimétidine mais sans modification de sa biodisponibilité. Néanmoins, l'augmentation de pH gastrique entrainée par la cimétidine est significativement réduite lors d'une prise pendant un repas.

La cimétidine pourrait augmenter la vitesse et l'intensité de résorption de l'alcool.

La cimétidine diminue la biotransformation hépatique et la clairance de la caféine. Il en résulte une augmentation de sa demi-vie et de sa concentration plasmatique. La cimétidine majore ainsi les effets pharmacologiques et toxiques de la caféine.

Il existe plusieurs schémas thérapeutiques :

- 4 prises par jour : 1 comprimé à 200 mg à chaque repas et 2 comprimés au coucher,
- 2 prises par jour : 1 comprimé à 400 mg le matin et au coucher,

- 1 prise par jour : 800 mg au coucher,
- prévention des récidives : 1 comprimé à 400 mg au coucher(in SAULNIER, 87).

Ranitidine (Azantac^{R}, Raniplex^{R}).

L'alimentation ne modifie pas la pharmacocinétique de la ranitidine. Son moment de prise est donc indifférent par rapport au repas.

La ranitidine n'altère pas la vitesse ni l'intensité de résorption de l'alcool.

Il existe plusieurs schémas thérapeutiques :

- 2 prises par jour : 1 comprimé à 150 mg le matin et au coucher,
- 1 prise par jour : 300 mg au coucher,
- prévention des récidives : 1 comprimé à 150 mg au coucher (in SAULNIER, 87).

c - Les pansements et protecteurs gastriques.

Acide alginique (Gaviscon^{R}, Topaal^{R}).

L'effet de l'acide alginique ne peut être obtenu que lors d'une prise juste après la fin des repas (in SAULNIER, 87).

Sucralfate (Kéal^{R}, Ulcar^{R}).

L'activité du sucralfate ne se manifeste qu'en milieu acide. L'effet optimal est donc obtenu lors d'une prise une heure avant les repas (ou 2 à 3 heures après) et au coucher (in SAULNIER, 87).

2 - Les extraits pancréatiques.

Alipase^{R}, Créon^{R}, Eurobiol^{R}.

On a montré que, chez certains malades, la répartition en quatre prises horaires post-prandiales donnait les meilleurs résultats, mais elle est de réalisation pratique difficile du fait du goût désagréable de ces produits.

Les extraits pancréatiques doivent être pris avec les aliments et fractionnés au cours du repas (in SAULNIER, 87).

3 - Les médicaments du foie.

a - L'acide chénique et ses dérivés.

Acide chénodésoxycolique (Chénodex^{R}).

Acide ursodésoxycholique (Arsacol^{R}, Delursan^{R}, Destolit^{R}, Ursolvan^{R}).

L'alimentation diminue la vitesse de résorption de l'acide chénodésoxycholique sans modifier sa biodisponibilité.

La bile est plus lithogène la nuit et la prise d'un verre de lait le soir au coucher permet de réduire ce risque, par diminution de l'index de saturation de la bile en cholestérol.

L'efficacité de l'acide chénique et de ses dérivés est obtenue par une prise unique, le soir au coucher, accompagnée de l'absorption d'un verre de lait (in SAULNIER, 87).

b - Les cholérétiques.

La prise en cours de repas des produits cholérétiques permet d'obtenir une sécrétion accrue de bile au moment de la digestion (in SAULNIER, 87).

4 - Les spasmolytiques.

Bromure de pinaverium (Dicetel^{R}).

Il existe un risque important d'irritation oesophagienne lors de l'ingestion de ce médicament. Cet effet irritant pourrait être réduit par les nouvelles formes galéniques comme les comprimés pelliculés. Ce médicament doit être ingéré au cours des repas et avec une quantité suffisante d'eau. La prise ne doit pas se faire en position allongée, ni juste avant l'heure du coucher. On ne doit pas croquer, ni sucer les comprimés (in SAULNIER, 87).

5 - Les laxatifs.

Bisacodyl (Contalax^{R}, Dulcolax^{R}).

Le lait ou les boissons alcalines consommées en grandes quantités peuvent altérer l'enrobage gastro-résistant des comprimés et entrainer une irritation gastrique.

Huile de paraffine (Lansoyl^{R}, Lubentyl^{R}, Nujol^{R}).

L'huile de paraffine diminue la résorption des vitamines liposolubles. C'est pourquoi on ne conseillera pas de l'utiliser en traitement chronique, pour ne pas aboutir à un état de carence vitaminique.

La prise en position couchée accentue le risque de paraffinomes pulmonaires par régurgitation et fausse route.

L'huile de paraffine doit être prise de préférence avant les repas, la prise au moment du coucher étant fortement déconseillée (in SAULNIER, 87).

Huile de ricin.

La prise d'huile de ricin en position couchée accentue le risque de régurgitation et de fausse-route. La prise au moment du coucher est donc fortement déconseillée (in SAULNIER, 87).

Mucilages (Transilane^{R}, Spagulax^{R}).

Les mucilages doivent être pris à la fin des repas, sauf si un effet de réplétion gastrique est recherché. Dans ce cas, la prise se fera au début des repas (in SAULNIER, 87).

6 - Les anti-émétiques et antinauséeux.

Cyclizine (Marzine^{R}).

Dompéridone (Motilium^{R}, Peridys^{R}).

Métoclopramide (Anausin^{R}, Primpéran^{R}).

Métopimazine (Vogalène^{R}).

L'alcool potentialise l'effet dépresseur du système nerveux central dû aux anti-émétiques ou aux antinauséeux.

L'heure de prise est conditionnée par l'activité pharmacologique de ces médicaments :

. anti-émétiques : prise pré-prandiale (1/2 heure avant le repas).

. antinauséeux : prise 15 à 30 minutes avant le départ.

HERRSTEDT et ses collaborateurs (49) ont étudié l'effet de l'alimentation sur les concentrations sériques du métopimazine. Six volontaires sains ont pris 20 mg puis 50 mg de métopimazine à

jeun et après un repas apportant 1840 KJ (ou 440 kcal). L'aire sous la courbe est augmentée pour les prises pré-prandiales par rapport aux prises post-prandiales (Cf. Figures 36 et 37). Les aires sous les courbes du métopimazine et de son métabolite acide sont plus importantes à jeun. La concentration maximale du métopimazine est augmentée à jeun par rapport aux prises post-prandiales. Les différences de temps pour atteindre les concentrations maximales ne sont pas significatives. Quatre sujets ont pris trois fois de suite 20 mg de métopimazine à jeun (Cf. Figure 38). On ne retrouve pas de variation intra-individuelle significative dans les aires sous les courbes mais par contre il existe une grande variation inter-individuelle. On a donc observé une diminution des concentrations plasmatiques du métopimazine pris après les repas due à une diminution de son absorption. Il semble donc raisonnable d'administrer le métopimazine avant les repas.

7 - Divers.

Salazo-sulfapyridine ou sulfasalazine (Salazopyrine^{R}).

La tolérance digestive de la sulfasalazine est améliorée par une prise en cours ou en fin de repas.

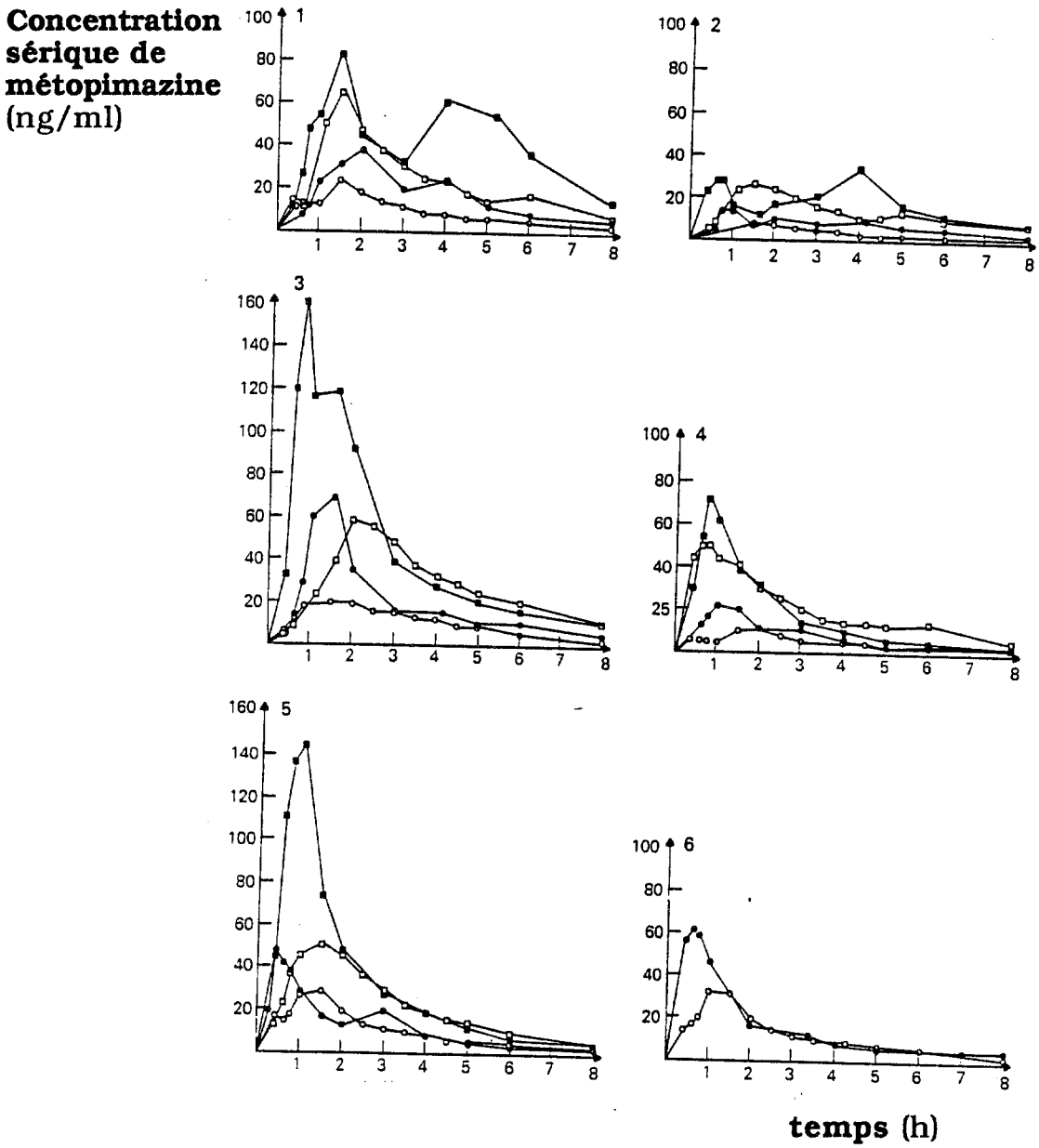


Figure 36 : Concentrations sériques de METOPIMAZINE chez 6 volontaires sains (1 à 6) prenant oralement :

- 20 mg en pré-prandial
- 50 mg en pré-prandial
- 20 mg en post-prandial
- 50 mg en post-prandial

(HERRSTEDT, 49)

Concentration sérique du métabolite acide du métopimazine (ng/ml)

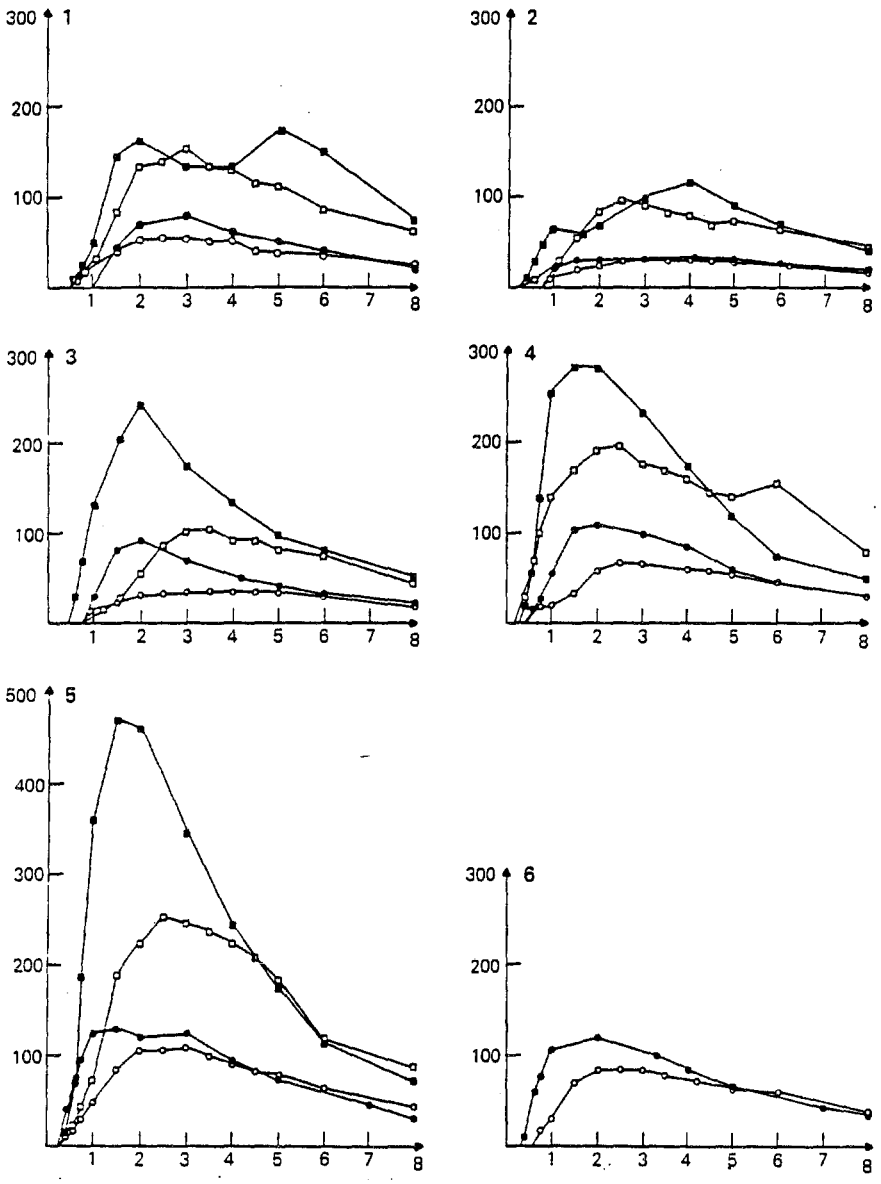
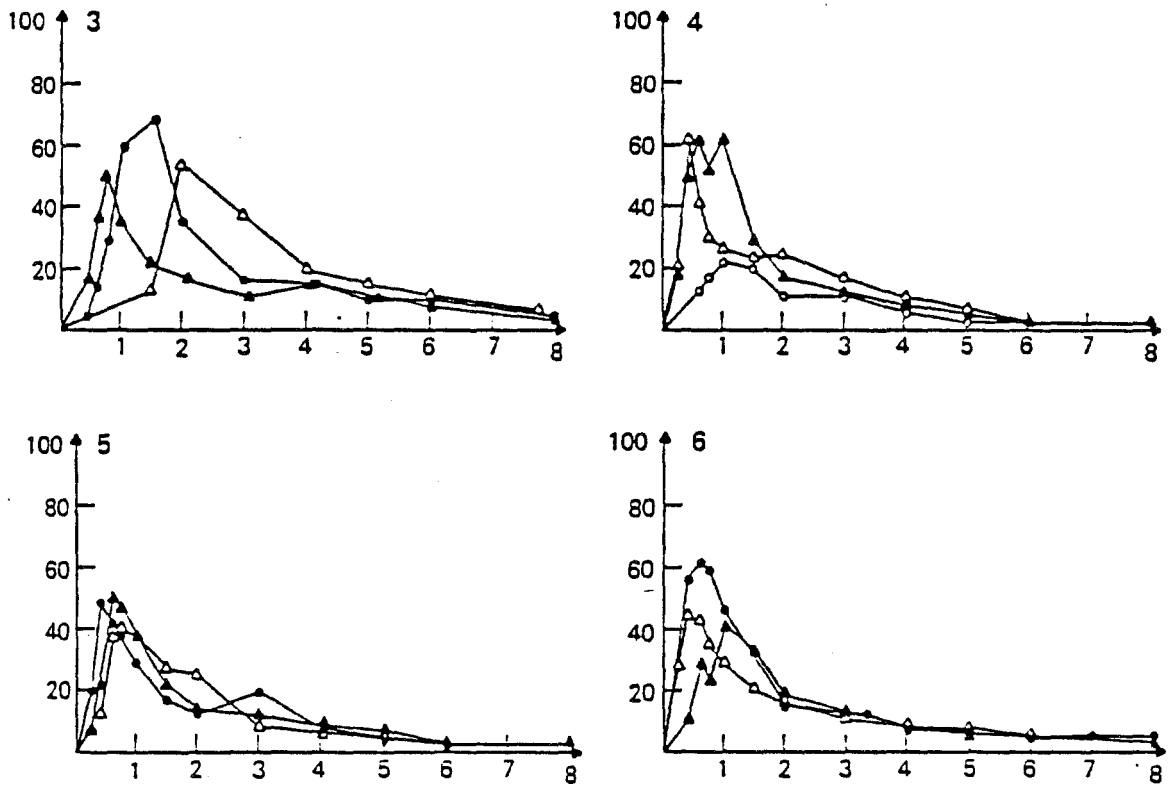


Figure 37 : Concentrations sériques du métabolite acide du METOPIMAZINE chez 6 volontaires prenant oralement :

- 20 mg en pré-prandial
- 50 mg en pré-prandial
- 20 mg en post-prandial
- 50 mg en post-prandial

(HERRSTEDT, 49)

Concentration sérique de métopimazine (ng/ml)



temps (h)

Figure 38 : Concentrations sériques de METOPIMAZINE chez 4 volontaires (3 à 6) prenant oralement 20 mg en pré-prandial. L'essai a été répété trois fois (●———●, ▲———▲, o———o) chez chaque volontaire pour rechercher les variations intra-individuelles. Chaque diagramme représente un sujet.

(HERRSTEDT, 49)

F - Autres médicaments

Nous allons traiter ici certaines familles de médicaments tels que :

- les analgésiques périphériques.
- les antiasthmatiques.
- les anticancéreux.
- les antihistaminiques.
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens.
- les vitamines.
- les éléments minéraux

et divers autres médicaments.

1 - Les analgésiques périphériques.

Acide acétylsalicylique (ASA) ou aspirine.

L'aspirine existe sous différentes formes galéniques, toutes couramment utilisées. L'influence du repas sur la pharmacocinétique de l'aspirine n'est pas la même en fonction de la forme galénique utilisée.

Il faut signaler que l'alcool aggrave le risque hémorragique dû à l'aspirine, en particulier au niveau gastro-intestinal.

*** *aspirine ordinaire : forme acide*** (Aspirine).

Dans sa thèse, LAVILLE (54) rapporte une étude réalisée par KOCH et ses collaborateurs concernant l'influence des aliments et des volumes d'eau ingérés sur la biodisponibilité de l'aspirine. Des volontaires sains ont reçu deux comprimés d'ASA avec 25 ou 250 ml d'eau à jeun, ou après un repas riche en glucides, en lipides, ou en protides. Les courbes plasmatiques d'ASA suivant les différents cas sont représentées sur la figure 39. Les pics d'ASA sont réduits de 40 à 50 % par les aliments et la vitesse de résorption est aussi réduite de manière significative. Les taux plasmatiques d'ASA sont légèrement diminués lorsque les comprimés sont pris avec un faible volume d'eau chez les sujets à jeun (par rapport à un grand volume d'eau) mais ils sont supérieurs aux taux d'ASA pris avec des repas. Les différences dans les courbes de taux plasmatiques entre les traitements ne sont pas statistiquement significatives pour le métabolite (le salicylate ou SA). Ceci s'explique par le fait que l'ASA

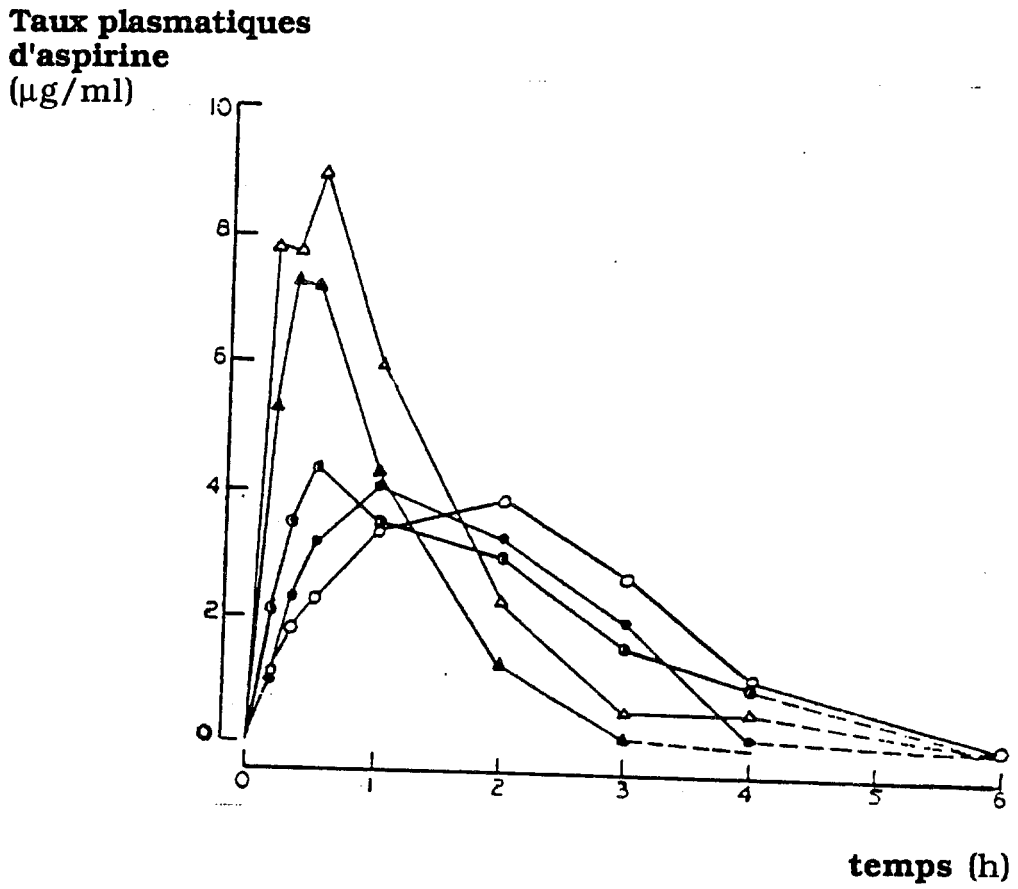


Figure 39 : Taux plasmatiques moyens d'ASPIRINE suivant l'administration orale d'une dose unique de 650 mg en comprimés à des individus :

à jeun avec 250 ml d'eau (Δ)
à jeun avec 25 ml d'eau (▲)

ayant reçu un repas riche en glucides (O), lipides (●), ou protides (◑).

(in LAVILLE, 54).

est cliniquement et métaboliquement instable, et rapidement hydrolysé en SA dans le tractus gastro-intestinal d'une part et durant le premier passage hépatique d'autre part. Par contre, le SA est chimiquement stable comparé à l'ASA. La biodisponibilité de l'aspirine est fréquemment exprimée en termes de taux circulant de salicylate total. Cependant l'activité analgésique de l'aspirine réside dans le médicament inchangé.

Par conséquent, si l'on désire un effet analgésique rapide, la prise à jeun avec un grand volume d'eau (2 verres) sera préférable car elle améliore la solubilisation et donc l'intensité d'absorption. Par contre, lors d'un traitement d'entretien, la prise pendant le repas permet d'améliorer la tolérance digestive.

Il faut noter aussi qu'une consommation importante de jus de fruits (de l'ordre de 250 ml) ralentit la vitesse d'absorption de l'aspirine (in SAULNIER, 87).

* ***aspirine soluble : forme sel*** (Aspégic^{R}).

L'alimentation entraine un ralentissement de la vitesse de résorption de l'aspirine mais ne modifie pas sa biodisponibilité (WINSTANLEY, 102). L'administration pourra donc se faire selon les modalités décrites pour l'aspirine ordinaire.

* ***aspirine effervescente : forme tamponnée*** (Aspro^{R}, Aspirine Upsa^{R}).

La prise alimentaire diminue et retarde la résorption de l'aspirine (in HANSTEN, 46). Mais la forme effervescente permet d'améliorer la tolérance gastrique. Le choix du moment d'administration sera donc le même que pour les aspirines ordinaires et solubles.

* ***aspirine entérique*** (Aspirine pH8^{R}).

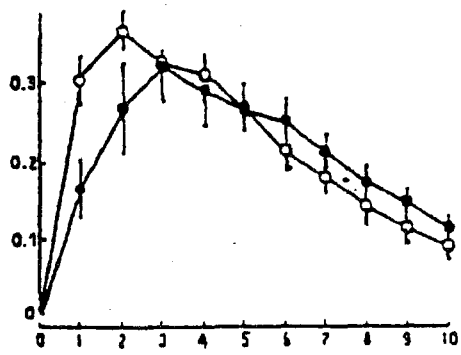
Des spécialités à enrobage gastro-résistant entérosoluble ont été créées pour essayer de limiter l'irritation gastrique provoquée par l'aspirine. Certaines d'entre elles montrent une absorption incomplète et la prise d'aliments peut altérer davantage la biodisponibilité déjà faible ou irrégulière.

LAVILLE (54) rapporte une étude de BOGENTOFT et ses collaborateurs qui comparent l'effet des aliments sur l'efficacité de l'absorption de médicaments sous forme de comprimés d'ASA à enrobage entérique classique et sous forme de granules d'ASA à enrobage entérique logés dans une gélule. Les sujets reçoivent le médicament soit à jeun, soit immédiatement après un petit déjeuner standard. La figure 40 montre que les taux plasmatiques de SA dans les deux formulations (b et c) sont similaires à l'état de jeûne. Mais, si les aliments ne semblent pas influencer l'absorption des granules, en revanche ils diminuent et retardent l'absorption des comprimés. Cette étude donne un exemple de l'effet relativement mineur que le retard de vidange gastrique, dû aux aliments, peut exercer sur les systèmes médicamenteux dispersés. Cependant, l'effet analgésique de l'ASA réside de façon prédominante dans la forme inchangée du médicament, plutôt que dans le SA, si bien que les études de biodisponibilité, basées seulement sur les taux circulants ou l'excrétion urinaire du métabolite relativement inactif, doivent être interprétées avec précaution du point de vue clinique. Néanmoins, les granules gastro-résistants semblent être la forme galénique de choix pour les traitements à long terme car ils limitent à un minimum l'irritation locale et permettent une absorption reproductible, non altérée par la prise de nourriture. Dans la même étude, la comparaison avec des comprimés d'aspirine classique met en évidence le retard d'absorption de la forme entérique. L'alimentation, en retardant la vidange gastrique, ou les boissons alcalines (comme le lait) peuvent favoriser la destruction prématurée de l'enrobage. Le pic plasmatique peut donc apparaitre plus rapidement mais l'intérêt de l'enrobage devient nul. Par conséquent, la prise à jeun ou en début de repas préservera l'intégrité de la forme galénique gastro-résistante.

Antipyrine ou phénazone (en association dans Migralgine^{R}).

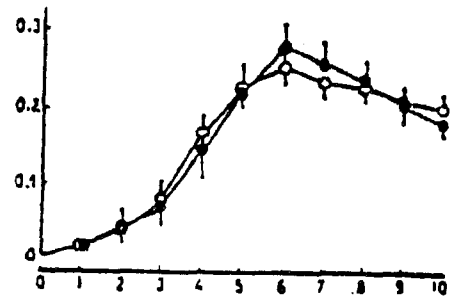
La demi-vie de l'antipyrine est réduite par les régimes riches en protéines et pauvres en hydrates de carbone car ceux-ci augmentent l'activité du cytochrome P450. Par conséquent,

Concentration
(mmol/l)



heure

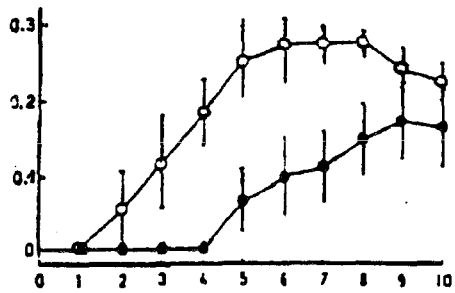
a - comprimés classiques



heure

b - granules gastro-résistants

Concentration
(mmol/l)



heure

c - comprimés gastro-résistants

Figure 40 : Concentrations plasmatiques moyennes de SALICYLATE chez 8 sujets ayant reçu 1 g d'acide acétylsalicylique.

a - en comprimés classiques
b - en granules gastro-résistants
c - en comprimés gastro-résistants

(O) à jeun
(●) après un petit déjeuner

(in LAVILLE, 54).

une supplémentation du régime en protéines diminue la demi-vie de l'antipyrine alors qu'une supplémentation en glucides l'augmente (LAMY, 52 - in HANSTEN, 46).

Les aliments contenant des inducteurs enzymatiques (viande grillée au feu de bois, choux, choux de Bruxelles) entrainent une diminution de la demi-vie et de la concentration plasmatique de l'antipyrine (LAMY, 52). Par contre, les aliments contenant des inhibiteurs enzymatiques (noix de coco) augmentent la demi-vie de l'antipyrine (in SAULNIER, 87).

La consommation en quantité importante de thé ou de café peut entrainer une diminution de la demi-vie de l'antipyrine par augmentation de sa clairance métabolique (in HANSTEN, 46 - in SAULNIER, 87).

Néanmoins, aucune recommandation particulière ne semble être nécessaire.

Clométacine (Dupéran^{R}).

La prise au cours des repas permet d'améliorer la tolérance digestive de la clométacine.

Diflunisal (Dolobis^{R}).

L'alimentation entraine une diminution de la vitesse de résorption du diflunisal sans modification de sa biodisponibilité. Par conséquent, lorsqu'un traitement d'urgence est souhaité, la prise à distance des repas avec un grand volume d'eau permet d'obtenir un effet rapide. Mais pour des traitements chroniques d'entretien, on préfèrera prendre ce médicament au cours des repas pour améliorer la tolérance digestive (in SAULNIER, 87).

Glafénine (Glifanan^{R}, Privadol^{R}).

Floctafénine (Idarac^{R}).

La consommation d'alcool favorise le risque de somnolence chez certains sujets (notamment les personnes âgées).

La prise de ces médicaments doit se faire de préférence avant les repas et avec un grand volume d'eau (in SAULNIER, 87).

Paracétamol (Doliprane^{R}, Efferalgan^{R}).

L'alimentation diminue la vitesse de résorption et le pic plasmatique du paracétamol (en particulier les repas riches en hydrates de carbone). Il faut toutefois souligner que les concentrations plasmatiques de paracétamol subissent de grandes variations inter-individuelles.

HANSTEN (46) explique que le retard d'absorption du paracétamol dû à l'alimentation peut être la conséquence d'un retard d'entrée dans l'intestin ou d'un retard de désintégration du comprimé et donc de dissolution. La pectine trouvée dans les repas tests riches en hydrates de carbone peut retarder l'absorption du paracétamol par adsorption, comme par augmentation de la viscosité et ralentissement de la distribution à travers les liquides gastriques. Par contre, les repas riches en protéines ou en lipides et les repas équilibrés n'ont qu'un effet légèrement inhibiteur sur le taux de résorption du paracétamol par rapport aux repas riches en glucides.

Il faut rappeler que l'alcool majore le risque d'hépatotoxicité du paracétamol, par augmentation de la production de métabolites toxiques.

La caféine augmente l'action antalgique et permet un effet plus rapide, mais elle élèverait également l'hépatoxicité du paracétamol.

La prise en dehors des repas est donc préférable pour obtenir un effet antalgique plus rapide (in SAULNIER, 87).

Phénacétine (en association dans Céquinyl^{R}).

De même que l'antipyrine, la phénacétine est sensible aux aliments inducteurs enzymatiques comme la viande grillée au feu de bois et les choux. Ces aliments stimulent le métabolisme de la phénacétine dont la demi-vie est alors diminuée (in HANSTEN, 46 - in SAULNIER, 87).

Propoxyphène (Antavic^{R}, Di-Antalvic^{R}, Propofan^{R}).

L'alimentation entraine une diminution de la vitesse mais une augmentation de l'intensité de la résorption du propoxy-

phène. Cet effet est surtout observé avec des repas riches en glucides.

L'alcool majore fortement le risque de dépression respiratoire dû au propoxyphène.

Pour obtenir une résorption optimale, la prise de propoxyphène en cours de repas est conseillée (in SAULNIER, 87).

2 - Les antiasthmatiques.

a - Les bêta-stimulants.

Isoprénaline (Isuprel^{R} : comprimés sublinguaux).

Un apport exogène trop important en vitamine C (repas ou boissons) inhibe la sulfoconjugaison, conduisant à une augmentation des effets ou à l'apparition d'une toxicité (in SAULNIER, 87).

DESBORDES (33) conseille d'éviter avec l'isoprénaline les aliments et les boissons riches en xanthine (coca, thé, café, chocolat), les boissons alcoolisées et les régimes acidifiants en général (boissons et jus de fruits acides).

L'absorption par la voie perlinguale nécessite une prise à distance des repas.

Orciprénaline (Alupent^{R}).

L'alimentation ne modifie pas la pharmacocinétique de l'orciprénaline. Son moment de prise est donc indifférent par rapport aux repas (in SAULNIER, 87).

Terbutaline (Bricanyl^{R}).

Le repas entraine une diminution de la résorption et du pic plasmatique de la terbulatine, ainsi qu'une réduction d'environ 1/3 de sa biodisponibilité. Pour obtenir une résorption optimale, il est donc conseillé de prendre la terbutaline à distance des repas (in SAULNIER, 87).

b - La théophylline et ses dérivés.

*** formes galéniques simples.**

Théophylline (Inophylline^{R}, Techniphylline^{R}, Théolair^{R}, Théophylline^{R}).

Diprophylline (Neutraphylline^{R}).

L'alimentation peut entrainer des modifications pharmacocinétiques variables en fonction du régime suivi. Un repas riche en protéines augmente la vitesse de résorption de la théophylline mais augmente aussi sa clairance avec, comme conséquences, une diminution de sa demi-vie, de son volume de distribution et de sa biodisponibilité. La concentration de théophylline peut être majorée au pic plasmatique sans conséquence clinique véritable. Par contre, un repas riche en hydrates de carbone diminue la vitesse de résorption et la clairance de la théophylline, entrainant une augmentation de sa demi-vie, de son volume de distribution et de sa biodisponibilité (in SAULNIER, 87). Donc un repas riche en protéines et pauvre en glucides augmente l'activité du cytochrome P450, ce qui diminue la demi-vie de la théophylline (LAMY, 52). HANSTEN (46) précise que chez des volontaires sains, suivant un régime avec beaucoup de protides et peu de glucides, on a retrouvé une diminution de la demi-vie de la théophylline de 35 à 40% par rapport à la demi-vie de la théophylline chez les mêmes sujets suivant leur régime habituel. Il serait bon de prévenir les patients sous théophylline de faire attention à des changements de régimes importants d'autant plus que la théophylline est un médicament à marge thérapeutique étroite.

Par ailleurs, un repas riche en lipides diminue la vitesse de résorption de la théophylline et les aliments grillés au feu de bois, augmentant le catabolisme par des composés carbonés polycycliques, diminuent sa demi-vie (in SAULNIER, 87).

Avec la théophylline et la diprophylline, il est préférable d'éviter les boissons à xanthine comme le thé, le café et le chocolat. Il est également conseillé d'éviter les régimes acidifiants, les boissons acides et les jus de fruits (DESBORDES, 33, 35).

La résorption de la théophylline et de ses dérivés est améliorée par l'eau qui leur permet une meilleure dissolution. Le café augmente le pic plasmatique de la théophylline par diminution de sa biotransformation hépatique. Avec du lait, on observe une importante diminution de la vitesse de résorption de la théophylline avec un délai d'apparition du pic plasmatique multiplié par 3 environ mais sans modification de sa biodisponibilité (in SAULNIER, 87).

Pour obtenir une efficacité pharmacologique optimale de la théophylline sous forme galénique simple, il faut que la prise soit accompagnée d'un volume d'eau important, à distance des repas ou lors d'un repas riche en protéines.

*** formes galéniques à libération prolongée.**

Théophyllline (Armophylline^{R}, Cétraphylline^{R}, Dilatrane L.A.^{R}, Euphylline L.A.^{R}, Théolair L.P.^{R}, Théopexine^{R}).

L'alimentation a des effets variés sur l'absorption de la théophylline à libération prolongée (NEUVONEN, 66). Généralement, la prise alimentaire entraine une diminution de vitesse et d'intensité de résorption, la biodisponibilité pouvant être réduite de 40 %. Toutefois on a observé une variabilité en fonction de la spécialité concernée. En particulier, certaines spécialités destinées à une administration unique quotidienne ont entrainé chez l'enfant un surdosage lors d'une prise simultanée à un petit déjeuner riche en protéines et en glucides. On n'a noté aucune modification pharmacocinétique avec de la compote de pommes (in SAULNIER, 87).

Une étude a été réalisée chez des enfants par PEDERSEN (69). Quatre filles et six garçons, âgés de 6 à 14 ans, ont pris une théophylline à libération prolongée à jeun ou juste après un petit déjeuner standard (composé de 19-20 % de lipides, 68-70 % de glucides et 12-13 % de protides). Les résultats sont représentés par la figure 41. On remarque que l'absorption de la théophylline a été retardée par l'alimentation et que l'aire sous la courbe est réduite de manière significative lors de la prise avec le petit déjeuner. Ceci pourrait s'expliquer par un changement du taux de dissolution de la théophylline à partir de la spécialité utilisée (Nuelin Retard^{R} : spécialité danoise).

Dans une autre étude réalisée par MORELAND et ses collaborateurs (63), six hommes sains ont pris une théophylline à libération prolongée, à jeun, avec un petit déjeuner léger ou avec un antiacide. Ils n'ont pas retrouvé de différence significative dans les divers paramètres pharmacocinétiques (Cf. Tableau XIV).

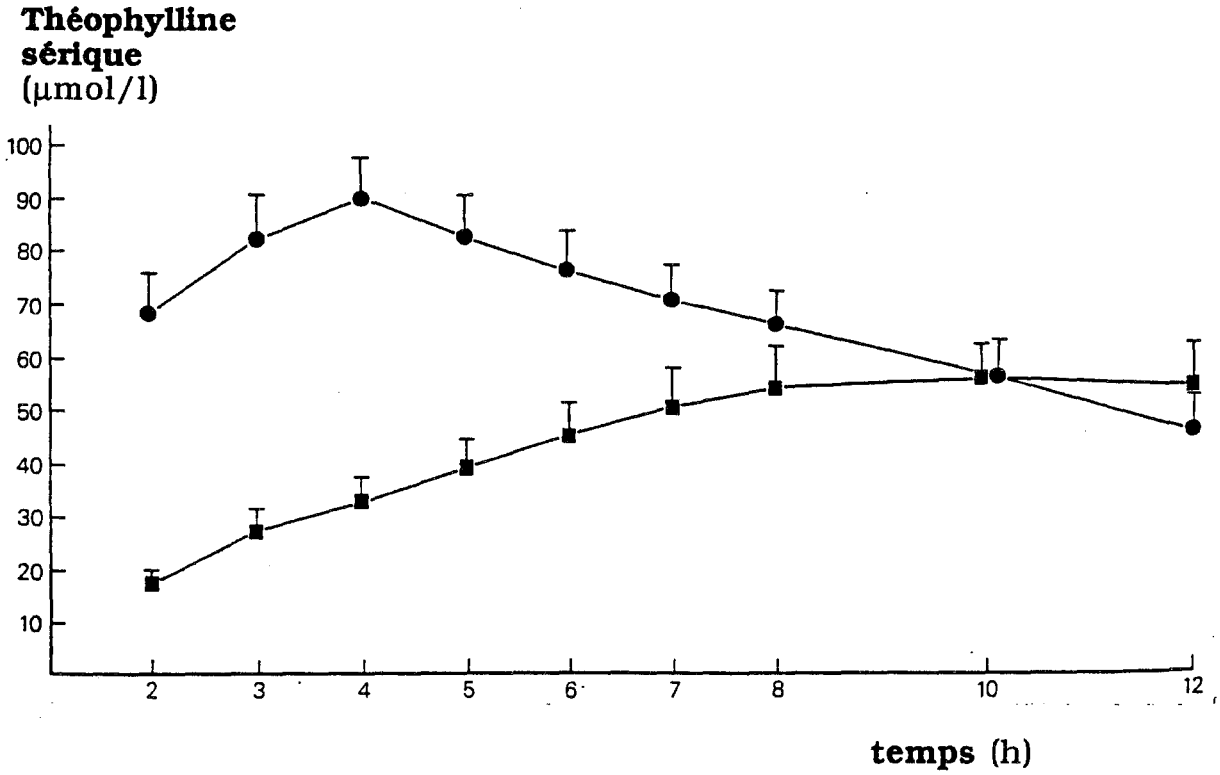


Figure 41 : Concentration sérique moyenne de THEOPHYLLINE chez 10 enfants ayant pris une spécialité danoise de théophylline à libération prolongée, à jeun (●) et après un petit déjeuner (■).

(PEDERSEN, 69)

	Antiacide	Jeûne	Repas
Cmax (mg/l)	4,6 ± 1,1	4,5 ± 0,9	4,9 ± 1,0
Tmax (h)	14 ± 6	15 ± 6	14 ± 4,6
AUC O-48 h (mg/l. h)	138 ± 36	138 ± 36	145 ± 30

Tableau XIV
Paramètres pharmacocinétiques moyens d'une préparation de théophylline à libération prolongée.

(MORELAND, 63)

KARIM et ses collaborateurs ont étudié les changements dûs à l'alimentation dans l'absorption de la théophylline à partir de formes galéniques à libération contrôlée (50). Douze hommes en bonne santé ont pris la spécialité Uniphyl^{R} (comprimés à libération prolongée à matrice de cellulose) à jeun ou après un petit déjeuner riche en graisses. Six hommes en bonne santé ont pris la spécialité Théodur sprinkle^{R} (comprimés à multiples couches) à jeun ou après un petit déjeuner riche en graisses. Avec l'alimentation, on remarque une augmentation de l'absorption de la théophylline Uniphyl qui passe de 53 % ± 23 % à 96 % ± 46 %, ainsi qu'environ 100 % de différence pour la concentration maximale, le temps pour atteindre la concentration maximale et l'aire sous la courbe (Cf. Figure 42). Par contre, avec l'alimentation, on observe un effet opposé pour la spécialité théo-dur sprinkle^{R}. L'alimentation a diminué l'absorption de la théophylline avec une réduction moyenne de 59 % pour la concentration maximale et de 47 % pour l'aire sous la courbe (Cf. Figure 43). Le temps pour atteindre la concentration maximale est inchangé. Ces deux formes galéniques ont des taux de dissolution indépendants du pH in vitro. Mais on constate que, pris avec un repas riche en graisses l'absorption de Uniphyl^{R} augmente de 100% alors que celle de Théo-dur sprinkle^{R} diminue de 50 %.

Ces quelques exemples montrent que, effectivement, l'influence de l'alimentation semble être variable en fonction de la spécialité de théophylline à libération prolongée utilisée. Il faut donc conseiller aux patients de prendre leur théophylline toujours de la même manière par rapport au repas pour assurer une absorption reproductible, ainsi qu'une réponse clinique relativement constante.

c - <u>Autre</u>.

<u>Fenspiride</u> (Pneumorel^{R}).

La prise en cours de repas permet d'améliorer la tolérance digestive du fenspiride (in SAULNIER, 87).

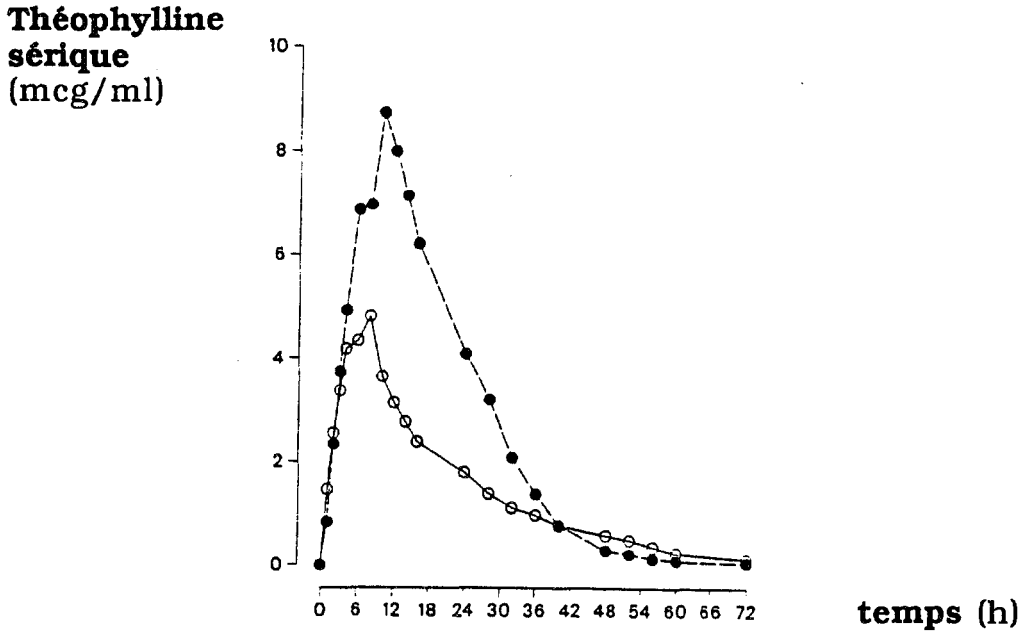


Figure 42 : Courbes de concentration sérique moyenne de THEOPHYLLINE en fonction du temps chez 12 hommes sains non fumeurs qui ont pris 800 mg de théophylline à libération prolongée (Uniphyl), à jeun (O) et immédiatement après un petit déjeuner riche en graisses (●).

(KARIM, 50).

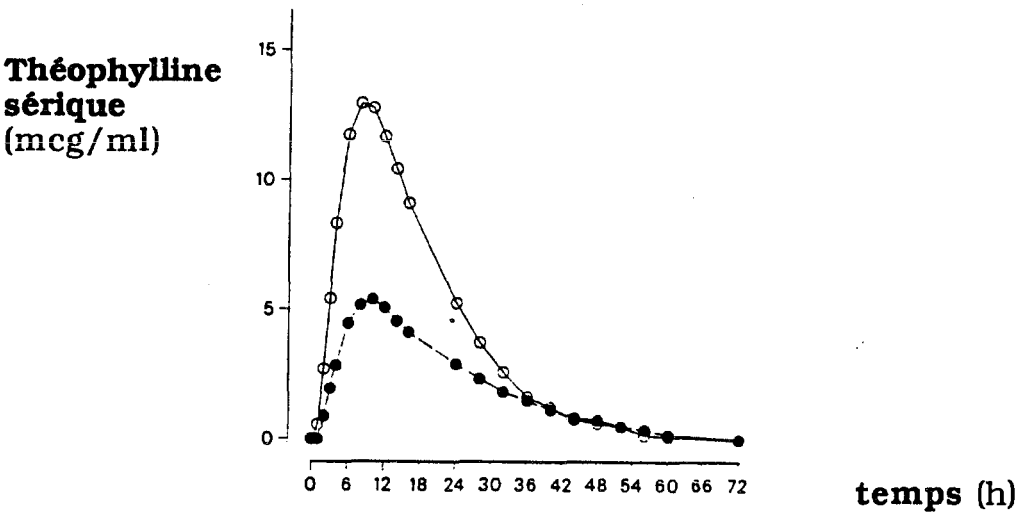


Figure 43 : Courbes de concentration sérique moyenne de THEOPHYLLINE en fonction du temps chez 6 hommes sains non fumeurs qui ont pris 900 mg de théophylline en comprimés à multiples couches (Théo-dur sprinkle), à jeun (O) et immédiatement après un petit déjeuner riche en graisses (●).

(KARIM, 50)

3 - Les anticancéreux.

De manière générale, les anticancéreux doivent être pris loin des repas, en raison des nausées et vomissements qu'ils sont susceptibles de provoquer. Ces troubles peuvent être atténués par l'ingestion d'eau glacée ou de soda au moment ou peu de temps après la prise du médicament (ceci est également valable pour la voie parentérale).

Aminoglutéthimide (Orimétène^{R}).

La prise d'aminoglutéthimide entraine un risque de somnolence. C'est pourquoi la prise de ce médicament le soir permet d'atténuer l'importance de cet effet indésirable (in SAULNIER, 87).

Chlorambucil (Chloraminophène^{R}).

Le repas diminue la vitesse de résorption du chlorambucil sans modifier sa biodisponibilité. Son moment de prise est donc indifférent (in SAULNIER, 87).

Cyclophosphamide (Endoxan^{R}).

La prise orale du cyclophosphamide au cours du repas favorise in situ l'activation trop précoce de ce principe actif. L'administration de ce médicament doit s'accompagner de boissons abondantes pour atténuer les phénomènes d'irritation digestive et vésicale. La prise de cyclophosphamide doit impérativement se faire loin des repas (in SAULNIER, 87).

Estramustine (Estracyt^{R}).

La prise en fin de repas permet d'améliorer la tolérance digestive de l'estramustine (in SAULNIER, 87).

Fosfestrol (S.T. 52^{R}).

L'admnistration orale au cours du repas favorise in situ l'activation trop précoce du fostestrol en oestrogène. Il est donc nécessaire de prendre ce médicament loin des repas pour obtenir une action optimale au niveau de la tumeur, sans exposer le malade à une imprégnation oestrogénique (in SAULNIER, 87).

Melphalan (Alkeran^{R}).

Le repas diminue la vitesse et l'intensité de la résorption du melphalan. Une étude portant sur huit patients atteints de multiples myélomes a été réalisée par BETTS et ses collaborateurs (17). Les patients ont pris 10 mg de melphalan à jeun ou avec un petit déjeuner. Ils ont constaté que l'alimentation a diminué la biodisponibilité du melphalan d'environ 40 %. Ainsi, la prise à distance des repas permet d'obtenir des concentrations plasmatiques optimales de melphalan.

Mercaptopurine (Purinethol^{R}).

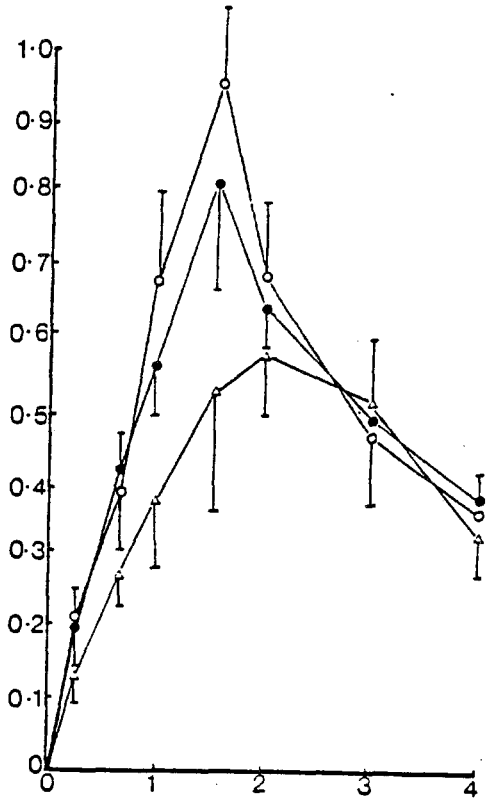
La prise de mercaptopurine à distance des repas permet d'obtenir une activité optimale ainsi qu'une meilleure tolérance.

Méthotrexate. (Méthotrexate^{R})

On observe une diminution d'intensité de résorption du méthotrexate lorsqu'il est pris avec un repas, avec du lait ou des jus de fruits.

PINKERTON et ses collaborateurs (70) ont étudié l'influence de l'alimentation sur l'absorption du méthotrexate chez des enfants atteints de leucémie aiguë lymphoblatique. Dix enfants ont pris 15 mg/m^2 de méthotrexate avec 20 ml d'eau, à jeun, avec un repas à base de lait et avec un repas à base d'agrumes. Les concentrations de méthotrexate obtenues sont représentées par la figure 44. On constate que les taux de méthotrexate chutent de manière significative lorsqu'il est pris avec du lait. Sa concentration maximale et son aire sous la courbe sont inférieures quand il est pris avec du lait par rapport à la prise à jeun et le temps pour atteindre le pic plasmatique est augmenté de manière significative.Avec le repas à base d'agrumes, on n'a pas retrouvé de différence significative bien que l'absorption du méthotrexate ait été néanmoins inférieure à celle obtenue lors d'une prise à jeun. Le lait entrave donc l'absorption du méthotrexate. Les agrumes entrainent des changements moins importants et avec une grande variation entre les patients. Le lait pourrait agir par un effet tampon dans l'intestin ou par une liaison du méthotrexate à certaines de ses protéines. Le retard retrouvé chez

Concentration de méthotrexate (µmol/l)



temps (h)

Figure 44 : Concentrations sériques moyennes de METHOTREXATE pris à jeun (O), avec un repas à base de lait (Δ), et avec un repas à base d'agrumes (●).

(PINKERTON, 70)

certains enfants dans l'absorption du méthotrexate pris avec des agrumes, pourrait s'expliquer par un ralentissement de la vidange gastrique. Le méthotrexate subit donc une diminution d'absorption par l'alimentation et particulièrement avec le lait. Pour obtenir une résorption maximale, le méthotrexate devrait être pris à jeun.

Par ailleurs, DESBORDES conseille d'éviter les boissons alcoolisées lors d'un traitement par le méthotrexate (33).

Procarbazine (Natulan^{R}).

La prise d'alcool avec la procarbazine peut conduire à des effets antabuses et à des troubles neuro-psychiques.

D'autre part, la procarbazine possède des propriétés inhibitrices de la monoamine oxydase. Par conséquent, il faut proscrire la consommation d'aliments et de boissons riches en tyramine ou autres amines vasopressives, pour éviter tout risque d'accident par hypertension paroxystique (in SAULNIER,87).

4 - Les antihistaminiques H1.

Astémizole (Hismanal^{R}).
Dexchlorphéniramine (Polaramine^{R}).
Clémastine (Tavegyl^{R}).
Cromoglycate disodique (Nalcron^{R}).
Cyclizine (Marzine^{R}).
Cyproheptadine (Périactine^{R}).
Diphenhydramine (Benylin^{R}, Nautamine^{R}).
Méquitazine (Primalan^{R}).
Terfénadine (Teldane^{R}).

En général, l'alimentation ne modifie pas ou peu la résorption digestive des antihistaminiques. La consommation d'alcool majore la dépression du système nerveux central due aux antihistaminiques. Il est préférable d'éviter les aliments riches en histamine.

Seul, l'astémizole semble interagir de manière significative avec l'alimentation du point de vue pharmacocinétique. En effet, lorsqu'il est pris avec un repas, sa biodisponibilité est réduite d'environ 60 %. Il est donc important de conseiller aux patients de prendre l'astémizole une heure avant le repas.

Pour la dexchlorphéniramine, le repas entraine une diminution de sa vitesse de résorption sans modifier sa biodisponibilité. De plus, la dexchlorphéniramine semble être active plus longtemps si elle est prise à distance des repas. Donc, lorsque la tolérance digestive le permet, la prise à distance des repas est recommandée.

La prise de la clémastine peut avoir lieu avant ou pendant le repas.

Il est préférable de prendre le cromoglycate disodique 15 à 30 minutes avant le repas.

La cyclizine et la cyproheptadine sont susceptibles d'entrainer une certaine intolérance digestive que la prise en cours de repas permet d'améliorer.

La diphenhydramine a son efficacité diminuée par l'alcool. Dans la prévention du mal des transports, il faut prendre ce médicament 1/2 heure avant le départ (in SAULNIER, 87).

5 - <u>Les anti-inflammatoires non stéroïdiens</u>.

a - <u>A action rapide</u>.

En cas de traitement prolongé, l'alimentation n'influence que peu l'activité de ces médicaments. La majorité des anti-inflammatoires non stéroïdiens sont responsables d'intolérance digestive fréquente et de risques d'ulcérations gastriques ou oesophagiennes majorés par l'alcool. C'est pourquoi il est habituel de conseiller la prise des anti-inflammatoires non stéroïdiens au milieu des repas, accompagnée d'un grand verre d'eau, afin de limiter les possibles troubles digestifs (in SAULNIER, 87).

*** Pyrazolés.**

<u>Phénylbutazone</u> (Butazolidine^{R}, Phénylbutazone^{R})

Le repas diminue la vitesse de résorption de la phénylbutazone sans modifier sa biodisponibilité. Un régime hyposodé permet de compenser la rétention de sodium due à ce médicament (in SAULNIER, 87).

*** Indoliques.**

Indométacine (Indocid^{R}).

Pour les formes galéniques simples, le repas diminue la vitesse et l'intensité de la résorption de l'indométacine. Pour les formes à libération prolongée, l'alimentation diminue sa vitesse de résorption mais sans modifier sa biodisponibilité.

HANSTEN (46) pense que l'avantage psychologique et/ou réel de prendre ce médicament avec le repas pour réduire les symptômes gastro-intestinaux est supérieur à l'inconvénient de possibles retard et réduction d'absorption.

Sulindac (Arthrocine^{R}).

Le repas entraine une diminution de la vitesse, de l'intensité de la résorption et de la biodisponibilité du sulindac. Il est néanmoins toujours préférable de prendre ce médicament au cours du repas.

*** Propioniques.**

Ibuprofène (Brufen^{R}, Nurofen^{R}).

Pirporfène (Rangasil^{R}).

Le repas entraine une diminution de l'intensité de résorption pour l'ibuprofène, et de la vitesse de résorption pour le pirprofène, sans modifier leur biodisponibilité (in SAULNIER, 87).

Fénoprofène (Nalgésic^{R}).

Flurbiprofène (Cébutid^{R}).

Naproxène (Apranax^{R}, Naprosyne^{R}).

L'alimentation n'entraine qu'une diminution modérée de l'intensité de résorption de ces trois médicaments (in SAULNIER, 87).

*** Oxicams.**

Piroxicam (Feldène^{R}).

Le repas diminue la vitesse de résorption du piroxicam sans modifier sa biodisponibilité (in SAULNIER, 87 - WINSTANLEY, 102).

*** Anthraniliques.**

Acide méfénamique (Ponstyl^{R}).

Il serait préférable d'éviter une alimentation acidifiante qui pourrait majorer l'action toxique de l'acide méfénamique (DESBORDES, 30).

*** Divers.**

Diclofénac (Voldal^{R}, Voltarène^{R}).

Le repas entraîne une diminution de la vitesse de résorption du diclofénac sans modifier sa biodisponibilité (in SAULNIER, 87 - WINSTANLEY, 102).

WILLIS et ses collaborateurs (101) ont étudié l'influence de l'alimentation sur l'absorption du diclofénac déterminée par l'excrétion urinaire du principe actif inchangé et de son métabolite principal lors d'une administration chronique. Six femmes volontaires ont pris 50 mg, deux fois par jour, de diclofénac sodique à libération prolongée, à jeun, 15 minutes avant le repas, ou après le repas.Ils ont retrouvé une grande variabilité intra et inter-individuelle, sans différence significative ni dans les quantités excrétées ou la concentration maximale, ni dans les profils d'excrétion urinaire. Une précédente étude chez des volontaires couchés avait montré un délai d'absorption lors de la prise de diclofénac après le repas. Dans cette étude, on ne retrouve pas de différence, que la prise ait eu lieu à jeun, avant ou après le repas. Le fait que les gens soient restés couchés pendant huit heures après la prise a dû contribuer au délai d'absorption du diclofénac dans la précédente étude.

Ceci nous montre qu'une seule étude peut déboucher sur des résultats erronés et qu'il est préférable d'étudier l'absorption dans des circonstances proches de la situation clinique réelle des patients, c'est-à-dire comme dans les traitements chroniques en ambulatoire.

Fenbufène (Cinopal^{R}).

L'alimentation entraine aussi une diminution de vitesse de résorption pour le fenbufène (in SAULNIER, 87).

b - A action lente.

D-pénicillamine (Trolovol^{R}).

Le repas entraine une diminution de l'intensité de résorption et de la biodisponibilité de la D-pénicillamine. On a également constaté une diminution de sa résorption par formation de chélates avec certains métaux comme le cuivre, le zinc et le fer. Si la tolérance digestive le permet, il est préférable de prendre la D-pénicillamine à distance des repas (in SAULNIER, 87).

6 - Les vitamines.

a - Vitamines liposolubles.

Vitamine A (Arovit^{R}).

Vitamine D (Stérogyl^{R}).

Vitamine E (Ephynal^{R},Toco 500^{R}).

Vitamine K (Vitamine K1^{R}).

La vitamine A subit une augmentation d'intensité de résorption en présence d'aliments gras (riches en acides gras saturés). Par contre, l'alcool diminue sa résorption.

De manière générale, les vitamines liposolubles sont absorbées de façon optimale lorsqu'elles sont prises pendant un repas qui entraine la décharge de bile nécessaire à leur résorption. La présence d'huile de paraffine dans la lumière digestive peut réduire leur résorption (in SAULNIER, 87).

b - Vitamines hydrosolubles.

Vitamine B1 (Bénerva^{R}, Bévitine^{R},Vitamine B1^{R}).

L'alimentation entraine une diminution du taux de résorption de la vitamine B1 par altération de la motilité gastro-intestinale et du temps de transit (LAMY, 52).

Vitamine B2 (Béflavine^{R}).

L'alimentation entraine une augmentation de l'intensité de résorption de la vitamine B2 du fait du retard de la vidange gastrique et du ralentissement du transit gastro-intestinal induits (LAMY, 52). Les boissons acides et sucrées (comme le Coca-

Cola) augmentent également l'intensité de la résorption de la riboflavine. La résorption optimale de cette vitamine est donc obtenue par une prise en cours de repas (in SAULNIER, 87).

Vitamine B12 (en association).

L'alimentation diminue la vitesse de résorption de la vitamine B12. DESBORDES (31) préconise d'éviter les aliments riches en glucose ou dextrose lors de la prise de cette vitamine. Néanmoins, son moment de prise est indifférent par rapport aux repas (in SAULNIER, 87).

7 - Les éléments minéraux.

Calcium (Cacit^{R}, Calcium^{R}, Ossopan^{R}, Ostram^{R}).

La prise de pain complet diminue l'intensité de la résorption du calcium par insolubilisation au niveau digestif de complexes d'acide phytique (contenu dans le pain complet) et de calcium. On conseillera donc d'éviter le pain complet mais le moment de la prise du calcium est indifférent par rapport aux repas (in SAULNIER, 87).

Fer (Ascofer^{R}, Fero-grad^{R}, Heliofer^{R}, Fumafer^{R}, Tardyféron^{R}, Wellcofer^{R}).

La résorption du fer peut être inhibée par la formation de complexes insolubles avec le calcium, le magnésium, l'acide phytique et les phosphates contenus en particulier dans les céréales, les oeufs ou les produits lactés. Par contre, l'acide ascorbique favorise l'absorption du fer (NEUVONEN, 66).

Le lait peut entrainer la formation de complexes insolubles avec le calcium qu'il contient. Le thé inhibe également l'absorption du fer en formant des tannates avec les sels ferreux ou ferriques. Par contre, l'alcool pourrait favoriser l'absorption du fer (in SAULNIER, 87).

La résorption optimale du fer est donc obtenue par une prise à distance des repas. Mais la prise en cours de repas est souvent nécessaire pour améliorer la tolérance digestive.

On conseille alors de prendre le fer avec un grand verre d'eau et d'éviter si possible les céréales complètes, ainsi que les laitages.

Fluorure de sodium (Fluor-in^{R}, Fluor Monal^{R}, Ostéofluor^{R}, Rumafluor^{R}, Zymafluor^{R}).

On observe une diminution importante de la résorption du fluor avec les aliments et les boissons riches en calcium (lait et laitages) du fait de la formation de fluorure de calcium insoluble (in DOROSZ, 38 - in SAULNIER, 87). Les boissons acides pourraient augmenter l'intensité de la résorption du fluor.

Dans la prévention de la carie dentaire, les comprimés de fluor doivent être dissous dans de l'eau ou de préférence dans un jus de fruits. Il faut exclure l'administration avec du lait.

Dans le traitement de l'ostéoporose, la prise de fluor doit se faire 1/2 heure à 3/4 d'heure avant le repas, à distance de la prise éventuelle de calcium.

Oligo-éléments.

La prise d'oligo-éléments par la voie perlinguale doit se faire à distance des repas (in SAULNIER, 87).

Potassium (Diffu-K^{R}, Kaleorid^{R}, Nati-K^{R}, Potassion^{R}).

L'alimentation diminue la vitesse de résorption du potassium, mais "l'effet retard" ainsi obtenu permet une meilleure régularité des concentrations plasmatiques. Les boissons lactées sont susceptibles de diminuer la résorption du potassium (in SAULNIER, 87).

Le potassium peut entrainer des irritations et des lésions aiguës de l'oesophage, particulièrement lorsqu'il est dégluti à sec ou avec très peu d'eau, en décubitus ou juste avant de se coucher. Pour prévenir ce risque d'irritation oesophagienne, il faut éviter le décubitus et ingérer une quantité d'eau suffisante lors de la prise du médicament (COLOMES, 27).

La prise du potassium en cours de repas et avec un grand verre d'eau permet d'améliorer la tolérance digestive.

On conseillera d'éviter les aliments lactés et la prise en position couchée.

Zinc (Rubozinc^{R}).

Globalement, le rendement de l'absorption du zinc est de 60 % lorsqu'il est pris seul (à jeun) et il passe à 20-30 % lorsqu'il est pris pendant un repas. De nombreux facteurs alimentaires modifient l'absorption du zinc. L'apport protéique du repas améliore l'absorption du zinc mais par contre, les protéines de soja la diminueraient. Les glucides augmentent la zincurie et favorisent ainsi l'élimination du zinc. Les autres métaux antagonisent l'absorption du zinc, notamment le cuivre et le fer. Les phytates contenus dans le pain complet et les céréales, sont les antagonistes de l'absorption du zinc les plus puissants et ils sont encore potentialisés si l'aliment contient aussi du calcium. Pour les fibres végétales, l'effet est controversé. Les acides gras insaturés (linoléate et linolénate) augmentent l'absorption du zinc par la synthèse de prostaglandines qui modifient le débit sanguin intestinal ou le métabolisme de l'entérocyte. Pour ce qui est des boissons, l'alcool diminue l'absorption du zinc quand il est pris pendant une longue période. Par contre, le vin sans alcool augmente l'absorption du zinc (FAVIER, 40). Les produits laitiers contribuent à l'inhibition de l'absorption du zinc par le calcium et les phosphates qu'ils contiennent. Une étude sur des volontaires sains a montré que l'absorption du zinc était réduite de 50 % lorsqu'il était pris avec du café (in HANSTEN, 46).

Si le zinc doit être administré avec un repas pour obtenir une meilleure tolérance, il faut nécessairement éviter les aliments riches en calcium, phosphates et acide phytique comme les céréales, les oeufs et les produits lactés (in SAULNIER, 87).

8 - Divers autres médicaments.

L-Arginine (Pargine^{R}).

Ce médicament, stimulant la sécrétion de l'hormone de croissance hypophysaire, doit impérativement être pris 2 heures après le repas du soir (in SAULNIER, 87).

Caféine (en association dans Guronsan^{R}, Migralgine^{R}, ...).

L'activité pharmacologique de la caféine est potentialisée par la prise simultanée de boissons riches en bases xanthiques comme le café, le thé et le chocolat (in SAULNIER,87).

Carotène (Phénoro^{R}).

L'intensité de la résorption du carotène est augmentée en présence d'aliments gras (in SAULNIER, 87).

Codéine (Quintopan^{R}).

L'alimentation n'entraine pas de modification pharmacocinétique pour la codéine (in SAULNIER, 87).

Codéine + Phényltoloxamine (Nétux^{R}).

Les boissons gazeuses ou alcalines atténuent l'effet retard de cette spécialité par destruction prématurée de la forme galénique. L'alcool aggrave le risque de somnolence induit par ce médicament (in SAULNIER, 87).

Ciclosporine (Sandimmun^{R}).

NEUVONEN et KIVISTÖ (66) rapportent les résultats de l'étude de PTACHCINSKI et ses collaborateurs. Ils ont trouvé une augmentation moyenne d'absorption de la ciclosporine de 60 % lorsqu'elle était prise avec le petit déjeuner standard. L'administration de ciclosporine avec un repas à des patients dont les taux plasmatiques ont été ajustés à jeun peut conduire à des taux sanguins néphrotoxiques. Une immuno-suppression adéquate pourrait être réalisée avec des doses et des coûts inférieurs en administrant la ciclosporine régulièrement avec l'alimentation.

Mais il existe des études divergentes relatant l'absence de modification ou l'augmentation d'intensité de résorption et de biodisponibilité de la ciclosporine prise avec un repas.

Le soluté buvable de ciclosporine doit être dilué dans une boisson froide (chocolatée, lait, jus de fruits) juste avant l'administration. Il est important de prendre toujours ce médicament au même moment dans la journée par rapport aux repas

pour éviter une fluctuation dans le rendement de l'absorption de la ciclosporine (in SAULNIER, 87).

Diphosphonates : *étidronate de sodium* (Didronel^{R}).

On observe une diminution importante de l'intensité de la résorption de ce produit par les aliments et les boissons contenant du calcium et autres cations di ou trivalents. Il ne faut donc jamais prendre ce médicament avec du lait car il se forme un complexe insoluble non absorbable. La prise doit se faire à une distance d'au moins deux heures de tout repas (par exemple en milieu de matinée) avec de l'eau ou un jus de fruits, mais pas avec un laitage (in DOROSZ, 38 - POUZAUD, 74 - in SAULNIER, 87).

Disulfirame (Espéral^{R}).

Le disulfirame est responsable d'un effet antabuse lors de l'ingestion de toute boisson alcoolisée. Il est nécessaire de prendre ce médicament à jeun d'alcool, le matin au petit déjeuner, au moment où l'intention de ne plus boire est la plus forte (in SAULNIER, 87).

Insaponifiables d'avocat et de soja (Piasclédine^{R}).

Ce médicament peut entrainer des troubles digestifs avec des régurgitations à odeur lipidique. La prise pendant le repas permet d'améliorer la tolérance digestive (in DOROSZ, 38, in SAULNIER, 87).

Levures (Antibiophilus^{R}, Bactisubtil^{R}, Ultralevure^{R}).

L'alimentation n'entraine pas de modification pharmacocinétique pour les levures. La prise à distance des repas permettrait un effet plus rapide de ces médicaments (in SAULNIER, 87).

Polystyrène sulfonate : ***sel de sodium et de calcium*** (Kayexalate^{R}).

Il est préférable d'éviter les jus de fruits à forte teneur en potassium qui peuvent réduire la capacité d'échange

de la résine, de même que les aliments riches en potassium comme la levure de bière, le jambon fumé, les légumes et fruits secs (in DOROSZ, 38 - in SAULNIER, 87).

Méthoxalène ou 8-méthoxypsoralène

(Méladinine^{R}).

L'absorption du méthoxalène est augmentée par l'alimentation. Il est important de prendre ce médicament dans des conditions similaires, préférentiellement avec un repas, à la fois pendant la détermination de l'intensité des radiations à utiliser et pendant le traitement du psoriasis (NEUVONEN, 66).

Rétinoïdes :

Etrétinate (Tigason^{R}).

Isotrétinoïne (Roaccutane^{R}).

L'alimentation entraine une diminution de la vitesse d'absorption mais une augmentation de l'intensité de résorption et de la biodisponibilité des rétinoïdes lors d'une prise pendant ou proche du repas (in SAULNIER, 87).

L'absorption de l'étrétinate est augmentée de plusieurs centaines de pour cent quand le médicament est administré avec un repas riche en graisses ou avec du lait entier. L'administration de l'isotrétinoïne avec un petit déjeuner double approximativement le taux de son absorption. L'augmentation de l'absorption de l'isotrétinoïne due à l'alimentation a été observée que le médicament ait été pris une heure avant ou une heure après le petit déjeuner (NEUVONEN, 66).

L'activité optimale des rétinoïdes est donc obtenue par une prise en cours de repas.

Terpine (en association dans Pulmofluide^{R}, Terpine Gonon^{R}...).

La prise en cours de repas permet d'améliorer la tolérance digestive de la terpine (in SAULNIER, 87).

2 - Influence de la forme galénique.

Comme nous l'avons décrit dans les rappels, pour qu'un principe actif soit absorbé, il faut d'abord qu'il se libère de sa forme galénique pour passer en solution. Et ce n'est qu'une fois dissous qu'il peut être absorbé à travers une membrane biologique. On comprend alors aisément qu'un même principe actif, administré sous différentes formes galéniques, ne peut pas être absorbé dans des délais identiques puisque sa libération et sa dissolution sont étroitement dépendantes de la forme galénique dans laquelle il se trouve. Les paramètres galéniques sont donc à prendre en compte car ils influencent le degré de l'interaction aliment-médicament.

a - Formes perlinguales et pastilles.

La voie perlinguale ou locale impose une prise à jeun, ou à défaut à distance des repas. En effet, l'absorption perlinguale ou l'action locale des principes actifs contenus dans ces formes galéniques sont perturbés par l'afflux de salive provoqué par les repas, qui entrainent une déglutition plus rapide (in LAVILLE, 54).

b - Cachets.

Les cachets ne sont presque plus employés mais il faut tout de même rappeler que leur ouverture demande 10 minutes le matin à jeun, alors qu'elle nécessite une heure à midi à jeun en raison du contenu gastrique plus acide (in LAVILLE, 54).

c - Gélules.

La vitesse de dissolution de l'enveloppe de gélatine enfermant le principe actif est plus rapide en milieu acide. La prise à jeun permet donc de l'accélérer et de libérer plus rapidement le principe actif.

On peut ouvrir des gélules sauf s'il s'agit de gélules enrobées gastro-résistantes. Par contre, les gélules contenant des microgranules gastro-résistants peuvent être ouvertes (POUZAUD, 71).

d - <u>Comprimés simples et gastro-résistants</u>.

Pour obtenir un passage très rapide dans l'intestin, le comprimé doit être pris à jeun avec un grand verre d'eau. Les comprimés gastro-résistants doivent également être pris à jeun ou une heure avant un repas. En effet, s'ils sont administrés au milieu ou à la fin d'un repas, ils sont mélangés à la masse des aliments empilés en couches successives dans l'estomac. Au sein de ce contenu stomacal, parfois à température assez élevée, le pH est peu acide et la vidange est ralentie. Les conditions sont alors réunies pour que l'on obtienne une attaque prématurée de l'enrobage gastro-résistant et une libération d'une partie du principe actif dans l'estomac. Tout ou partie de l'intérêt de l'enrobage est alors annulée (in LAVILLE, 54). Pour la même raison, il faut éviter de prendre avec des comprimés gastro-résistants des boissons alcalines (lactées par exemple) ou même des jus de fruits dont l'acidité est relative.

Pour les comprimés à libération prolongée, il ne faut ni les croquer ni les casser, pour maintenir l'intégrité de la membrane de contrôle de la libération du principe actif. Il faut respecter la posologie et les horaires de prise pour éviter un surdosage (POUZAUD, 76).

e - <u>Suspensions et solutions</u>.

Ces formes galéniques sont particulières car elles apportent à l'organisme un principe actif déjà dissous. Les phases de libération et de dissolution du principe actif sont donc shuntées et le principe actif n'a plus qu'à être absorbé. Les suspensions et les solutions sont donc beaucoup moins sensibles à l'action des aliments que les autres formes galéniques. Cet avantage est mis à profit en pédiatrie et en gériatrie, ainsi que chez certains malades handicapés à qui l'on donne fréquemment les médicaments sous ces formes liquides, parfois même mélangés avec la nourriture (in LAVILLE, 54).

- D I S C U S S I O N -

IV - DISCUSSION

Lorsque le malade se présente au comptoir de l'officine avec une ordonnance, le pharmacien doit s'assurer qu'elle est bien conforme à la législation. Puis il doit vérifier qu'il n'y a pas d'interaction entre les divers médicaments prescrits, ou que, dans le cas contraire, l'interaction existant entre ces médicaments est voulue et surveillée par le contrôle clinique et/ou biologique du malade.

Le pharmacien doit également se préoccuper des tests biologiques nécessaires à la surveillance du patient et s'assurer qu'il ne décèle pas d'interaction entre les médicaments prescrits et les tests biologiques pratiqués. Alors, le pharmacien peut exécuter l'ordonnance.

Tout en délivrant les médicaments, il doit conseiller la personne quant à la meilleure manière de les prendre. La connaissance des interactions existant entre les médicaments et les aliments est une aide appréciable pour le conseil des prises de médicaments par rapport aux repas et parfois vis-à-vis de certains composants alimentaires particuliers qu'il vaut mieux éviter.

1 - Différents types d'interactions aliments-médicaments.

On peut distinguer deux grands types d'interactions aliments-médicaments : les interactions directes et indirectes.

a - Interactions directes.

Si l'aliment ou un de ses nutriments particuliers interagit sur la molécule médicamenteuse elle-même, par complexation ou chélation par exemple, on peut parler d'interaction directe.

C'est le cas de l'interaction entre la tétracycline et le calcium divalent contenu dans les laitages. La complexation qui unit alors la molécule médicamenteuse et l'ion calcium rend impossible la résorption du principe actif. Ce phénomène diminue de 50 à 60 % la concentration maximale de la tétracycline et le seuil thérapeutique peut ne pas être atteint.

b - Interactions indirectes.

Par contre, lorsque l'alimentation influence la pharmacocinétique d'un principe actif par l'intermédiaire d'une réaction de l'appareil digestif à l'arrivée d'aliments dans l'estomac (changement de temps de la vidange gastrique par exemple), il s'agit alors d'une interaction indirecte entre les aliments et le médicament.

L'influence du repas sur la biodisponibilité des bêta-bloquants à effet de premier passage hépatique important est une interaction indirecte. Le repas, entrainant une augmentation du flux sanguin splanchnique, contribue à l'augmentation de l'intensité de la résorption de ces bêta-bloquants et à la diminution de leur effet de premier passage. C'est pour cela qu'il est préférable de prendre les bêta-bloquants à effet important de premier passage hépatique en cours de repas.

2. Méthodes d'études des interactions aliments-médicaments.

Dans la réalisation des essais cliniques, il faut déterminer précisément certains critères qu'il est intéressant de développer ici.

a. Définir le but de l'étude.

Il s'agit généralement d'établir l'influence d'un repas ou d'un aliment particulier sur la biodisponibilité d'un médicament pris conjointement et d'en tirer les conclusions qui s'imposent quant aux moyens de prendre ce médicament de manière à en obtenir l'efficacité optimum.

b. Définir les sujets rentrant dans l'expérimentation.

Les expériences sont, le plus souvent, effectuées chez des volontaires définis "sains" après un bilan clinique, biologique et radiologique. Il s'agit le plus souvent d'adultes du sexe masculin mais il s'agit aussi parfois de femmes. Par contre, il existe des essais entrepris sur des enfants, mais ceux-ci sont très rares. Enfin, on s'adresse parfois à des sujets malades dont la pathologie est bien définie.

A titre d'exemple, voici la description (traduite et résumée) des sujets choisis par BAILEY et ses collaborateurs (14) dans leur étude sur l'interaction entre la nifédipine et les jus d'agru-

mes : "Nous avons étudié six hommes caucasiens, non fumeurs, âgés de 48 à 62 ans, atteints d'une hypertension artérielle (limite inférieure) et six hommes caucasiens non fumeurs en bonne santé, âgés de 18 à 45 ans. Aucun d'entre eux ne recevait de médicament. Nous avons obtenu l'approbation du comité local d'éthique et le consentement éclairé des sujets participants".

Dans une étude menée en Inde par GARG et ses collaborateurs (43), les sujets de l'expérimentation sont tous des tuberculeux acétyleurs lents mais ils se distinguent en deux groupes : les bien nourris et les dénutris ou sous-nutris. Il est certain que l'état de nutrition est un paramètre important à prendre en compte dans les pays en voie de développement comme l'Inde, alors qu'il est négligeable dans les pays industrialisés où la quasi-totalité de la population est bien nourrie.

On peut résumer dans un tableau les différents critères d'inclusion ou d'exclusion des sujets participant à un essai clinique (Cf. Tableau XV).

CRITERES D'ELIGIBILITE DES SUJETS D'UN ESSAI CLINIQUE	
Age	adultes enfants
Sexe	masculin féminin
Race	blanche ou caucasiens jaune ou asiatiques noire ou africains
Etat de santé	sains malades
Etat de nutrition	bien nourris mal nourris
Volontaires	tous

TABLEAU XV

c - <u>Définir les modalités de comparaison</u>.

Il s'agit de déterminer le traitement administré et le plan général de la comparaison.

c.1 - <u>Au niveau du médicament</u>.

Plusieurs paramètres sont à définir :

* *<u>la forme galénique</u>.*

Comme on utilise la voie orale, les comprimés représentent la forme galénique la plus employée. En général, il s'agit de comprimés à une seule couche, mais parfois de comprimés à libération prolongée ou de comprimés contenant un principe actif radio-actif (captopril, 89).

* *<u>le dosage</u>.*

Très souvent, le dosage est unique mais il existe des expériences réalisées avec plusieurs dosages en parallèle. Pour certains principes actifs, le dosage est proportionnel au poids (propranolol, 57 - fosfomycine-trométamol,16,64) ou à la surface cutanée (pour les anticancéreux : méthotrexate, 69 et melphalan, 17).

* *<u>les modalités d'administration</u>.*

Dans la plupart des études, on compare la biodisponibilité du médicament pris à jeun et pris avec ou après un petit déjeuner standard dont la composition est détaillée. Le médicament peut aussi être pris avec des repas standard de composition très différente pour étudier l'influence des divers nutriments sur la biodisponibilité du médicament.

On entend par :

- *prise du médicament à jeun* : le fait que l'absorption du médicament suive une nuit de jeûne d'environ 8 heures et que le sujet s'abstienne de toute nourriture au cours des 2 heures suivantes.

- *prise simultanée avec le repas* : le fait que l'absorption du médicament ait lieu :

. immédiatement avant le repas
ou . au milieu du repas
ou . immédiatement après le repas
ou . une heure après le repas (94).

Dans quelques études, les sujets doivent rester dans une position donnée pendant un certain temps après avoir ingéré le médicament avec ou sans le repas, ceci dans le but de minimiser l'influence sur les flux sanguins provenant d'une éventuelle activité physique. Ils doivent par exemple rester assis pendant 2 heures (102) ou couchés pendant 6 heures ou 1 heure (28, 94) après l'ingestion. On peut reprocher à cette méthode de ne pas refléter les conditions usuelles d'emploi des médicaments dans la mesure où les gens sont généralement relativement actifs dans la journée.

c.2 - Au niveau des repas.

La littérature révèle une grande diversité dans la nature et le nombre des repas. Il s'agit le plus souvent d'un repas unique. Envisageons les cas les plus fréquents :

* *petit déjeuner*.
- *au choix* (98)
- *standard*

exemple (93) :
Le petit déjeuner standard comporte :
150 ml lait pauvre en lipides,
100 ml jus d'orange,
1 oeuf,
2 tranches de pain grillées
5 g margarine,
20 g marmelade d'oranges
20 g fromage
100 ml café noir ou thé non sucré.
soit : 20 g (20 %) protides
17 g (35 %) lipides
50 g (45 %) glucides
1840 kJ = 440 kcal.

* repas.
- *maison* (64)
- *standard.*

exemple (102) :

La composition de ce repas standard n'est précisée qu'en terme de nutriments : 34 g (22 %) protides
42 g (27 %) lipides
75 g (51 %) glucides
3600 kJ = 860 kcal.

- *plusieurs repas de composition différente.*

exemple (76) :

Cette étude comprend deux repas différents :

. un repas pauvre en lipides :
1 oz corn flakes (environ 28 g)
240 ml lait écrémé
180 ml jus d'orange
2 tranches de toast avec de la gelée.
soit : 17 g (15 %) protides
1 g (1 %) lipides
98 g (84 %) glucides
1923 kJ = 460 kcal.

. un repas riche en lipides :
2 tranches de bacon
1 oeuf au plat
2 tranches de toast beurrées
240 ml café décaféiné
240 ml lait entier.
soit : 24 g (15 %) protides
42 g (61 %) lipides
37 g (24 %) glucides
2550 kJ = 610 kcal.

* <u>*aliment particulier.*</u>

Certains auteurs ont étudié l'influence d'un seul aliment vis-à-vis d'une molécule donnée.

COLOMBEL (26) étudie l'influence des yaourts avec Bifidobacterium longum sur les effets gastro-intestinaux dûs à l'érythromycine (26). Cette étude est réalisée en double aveugle contre placebo chez des adultes prenant de l'érythromycine

(1 g 2 fois par jour). Les sujets doivent avaler chaque jour 3 yaourts au Bifidobacterium longum ou 3 yaourts placebo.

LEJONC rapporte deux cas d'hypertension artérielle paroxystique provoquée sous isoniazide par l'ingestion de gruyère (55).

c.3 - Au niveau des boissons.

Il faut déterminer leur composition et leur volume.

Certains articles n'apportent aucune précision à ce niveau. Faut-il en déduire que les sujets ont avalé leur médicament à sec ? Il faut espérer que non.

Dans la plupart des études, il est indiqué la composition et la quantité de boisson utilisée. Il s'agit presque toujours d'eau mais avec des volumes très variables, allant de 20 ml à 250 ml.

Cependant d'autres boissons ont été employées dans le but même d'étudier leur influence sur l'absorption du médicament. Il s'agit du lait et des jus de fruits notamment.
Exemple : (14).

BAILEY relate l'interaction entre la nifédipine et les jus d'agrumes. Les volontaires, à jeun deuis 10 heures, ont ingéré le médicament avec :

. 250 ml d'eau ou

. 250 ml de jus de pamplemousse concentré ou

. 250 ml de jus d'orange concentré.

Ils n'ont pris ni alcool, ni caféine.

BAILEY et ses collaborateurs ont ainsi constaté une augmentation de la biodisponibilité de la nifédipine prise avec du jus de pamplemousse. L'oxydation par les microsomes hépatiques pourrait être inhibée par certains flavonoïdes trouvés dans le jus de pamplemousse et non dans le jus d'orange.

d - Définir les valeurs étudiées comme critères de jugement.

Dans beaucoup d'études, les seules valeurs étudiées sont des paramètres pharmacocinétiques :

- concentration maximale (Cmax)

- temps pour arriver à Cmax (Tmax)
- aire sous la courbe (AUC)
- demi-vie (T1/2)

et éventuellement les variations inter-individuelles existant entre ces valeurs.

On mesure parfois des paramètres relatifs au médicament testé :

- la concentration sanguine de glucose dans l'étude sur le glibenclamide (84),
- la mesure du temps de coagulation dans une étude sur la warfarine (5),
- la prise de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque dans une étude sur le labétalol (28),
- les plaintes de troubles digestifs liés à la prise d'érythromycine (26).

Certains articles relatent des critères directs comme les crises hypertensives décrites chez des gens sous IMAO ayant ingéré du fromage contenant de la tyramine.

On constate donc que les valeurs étudiées peuvent être variées et qu'elles sont toujours précisées en début d'article.

e - <u>S'assurer des moyens statistiques d'appréciation de la comparaison</u>.

Le calcul statistique ne répond qu'à une question : Y a-t-il une différence entre les différents groupes étudiés ? On recherche une différence significative.

Deux paramètres sont à prendre en considération :

- la différence à mettre en évidence,
- la dispersion des valeurs sous l'effet de l'alimentation et du traitement.

Plus les valeurs sont dispersées, plus il est difficile de mettre en évidence une différence significative entre les groupes de l'essai.

Le choix du test statistique employé dépend :

- du type de données recueillies,
- du nombre de sujets par groupe,
- de l'indépendance (ou non) des échantillons.

3 - <u>Interactions aliments-médicaments à prendre en compte</u>.

Voici, sous forme de tableaux récapitulatifs, les interactions majeures et/ou ayant une importance clinique significative qu'il est nécessaire de prendre en compte lors de la délivrance d'une ordonnance pour conseiller la prise des médicaments concernés. Pour avoir plus de détails sur ces interactions, il faut se reporter au chapitre résultats.

DCI	Spécialités	Influence du repas	Conseils de prise
Les pénicillines en général		diminution de résorption et amélioration de la tolérance digestive	. avant le repas si possible . pendant le repas en cas de troubles digestifs
Oxacilline Cloxacilline Dicloxacilline	Bristopen® Orbénine® Diclocil®	diminution de biodisponibilité. Altération par les boissons acides	à distance des repas
Pénicilline V	Oracilline®	diminution de biodisponibilité avec les repas, le lait et l'alcool	à distance des repas avec un grand verre d'eau
Les céphalosporines en général		aucune ou diminution de biodisponibilité	à jeun, avant ou à distance des repas
Céfuroxime axétil Céfpodoxime proxétil	Cépazine® Zinnat® Céfodox® Orelox®	augmentation de biodisponibilité	à la fin du repas
Les tétracyclines de 1ère génération		diminution de biodisponibilité avec le lait et les laitages (Ca2+)	intervalle de 3 heures entre la prise médicamenteuse et une alimentation lactée.
Tétracycline	Tétramig®		
Doxycycline Minocycline	Tolexine® Vibramycine® Mestacine® Mynocine®	diminution de biodisponibilité avec le lait et les laitages (Ca2+) mais importance non significative	en cours de repas avec un grand verre d'eau pour améliorer la tolérance digestive.
Lincomycine	Lincocine®	diminution de 50 % de biodisponibilité	intervalle de 2 heures avec l'alimentation
Ethambutol Isoniazide Rifampicine	Dexambutol® Rimifon® Rifadine®	variable	en 1 seule prise à distance des repas dans la matinée
Amphotéricine B	Fungizone®	élimination prématurée ou diminution de concentration du principe actif	à distance des repas
Griséofulvine	Fulcine®	augmentation d'absorption avec les graisses et le lait	en cours de repas

TABLEAU XVI

TABLEAU RECAPITULATIF DES INTERACTIONS MAJEURES CONCERNANT LES ANTI-INFECTIEUX

DCI	Spécialités	Influence du repas	Conseils de prise
Acénocoumarol Biscoumacétate d'éthyle Fluindione Phénindione Warfarine	Sintrom® Tromexane® Préviscan® Pindione® Coumadine®	Pour maintenir un effet constant, prise régulière pendant ou en dehors des repas mais toujours au même moment dans la journée. Si observance du malade pas certaine, préférer l'utilisation de la warfarine, seul AVK pour lequel le repas n'entraine pas de modification.	
Hydralazine	Népressol®	augmentation de biodisponibilité	prise régulière, pendant ou en dehors des repas, mais toujours au même moment dans la journée.
Bêta-bloquants à effet de 1er passage hépatique important			
Propranolol Labétalol Métoprolol Oxprénolol	Avlocardyl® Trandate® Lopressor® Trasicor®	augmentation de biodisponibilité avec les repas et les protéines	en cours de repas
Amiloride Amiloride + hydrochloro-thiazide	Modamide® Modurectic®	diminution de résorption	activité optimale obtenue par une prise à distance des repas.

TABLEAU XVII

TABLEAU RECAPITULATIF DES INTERACTIONS MAJEURES CONCERNANT LES MEDICAMENTS DU SYSTEME CARDIOVASCULAIRE

DCI	Spécialités	Influence du repas	Conseils de prise
Carbamazépine	Tégrétol®	prise en cours de repas = efficacité optimale.	prendre régulièrement ces médicaments au même moment dans la journée.
Phénytoïne	Dihydan®	prise en cours de repas = efficacité optimale et amélioration de la tolérance digestive.	
Valproate de sodium	Dépakine®	diminution de la biodisponibilité et amélioration de la tolérance digestive.	
Lévodopa	Larodopa®	compétition avec les acides aminés alimentaires au niveau des sites de résorption.	. prise à distance des repas sauf si troubles digestifs importants. . apport protéique réparti dans la journée.
Lithium	Téralithe®	respecter un régime normosodé.	prise régulière, de préférence au cours des repas.

TABLEAU XVIII

TABLEAU RECAPITULATIF DES INTERACTIONS MAJEURES CONCERNANT LES MEDICAMENTS DE LA NEUROLOGIE ET DE LA PSYCHIATRIE

DCI	Spécialités	Influence du repas	Conseils de prise
Hydroxyde d'aluminium Hydroxyde de magnésium Phosphate d'aluminium		effet neutralisant et tampon suffisant du fait du repas	A prendre 1 h à 1 h 30 après la fin des repas et immédiatement en cas de douleur.
Pirenzépine	Gastrozépine®	diminution de bio-disponibilité	A prendre 30 à 45 minutes avant les repas pour limiter la sécrétion acide et pepsique induite par les aliments.
Acide alginique	Gaviscon®		prise juste après la fin des repas.
Sucralfate	Ulcar®		prise 1 h avant ou 2-3 h après les repas et au coucher.
Pinavérium bromure	Dicetel®		prise en cours de repas avec une quantité d'eau suffisante. pas en position couchée. ni croquer, ni sucer.

TABLEAU XIX

TABLEAU RECAPITULATIF DES INTERACTIONS MAJEURES CONCERNANT LES MEDICAMENTS DE L'HEPATO-GASTRO-ENTEROLOGIE

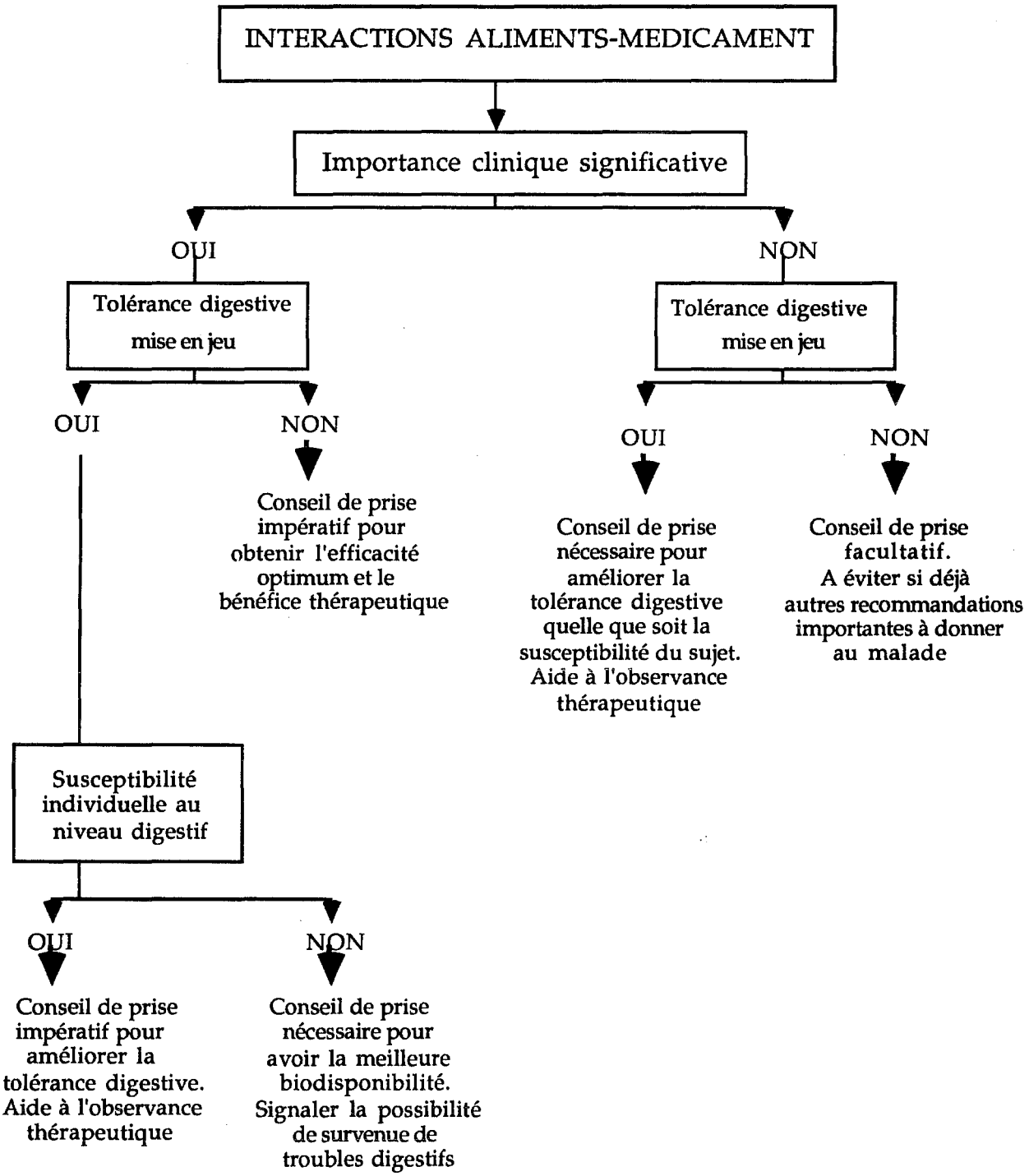
DCI	Spécialités	Influence du repas	Conseils de prise
Anticancéreux			
Cyclophosphamide Fostestrol	Endoxan® S.T. 52®	le repas entraine l'activation trop précoce in situ des principes actifs	prise loin des repas
Antihistaminiques H_1			
Astémizole	Hismanal®	diminution de biodisponibilité d'environ 60 %	prise 1 heure avant le repas
Diphosphonates			
Etidronate disodique	Didronel®	diminution importante de résorption avec les aliments et les boissons contenant du calcium	prise au milieu de la matinée et séparée des repas d'au moins 2 heures

TABLEAU XX

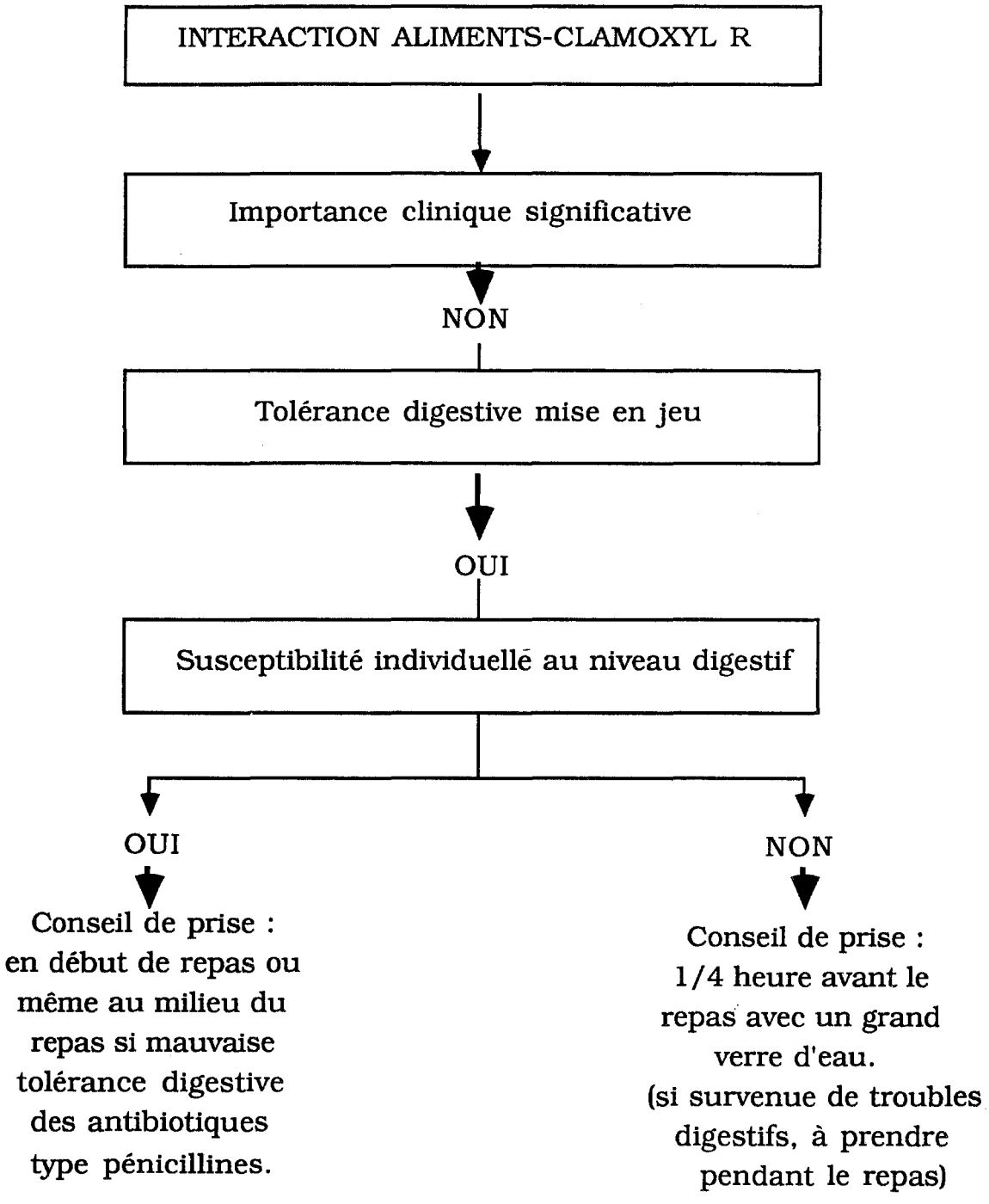
TABLEAU RECAPITULATIF DES INTERACTIONS MAJEURES CONCERNANT LES ANTICANCEREUX, LES ANTIHISTAMINIQUES H1 ET LES DIPHOSPHONATES

4 - <u>Attitude à avoir devant une interaction aliment-médicament</u>.

Bien souvent, de nombreux facteurs entrent en jeu dans les traitements médicamenteux : nombre de médicaments prescrits, contexte pathologique du malade, volonté de bien se soigner ou indifférence, confiance dans les professionnels de la santé... Ces facteurs ont tous une importance relative mais ils jouent un rôle au niveau de l'observance thérapeutique. Il ne faut pas oublier que le bénéfice thérapeutique peut être atteint en obtenant une biodisponibilité optimum, mais aussi en diminuant les effets indésirables (en fonction des susceptibilités individuelles) car souvent les effets indésirables sont la cause de la mauvaise observance des malades. Voici un arbre de décision qui présente les attitudes à avoir de préférence, en fonction de la situation engendrée par l'interaction aliment-médicament prise en compte.


INTERACTIONS ALIMENTS-MEDICAMENT
Importance clinique significative
OUI
NON
Tolérance digestive mise en jeu
Tolérance digestive mise en jeu
OUI
NON
OUI
NON
Conseil de prise impératif pour obtenir l'efficacité optimum et le bénéfice thérapeutique
Conseil de prise nécessaire pour améliorer la tolérance digestive quelle que soit la susceptibilité du sujet. Aide à l'observance thérapeutique
Conseil de prise facultatif. A éviter si déjà autres recommandations importantes à donner au malade
Susceptibilité individuelle au niveau digestif
OUI
NON
Conseil de prise impératif pour améliorer la tolérance digestive. Aide à l'observance thérapeutique
Conseil de prise nécessaire pour avoir la meilleure biodisponibilité. Signaler la possibilité de survenue de troubles digestifs

Exemple :


INTERACTION ALIMENTS-CLAMOXYL R
Importance clinique significative
NON
Tolérance digestive mise en jeu
OUI
Susceptibilité individuelle au niveau digestif
OUI
NON
Conseil de prise : en début de repas ou même au milieu du repas si mauvaise tolérance digestive des antibiotiques type pénicillines.
Conseil de prise : 1/4 heure avant le repas avec un grand verre d'eau. (si survenue de troubles digestifs, à prendre pendant le repas)

5 - Perspectives.

S'il est relativement aisé d'étudier les paramètres pharmacocinétiques des principes actifs, il est nettement plus difficile d'évaluer la signification clinique d'une interaction aliments-médicament. De plus, il existe parfois des métabolites actifs de médicaments, ce qui rend encore plus complexe l'interprétation des données. De nombreuses études ont déjà été réalisées pour tenter de trouver et/ou de démontrer l'influence d'un repas sur la biodisponibilité d'un médicament. Quelques interactions aliments-médicaments sont désormais connues avec précision. C'est le cas notamment des interactions tétracyclines-calcium et I.M.A.O.-tyramine.

Il est néanmoins regrettable que ces études soient réalisées isolément et chacune avec ses caractéristiques propres. Il est donc difficile de les comparer entre elles. Il serait souhaitable de pouvoir envisager une méthode d'étude générale des interactions aliments-médicaments avec des modalités type. On pourrait alors étudier les paramètres pharmacocinétiques et pharmacologiques des médicaments avec des modalités reproductibles dans la plupart des cas.

Il serait également intéressant de pouvoir organiser un enseignement sur ce sujet car les interactions aliments-médicaments sont assez peu connues des pharmaciens. Cet enseignement pourrait être fort apprécié par les pharmaciens qui sont désireux d'améliorer leur conseil à l'officine.

- A N N E X E S -

V - ANNEXES

A - INDEX DES TABLEAUX

Tableaux		Pages
I	Rapport entre liposolubilité et résorption des barbituriques.....	13
II	pKa des médicaments. Influence du pH sur leur résorption.....	15
III	Facteurs pouvant influencer la vidange gastrique.....	27
IV	Médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique.....	33
V	Aliments acidifiants urinaires et alcalinisants urinaires.....	39
VI	Aliments riches en histamine.....	43
VII	Médicaments devant contre-indiquer une alimentation riche en tyramine et/ou en histamine.....	43
VIII	Aliments riches en tyramine.....	44
IX	Aliments riches en vitamine B6.....	46
X	Médicaments ne devant pas être administrés dans les 3 heures précédant ou suivant l'ingestion d'une boisson lactée.....	52

XI	Intervalle de pH de quelques jus de fruits.....	**55**
XII	pH de quelques boissons gazeuses.....	**57**
XIII	Paramètres pharmacocinétiques moyens chez 15 sujets prenant 10 mg de nifédipine par voie orale, sous 3 conditions diététiques..	**105**
XIV	Paramètres pharmacocinétiques moyens d'une préparation de théophylline à libération prolongée.....	**182**
XV	Critères d'éligibilité des sujets d'un essai clinique.....	**203**
XVI	Tableau récapitulatif des interactions majeures concernant les anti-infectieux.....	**210**
XVII	Tableau récapitulatif des interactions majeures concernant les médicaments du système cardiovasculaire.....	**211**
XVIII	Tableau récapitulatif des interactions majeures concernant les médicaments de la neurologie et de la psychiatrie.....	**212**
XIX	Tableau récapitulatif des interactions majeures concernant les médicaments de l'hépato-gastro-entérologie.....	**213**
XX	Tableau récapitulatif des interactions majeures concernant les anticancéreux, les antihistaminiques H1 et les diphosphonates.	**214**

B - INDEX DES FIGURES

Figures		Pages
1	Concentration plasmatique d'un principe actif évoluant en fonction temps et de l'état de réplétion gastrique.....	29
2	Teneur en amoxicilline chez 6 sujets recevant 500 mg d'amoxicilline.....	48
3	Structure de la tétracycline et formation d'un complexe métal-tétracycline.....	53
4	Schéma de la destruction par hydrolyse des pénicillines en milieu gastrique.....	64
5	Concentrations plasmatiques moyennes d'ampicilline chez 6 sujets recevant une dose unique de 500 mg d'ampicilline trihydrate en capsules après un repas riche en glucides, riche en graisses ou riche en protéines, et à jeun.....	66
6	Concentrations plasmatiques moyennes après administration de bacampicilline (1,6 g).....	68
7	Effet de l'alimentation sur l'absorption de la phénéticilline et de la pénicilline V.....	71

8	Taux sériques moyens de céfradine après une prise orale unique de 500 mg de céfradine en capsules chez des sujets à jeun et non à jeun.....	**75**
9	Concentrations sériques moyennes après administration de céfuroxime axétil (1,0 g)....	**76**
10	Concentrations sériques moyennes de doxycycline et tétracycline chez 6 sujets recevant une dose orale unique de 200 mg de doxycycline hyclate ou de 500 mg de tétracycline chlorhydrate en capsules après un repas riche en glucides, riche en graisses, ou riche en protéines, et à jeun.....	**80**
11	Tétracycline excrétée dans l'urine d'un individu ayant reçu une capsule de 500 mg de tétracycline seule, avec 500 mg d'EDTA, avec 200 ml de lait, avec 200 ml de lait et 2,3g d'EDTA.....	**81**
12	Cinétique de la fosfomycine dans le sérum et les urines après administration orale d'une seule dose à 10 volontaires sains.....	**88**
13	Effet de l'ingestion de divers types d'aliments sur les taux sériques de griséofulvine après administration orale de 1 g de griséofulvine.....	**95**
14	Concentrations plasmatiques de chloroquine chez 7 adultes masculins en bonne santé après une dose orale à jeun et avec de la nourriture.....	**99**
15	Concentration plasmatique moyenne de nifédipine en fonction du temps après administration orale de nifédipine, 10 mg en capsules, à 15 volontaires normaux, à jeun, après un repas riche en graisses, et après un repas pauvre en graisses.....	**105**

16 Concentration plasmatique moyenne de flécaïnide chez des volontaires en bonne santé ayant pris une dose de 200 mg par voie orale, à jeun, avec des aliments, et 1 heure après avoir mangé..... 108

17 Structures chimiques du propranolol et de la propafénone..... 109

18 Concentration plasmatique de propafénone en fonction du temps chez un sujet métaboliseur rapide et chez un sujet métaboliseur lent, à jeun et après un petit déjeuner standard..... 110

19 Concentrations moyennes de captopril inchangé dans le sang de sujets sains après administration d'un seul comprimé de 100 mg de ^{14}C-captopril chez 12 sujets à jeun ou nourris..... 116

20 Concentrations moyennes de radioactivité totale (en équivalents de captopril) dans le sang de sujets sains après admnistration d'un seul comprimé de 100 mg de ^{14}C-captopril chez 12 sujets à jeun ou nourris..... 117

21 Concentrations plasmatiques moyennes de propranolol et de 4-hydroxypropranolol chez 6 sujets normaux ayant pris 80 mg de médicament per os, à jeun et après un repas. 119

22 Relation entre la quantité de protéines ingérées lors du repas et l'augmentation dans l'aire sous la courbe du propranolol chez 6 sujets normaux..... 119

23 Influence de l'alimentation ingérée sur les concentrations plasmatiques de propranolol chez le sujet 4 ayant pris 1 mg/kg de propranolol, à jeun, avec un repas protidique-lipidique, et avec un repas riche en glucides..... 121

24 Concentration plasmatique moyenne de labétalol chez 8 volontaires sains, à jeun et après une prise alimentaire..... **121**

25 Diminution moyenne de la tension artérielle systolique et diastolique en position couchée et de la fréquence cardiaque chez 6 sujets sains après une prise de 200 mg de labétalol per os, à jeun et après un repas standard..... **123**

26 Concentrations sériques moyennes de timolol après une dose unique à jeun et non à jeun..... **126**

27 Concentrations sériques moyennes de spironolactone chez 9 volontaires ayant pris 200 mg de spironolactone per os, à jeun et non à jeun..... **130**

28 Influence du contenu en protéines des repas sur la courbe de concentration plasmatique de la lévodopa en fonction du temps..... **138**

29 Concentrations sériques de glibenclamide chez 6 diabétiques de type II après une prise de 2,5 mg, 30 minutes avant des repas standard, de 2,5 mg avec ces repas, et de 7,5 mg avec le petit déjeuner..... **150**

30 Profils plasmatiques d'insuline immunoréactive suivant des repas standards chez 6 diabétiques de type II pendant 4 tests comprenant :
a - pas de glibenclamide.
b - 2,5 mg de glibenclamide pris avec chaque repas.
c - 2,5 mg de glibenclamide pris 30 mn avant chaque repas.
d - 7,5 mg de glibenclamide pris avec le petit déjeuner..... **151**

31 Profils de glucose sanguin suivant des repas standards chez 6 diabétiques de type II pendant 4 tests comprenant :
a - pas de glibenclamide.
b - 2,5 mg de glibenclamide pris avec chaque repas.
c - 2,5 mg de glibenclamide pris 30 mn avant chaque repas.
d - 7,5 mg de glibenclamide pris avec le petit déjeuner..... **152**

32 Concentration sérique de glipizide chez 9 volontaires sains après ingestion de 5 mg à jeun et non à jeun..... **154**

33 Concentration sérique de glipizide chez 14 diabétiques, non exposés précédemment à une sulfonylurée. 5 mg de glipizide furent ingérés 1/2 heure avant et avec un petit déjeuner standard..... **154**

34 Concentration d'insuline plasmatique et de glucose sanguin chez 9 volontaires sains après administration d'un petit déjeuner standard, de 5 mg de glipizide à jeun et de 5 mg de glipizide pris avec le petit déjeuner..... **155**

35 Concentrations d'insuline plasmatique et de glucose sanguin chez 14 diabétiques prenant un petit déjeuner standard, 5 mg de glipizide avec le petit déjeuner et 5 mg de glipizide 1/2 heure avant le petit déjeuner..... **156**

36 Concentrations sériques de métopimazine chez 6 volontaires sains prenant oralement :
- 20 mg en pré-prandial.
- 50 mg en pré-prandial.
- 20 mg en post-prandial.
- 50 mg en post-prandial..... **169**

37 Concentrations sériques du métabolite acide du métopimazine chez 6 volontaires prenant oralement :
- 20 mg en pré-prandial.
- 50 mg en pré-prandial.
- 20 mg en post-prandial.
- 50 mg en post-prandial..... **170**

38 Concentrations sériques de métopimazine chez 4 volontaires prenant oralement 20 mg en pré-prandial. L'essai a été répété trois fois chez chaque volontaire pour rechercher les variations intra-individuelles..... **171**

39 Taux plasmatiques moyens d'aspirine suivant l'administration orale d'une dose unique de 650 mg en comprimés à des individus à jeun avec 250 ml d'eau, à jeun avec 25 ml d'eau, ayant reçu un repas riche en glucides, lipides ou protides..... **173**

40 Concentrations plasmatiques moyennes de salicylate chez 8 sujets ayant reçu 1 g d'acide acétyl-salicylique :
a - en comprimés classiques.
b - en granules gastro-résistants.
c - en comprimés gastro-résistants, à jeun ou après un petit déjeuner..... **176**

41 Concentration sérique moyenne de théophylline chez 10 enfants ayant pris une spécialité danoise de théophylline à libération prolongée, à jeun et après un petit déjeuner..... **182**

42 Courbes de concentration sérique moyenne de théophylline en fonction du temps chez 12 hommes sains non fumeurs qui ont pris 800 mg de théophylline à libération prolongée (Uniphyl^{R}) à jeun et immédiatement après un petit déjeuner riche en graisses..... **184**

43 Courbes de concentration sérique moyenne de théophylline en fonction du temps chez 6 hommes sains non fumeurs qui ont pris 900 mg de théophylline en comprimés à multiples couches (Theodur sprinckle^{R}), à jeun et immédiatement après un petit déjeuner riche en graisses..... **184**

44 Concentrations sériques moyennes de méthotrexate pris à jeun, avec un repas à base de lait et avec un repas à base d'agrumes..... **187**

- C O N C L U S I O N -

VI - CONCLUSION

Il est raisonnable de prendre régulièrement son médicament au même moment par rapport au repas pour avoir toujours la même action. Lorsque le médicament est pris à jeun, il n'y a pas d'interaction avec les aliments. Par contre, la composition du repas et la quantité de liquides ingérés sont des facteurs décisifs dans les interactions aliments-médicaments. Il faut conseiller de limiter au maximum l'alcool et de boire de l'eau lors de la prise d'un médicament. Les solutions et les suspensions sont moins susceptibles que les autres formes galéniques, alors que les préparations à enrobage gastro-résistant le sont plus.

Si il existe une interaction aliment-médicament, alors la prise médicamenteuse doit être réglée par rapport au repas et être toujours la même pour minimiser l'importance clinique de cette interaction. L'influence de l'alimentation sur la biodisponibilité des médicaments est cliniquement plus importante avec les médicaments à marge thérapeutique étroite.

En général, les médicaments devraient être pris avec le repas qui est une aide à l'observance thérapeutique et qui, bien souvent, réduit les effets néfastes gastro-intestinaux et donc améliore la tolérance gastrique.

- B I B L I O G R A P H I E -

VII - BIBLIOGRAPHIE

1 - AIACHE J.M.
Médicaments administrés par voie orale : interactions avec les aliments et l'alcool.
Les actualités pharmaceutiques, 1982, n° 194, 105.

2 - AIACHE J.M.,BESNER, BURI, LEBLANC, LESNE et Coll.
Traité de biopharmacie et pharmacocinétique. 1985, Editions Vigot. Martréal, p. 79-80.

3 - ANDERSON K., PANTUCK E., CONNEY A., KAPPAS A.
Nutrient regulation of chemical metabolism in humans.
Federation proceedings. Vol. 44, n° 1, PT.1, 1985, 130-133.

4 - Anonyme.
Aliments interférant avec les inhibiteurs de la monoamine oxydase.
Med. Lett. Drugs Ther. 1989 (31) n° 785, p. 24-26.

5 - Anonyme.
Antagonisme de la warfarine par l'avocat.
Praxipharm 1991, n° 1282, p. 4.

6 - Anonyme.
Antibiotiques et repas.
Cas de comptoir n° 6.
Le moniteur des pharmacies et des laboratoires.
n° 1950 du 14.09.1991.

7 - Anonyme.
Antibiotiques et repas.
Cas de comptoir n° 11.
Le moniteur des pharmacies et des laboratoires,
n° 1951 du 21.09.1991.

8 - Anonyme.
Avant, pendant ou après les repas ?
Pharmacie mondiale, 1981, 135, 16-17.

9 - Anonyme.
Influence de la nourriture. Nidrel 20 mg.
Dossier scientifique et technique.
Specia groupe Rhône-Poulenc 1991, p. 91.

10 - Anonyme.
Les interactions médicaments-nutriments.
Nursing Quebec, Vol. 10, n° 6, 1990, p. 54.

11 - Anonyme.
Monuril-Uridoz.
La revue Prescrire, 1991, tome 11, n° 105, 114-116.

12 - ARNAUD P.
Le rôle du pharmacien : répondre aux attentes du patient.
Le quotidien du pharmacien n° 1086, 24.01.1991, 5-6.

13 - AXELSON J., CHAN G., KRISTEN E., MASON W., LANNAN R., KERR C.
Food increases the bioavailability of propafenone.
Br. J. Clin. Pharmac., 1987, 23, 735-741.

14 - BAILEY D., SPENCE J., MUNOZ C., ARNOLD O., MALCOM J.
Interaction of citrus juices with felodipine and nifedipine.
The Lancet, 1991, vol. 337, 268-269.

15 - BELLOEIL H.
Médicaments et pH urinaire.
Mémoire 1989, p. 44-48 et 114-118.

16 - BERGOGNE-BEREZIN E., MULLER-SERIEYS C., JOLY-GUILLOU M.L., DRONNE N.
Trometamol-fosfomycine (Monuril^{R}) bio-availability and food-drug interaction.
Eur. Urol. 13, suppl. 1, p. 64-68 (1987).

17 - BETTS A., HAWKSWORTH G., BARBER H., BENNETT N., DAWSON A., HUTCHEON A., ROBBO., PETRIE J.
Variation in melphalan bioavailability : effets of food and renal impairement.
Proceedings of the BPS, 8-10 april 1987, 271-272.

18 - BLUMBERG J.
Clinical significance of drug-nutrient interactions.
TIPS. Jan. 1986, 33-35.

19 - BRUGUEROLLE B.
Données récentes en chronopharmacocinétique.
Sem. Hop. Paris, 8.10.1987, n° 34, 2793-2802.

20 - BRUGUEROLLE B., VALLI M., JADOT G., BOUYARD L., BOUYARD P.
La biodisponibilité du valproate de sodium n'est-elle modifiée que par la prise alimentaire ?
La nouvelle presse médicale, 5.01.1980, 9, n° 1, p. 44.

21 - BYRNE A., Mc NEIL J., HARRISON P., LOUIS W., TONKIN A., Mc LEAN A.
Stable oral bioavailability of sustained release propranolol when co-administred with hydralazine or food : evidence implicating substrate delivery rate as determinant of presystemic drug interactions.
Br. J. Clin. Pharmac., 1984, 17, 45-50.

22 - CATAU G.
La fixaton protéique des médicaments.
Actualité pharmaceutiques. Le mensuel du pharmacien. Oct. 91, n° 291, p. 32-38.

23 - CHALLENOR V., WALLER D., GRUCHY B., RENWICK A., GEORGE C.
Food and nifedipine pharmacocinetics.
Br. J. Clin. Pharmac., 1987, 23, 248-249.

24 - CHANNER K., VIRJEE J.
Effect of posture and drink volume on the swallowing of capsules.
British Medical Journal, 1982, vol. 285, p. 1702.

25 - CHRISTAKIS G., CHRISTAKIS P.
Drug interactions. Nutrients, vitamins, foods.
The Journal of practical nursing, 1986, March, 51-57.

26 - COLOMBEL J., CORTOT A., NEUT C., ROMOND C.
Yoghurt with bifidobacterium longum reduces erythromycine-induced gastrointestinal effects.
The Lancet, 1987, July, 43.

27 - COLOMES M., MONTASTRUC J.L.
Lésions aiguës de l'oesophage d'origine médicamenteuse.
La lettre du pharmacologue, 1989, vol. 3, n° 8, 221.

28 - DANESHMEND T., ROBERTS J.
The influence of food on the oral and intravenous pharmacokinetics of a high clearance drug : a study with labetalol.
Br. J. Clin. Pharmac., 1982, 14, 73-78.

29 - DESBORDES J.
Interférence entre aliments et médicaments.
Le moniteur des pharmacies et des laboratoires, 1982, 1530, 3249-3254.

30 - DESBORDES J.
Interférences entre aliments et médicaments -1.
MPL, 1982, 1537, 4065-4070.

31 - DESBORDES J.
Interférences entre aliments et médicaments - 2.
MPL, 1982, 1542, 4651-4655.

32 - DESBORDES J.
Interférences entre aliments et médicaments - 3.
MPL, 1983, 1555, 1017-1025.

33 - DESBORDES J.
Interférences entre aliments et médicaments - 4.
MPL, 1983, 1557, 1235-1238.

34 - DESBORDES J.
Interférences entre aliments et médicaments - 5.
MPL, 1983, 1561, 1681-1686.

35 - DESBORDES J.
Interférences entre aliments et médicaments - 6.
MPL, 1983, 1564, 2073-2078.

36 - DESBORDES J.
Interférences entre aliments et médicaments -7.
MPL, 1983, 1567, 2449-2450.

37 - DESCOTES J., ROTIVEL Y., LOUPI E.
Médicaments et alimentation.
Lyon pharmaceutique, 1980, 31, 4, 239-240.

38 - DOROSZ Ph.
Guide pratique des médicaments - 10e édition, 1990, Maloine.

39 - F.C. (GAYTE-SORBIER).
Interactions aliments-médicaments.
MPL, 1983, 1546, 73-76.

40 - FAVIER A.
Métabolisme du zinc.
Editions techniques - Encycl. Méd. Chir. (Paris-France)
Glandes-Nutrition, 10359 D^{10}, 4-1990, 10 p.

41 - FRANSE V., STARK N., POWERS T.
Drug-nutrient interactions in a veterans administration medical center teaching hospital.
Nutr. Clin. Pract., 1988, Aug, vol. 3, 145-147.

42 - GARABEDIAN-RUFFALO S., RUFFALO R.
Drug and nutrient interactions.
AFP., 1986, vol. 33, n° 2, 165-174.

43 - GARG S., DHAND R., MALIK S., KALRA S., GUPTA P., JHA V., SHUKLA V., LAL R.
Single dose kinetics of rifampicine and isoniazid in well-nourished and mal-nourished patients of tuberculosis.
Int. J. Clin. Pharmacol. Ther. Toxicol., 1988, Aug., 26 (8) : 417-420.

44 - GIROUD J.P., MATHE G., MEYNIEL G.
Biotransformation des médicaments.
In Pharmacologie Clinique - bases de la thérapeutique, 1978, 140-150.

45 - H.C. (GAYTE-SORBIER).
Médicaments et alimentation.
MPL, 1981, 1469, 2195-2197.

46 - HANSTEN P.
Drug interactions, 1985, 5th edition, Philadelphia.

47 - HATHCOCK J.
Metabolic interactions of nutrition and drugs.
Symposium 1983, p. 123 introduction.

48 - HATHCOCK J.
Metabolic mechanisms of drug-nutrient interactions.
Federation proceedings. vol. 44, n° 1, PT 1, 1985, 124-129.

49 - HERRSTEDT J., JORGENSEN M., ANGELO H.
The effect of food on serum concentrations of metopimazine.
Br. J. Clin. Pharmac., 1990, 30, 237-243.

50 - KARIM A., BURNS T., WEARLEY L., STREICHER J., PALMER M.
Food-induced changes in theophylline absorption from controlled-release formulations.
Clin. Pharmacol. Ther., 1985, vol. 38, n° 1, 77-83.

51 - LABAUNE J.P.
Pharmacocinétique, Abrégé Masson, 1989, p. 18-19, 63, 67-70.

52 - LAMY P.
Effects of diet and nutrition on drug therapy.
J. of the Am. Geriatrics Society, Nov. 1982, supplement to vol. 3, n° 11, 99-111.

53 - LAUFEN H., LEITOLD M.
The effect of food on the oral absorption of isosorbide-5-mono-nitrate.
Br. J. Clin. Pharmac., 1984, 18, 967-968.

54 - LAVILLE B.
Thèse : "Interactions aliments-médicaments".
1984, Amiens, n° 30.

55 - LEJONC J., SCHAEFFER A., BROCHARD P., PORTOS J.
Hypertension artérielle paroxystique provoquée sous isoniazide par l'ingestion de gruyère : deux cas.
Ann. Méd. Interne, 1980, 131, n° 6, 346-348.

56 - LIPPMAN S., NASH K.
Monoamine oxidase inhibitor update.
Drug safety 5 (3), 1990, 195-204.

57 - Mc LEAN A., ISBISTER C., BOBIK A., DUDLEY F.
Reduction of first-pass hepatic clearance of propranolol by food.
Clin. Pharmacol. Ther., 1981, July, vol. 30, n° 1, 31-34.

58 - MALCOLM, ROWLAND, TOZER.
Clinical pharmacokinetics.
Concepts and applications.
1980, p. 22-23, 30, 115, 213-214.

59 - MANTYLA R., ALLONEN H., KANTO J., KLEIMOLA T., SELLMAN R.
Effect of food on the bioavailability of labetalol.
Br. J. Clin. Pharmac., 1980, 9, 435-437.

60 - MANTYLA R., MANNISTO P., NYKANEN S., KOPONEN A., LAMMINSIVU U.
Pharmacokinetic interactions of timolol with vasodilating drugs, food and phenobarbitone in healthy human volunteers.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1983, 24 : 227-230.

61 - MELANDER A., Mc LEAN A.
Influence of food intake on presystemic clearance of drugs.
Clinical pharmacokinetics, 1983, 8 : 286-296.

62 - MIQUEL F.
Thèse "Influence de l'alimentation sur la biotransformation des médicaments", 1986, Grenoble, n° 7019.

63 - MORELAND T., Mc MURDO M., Mc EWEN J.
The effect of food and antacid on the pharmacokinetics of a sustained release theophylline preparation.
Proceedings of the BPS, 8-10 april 1987, 275-276.

64 - MUCKLOW J., RAWLINS M., BRODIE M., BOOBIS A., DOLLERY C
Drug oxidation in asian vegetarians.
The Lancet, July 19, 1980, 151.

65 - MULLER-SERIEYS C., BERGOGNE-BEREZIN E., JOLY-GUILLOU M.L.
La fosfomycine-trométamol (Monuril[R]) : pharmacocinétique et interaction aliment-médicament.
Pathologie biologie, 1987, vol. 35, n° 5 bis, 753-756.

66 - NEUVONEN P., KIVISTO K.
The clinical significance of food-drug interactons : a review.
The medical journal of austrilia, 1989, vo. 150, 36-40.

67 - OVERDIEK H., MERKUS F.
Influence of food on the bioavailability of spironolactone.
Clin. Pharmacol. Ther., 1986, vol. 40, n° 5, 531-536.

68 - PANTUCK E., PANTUCK C., ANDERSON K., WATTENBERG L., CONNEY A., KAPPAS A.
Effect of brussel sprouts and cabbage on drug conjugation.
Clin. Pharmacol. Ther., 1984, Feb, vol. 35, n° 2, 161-169.

69 - PEDERSON S.
Delay in the absorption rate of theophylline from a sustained release theophylline preparation caused by food.
Br. J. Clin. Pharmac., 1981, 12, 904-905.

70 - PINKERTON C., GLASGOW J., WELSHMANN S., BRIDGES J.
Can food influence the absorption of methotrexate in children with acute lymphoblastic leukaemia ?
The Lancet, 1980, Nov., 944-945.

71 - POUZAUD F.
Attention aux formes gastro-résistantes.
Praxipharm, 1991, n° 1247, p. 4.

72 - POUZAUD F.
Du bon usage des antibiotiques chez l'enfant.
Praxipharm, n° 1295, 31.05.1991, p. 4.

73 - POUZAUD F.
La question du jour (Aténolol).
Praxipharm, 1990,n° 1214, p. 4.

74 - POUZAUD F.
La question du jour (Didronel 400).
Praxipharm,1991, n° 1283, p. 4.

75 - POUZAUD F.
La question du jour (Monuril).
Praxipharm, 1991, n° 1251, p. 4.

76 - POUZAUD F.
Posologie, formes galéniques, à votre conseil !
MPL, 1991, 1929, 33-35.

77 - REITBERG D., LOVE S., QUERCIA G., ZINNY M.
Effect of food on nifedipine pharmacokinetics.
Clin. Pharmacol. Ther., 1987, vol. 42, n° 1, 72-75.

78 - ROBERTSON D.,HIGGINSON I.,MACKLIN B., RENWICK A., WALLER D., GEORGE C.
The influence of protein containing meals on the pharmacokinetics of levodopa in healthy volunteers.
Br. J. Clin. Pharmac., 1991, 31, 413-417.

79 - RODDE D.
L'hygiène de vie influence-t-elle l'effet des médicaments ?
MPL, 1991, n° 1934, 35-36.

80 - ROE D.
Drug-food and drug-nutrient interactions.
J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol., 1985, Jul., vol. 5 (6), 115-135.

81 - ROE D.
Nutrient and drug interactions.
Nutrition Reviews, 1984, vol. 42, n° 4, 141-154.

82 - ROE D.
Therapeutic effects of drug-nutrient interactions in the elderly.
J. of the Am. Diet. Association, Feb. 1985, vol. 85, n° 2, 174-181.

83 - RONCUCCI R., VERRY M., JEANNIOT J.
Interactions between nutrition, food and drugs in man.
Wld. Rev. Nutr. Diet., 1984, vol. 43, 140-152.

84 - ROYER R.,DEBRY G., ULMER M., BANNWARTH B.
Food and drug interactions.
Wld. Rev. Nutr. Diet., 1984, vol. 43, 117-128.

85 - SARTOR G., LUNDQUIST I., MELANDER A., SCHERSTEN B., WAHLIN-BOLL E.
Improved effect of glibenclamide on administration before breakfast.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1982, 21, 403-408.

86 - SAULNIER J.L., TALBERT M.
Médicaments et aliments.
In Pharmacologie Clinique, bases de la thérapeutique, 1988, 2e édition, 237-248.

87 - SAULNIER J.L., TALBERT M.
Médicaments, heure, tabac et alimentation.
Edition Frison Roche/Sidem, 1988.

88 - SCHMIDT N.
L'influence des boissons sur la pharmacocinétique des médicaments.
La Vie Médicale 12, 1983, avril/3, 533-535.

89 - SEKIKAWA H., NAKANO M., TAKADA M., ARITA T.
Influence of dietary components on the bioavailability of phenytoïn.
Chem. Pharm. Bull., 1980, vol. 28, n° 8, 2443-2449.

90 - SINGHVI S., Mc KINSTRY D., SHAW J., WILLARD D., MIGDALOF B.
Effect of food on the bioavailability of captopril in healthy subjects.
J. Clin. Pharmacol., 1982, 22 :135-140.

91 - SOMMERS K., VANWYK M., MONCRIEFF J.
Influence of food and reduced gastric acidity on the bioavailability of bacampicillin and cefuroxim axetil.
Br. J. Clin. Pharmac., 1984, 18, 535-539.

92 - SRIWATANAKUL K., WEINTRAUB M.
Understanding food-drug interactions.
Comprehensive therapy, 1983 : 9 (4) : 6-11.

93 - SVENSSON C., EDWARDS D., MAURIELLO P., BARDE S., FOSTER A., LANC R., MIDDLETON E., LALKA D.
Effect of food on hepatic blood flow : implicatons in the "food-effect" phenomenon.
Clin. Pharmacol. Ther., 1983, vol. 34, n° 3, 316-323.

94 - The Extra-Pharmacopoeia Martindale 29th edition.
Interactions with monoamine oxidase inhibitors and food p. 378.

95 - TJANDRA-MAGA T., VERBESSELT R., VANHECKEN A., MULLIE A., DE SCHEPPER P.
Flecaïnide : single and multiple oral dose kinetics, absolute bioavailability and effect of food and antacid in man.
Br. J. Clin. Pharmac., 1986, 22, 309-316.

96 - TOOTHAKER R., WELLING P.
The effect of food on drug bioavailability.
Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol., 1980, 20 : 173-199.

97 - TULPULE A., KRISHNASWAMY K.
Effect of food on bioavailability of chloroquine.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1982, 23 : 271-273.

98 - WAHLIN-BOLL E., MELANDER A., SARTOR G., SCHERSTEN B.
Influence of food intake on the absorption and effect of glipizide in diabetics and in healthy subjects.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1980, 18, 279-283.

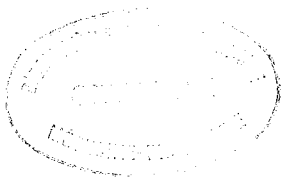
99 - WALLE T., FAGAN T., WALLE K., ŒXAMNN M.J., CONRADI E., GAFFNEY T.
Food induced increase in propanolol bioavailability.
Relationship to protein and effects on metabolites.
Clin. Pharamacol. Ther., Dec. 1981, vol. 30, n° 6, 790-795.

100 - WELLING P.
The influence of food on the absorption of antimicrobial agents.
J. of Antimicrobial chemotherapy, 1982, 9, 7-27.

101 - WILLIS J., JACK D., KENDALL M., JOHN V.
The influence of food on the absorption of diclofenac as determined by the urinary excretion of the unchanged drug and its major metabolites during chronic administration.
Eur. J. Clin. Pharmacol., 1981, 19, 39-44.

102 - WINSTANLEY P., ORME M.
The effects of food on drug bioavailability.
Br. J. Clin. Pharmac., 1989, 28, 621-628.

103 - WOODCOCK B., KRAEMER N., RIETBROCK N.
Effect of a high protein meal on the bioavailability of verapamil.
Br.J. Clin. Pharmac., 1986, 21, 337-338.



AUTORISATION D'IMPRESSION

et DE SOUTENANCE

De la Thèse dont l'intitulé est : les interactions entre les aliments et les médicaments. Influence sur les horaires de prise.

CANDIDAT : Mlle NOREAU Agnès

VU

GRENOBLE, le 24 Sept 1992

Le Président du Jury

VU

GRENOBLE, le 30/09/1992

Le Président de l'Université
Joseph FOURIER GRENOBLE I
Sciences. Technologie. Médecine

Le Président de l'Université
Joseph-Fourier - Grenoble I

A. NEMOZ