Point sur les interactions médicaments-aliments

Update on the drug-food interactions

Hafid Bahri^{1,2}, Abdelkader Douaoui^{1,2}, Moufida Gharbi^{3,4}, Djamil Amroun^{1,2}

1. Département de pharmacie, Faculté de médecine, Université Djilali LIABES, Sidi Bel-Abbès 22000 Algérie.
2. Unité de pharmacologie, Service du Laboratoire Central, CHU Abdelkader Hassani, Sidi Bel-Abbès 22000 Algérie.
3. Département de pharmacie, Faculté de médecine, Université Aboubakr Belkaid, Tlemcen 13000 Algérie.
4. Service de médecine nucléaire, CHU de Tlemcen 13000 Algérie.

Correspondance à :

Hafid BAHRI
bahri_ha@yahoo.fr

DOI: <https://doi.org/10.48087/BJMstf.2014.1211>

Il s'agit d'un article en libre accès distribué selon les termes de la licence Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0), qui autorise une utilisation, une distribution et une reproduction sans restriction sur tout support ou format, à condition que l'auteur original et la revue soient dûment crédités.

RÉSUMÉ

Les interactions médicamenteuses représentent un problème majeur de santé publique, auquel on attribue en partie quelque 10000 décès/an au Canada. À côté des interactions entre deux médicaments, une interaction médicamenteuse résulte aussi de l'effet d'autres substances telles que les aliments ou nutriments. L'interaction médicament-aliment sera de type pharmacocinétique (touchant l'absorption, la distribution, le métabolisme ou l'élimination) ou pharmacodynamique. C'est au niveau de l'intestin que les aliments ont peut-être le plus grand impact avec principalement une modification de la quantité de médicament absorbée pouvant être cliniquement significatif pour certains médicaments à marge thérapeutique étroite (cyclosporine, phénytoïne, théophylline). L'absorption du médicament en présence de l'alimentation sera déterminée par les propriétés physicochimiques propres du médicament mais aussi par l'impact de l'alimentation sur l'un des paramètres déterminant l'absorption tel que l'acidité et vidange gastrique modifiées, le contenu en graisse de la nourriture, l'utilisation de transporteurs en commun entre médicament et éléments nutritifs, des réactions chimiques entre éléments et médicaments. Les situations de jeûne ou de dénutrition peuvent affecter la distribution des médicaments en augmentant la fraction médicamenteuse libre exposant parfois au risque de surdosage. L'alimentation affecte le métabolisme des médicaments en modifiant l'activité des cytochromes P450. Le plus souvent, est décrite l'augmentation par le jus de pamplemousse (inhibiteur enzymatique) des concentrations plasmatiques de cyclosporine, certaines statines et anticalciques. D'autres aliments (ail, viandes et poissons fumés, caféine) pourraient augmenter le métabolisme. L'alimentation peut influencer deux étapes d'élimination rénale (filtration glomérulaire - réabsorption tubulaire) en modifiant le pH urinaire ou la clairance rénale. Les interactions pharmacodynamiques sont aussi à surveiller, notamment des aliments riches en vitamine K ou tyramine avec les antivitamines K ou les IMAO. Enfin, les professionnels de santé doivent se mobiliser contre ces interactions, entre autres par information des patients.

Mots-clés : aliment, nutriment, médicament, interaction, significative

ABSTRACT

Drug interactions are a major public health problem, which partly attributed some 10,000 deaths / year in Canada. Besides the interactions between two drugs, drug interactions are also due to the effect of other substances such as foods or nutrients. The drug-food interaction will be pharmacokinetic (affecting the absorption, distribution, metabolism and elimination) or pharmacodynamic interaction. It is in the intestine that food may have the greatest impact with mainly a change in the amount of drugs absorbed that may be clinically significant for some drugs with narrow therapeutic index (cyclosporine, phenytoin, theophylline etc.). The absorption of the drug in the presence of food will be determined by the particular physicochemical properties of the drug but also by the impact of food on one of the parameters determining the absorption such as: modified gastric acidity and emptying, the fat content of the food, the use of common transport between the drug and nutrients, chemical reactions between elements and drugs. Fasting situations or malnutrition can affect the distribution of drugs by increasing the free drug fraction, involving sometimes the risk of overdose. Diet affects drug metabolism by changing the activity of cytochrome P450. Most often is described the increase by grapefruit juice (enzyme inhibitor) of plasma concentrations of some drugs (cyclosporine, some statins and calcium antagonists). Other foods (garlic, smoked meats and fish, caffeine) may increase metabolism. Diet can influence two stages of renal clearance (glomerular filtration - tubular reabsorption) by modifying urine pH or renal clearance. Pharmacodynamic interactions are also monitored, especially foods rich in vitamin K or tyramine with antivitamins K or MAOIs. Finally, health professionals must mobilize against these interactions, including through patient information.

Keywords: food, nutrient, drug, interaction, significant.

الجديد حول التفاعلات بين الغذاء والدواء

المخلص

تشكل التفاعلات الدوائية مشكلة صحية رئيسية، وتسبب في وفاة حوالي 10 000 حالة في السنة بكندا. فإلى جانب التفاعلات الموجودة أصلاً بين عقارين، هناك تفاعلات أخرى بين الأدوية وبعض المواد الأخرى مثل الأطعمة أو المواد الغذائية. فالتفاعل بين الغذاء والدواء يؤثر على الامتصاص والتوزيع، والتمثيل الغذائي والاطراح. ففي الأمعاء يكون أكبر التأثير في الامتصاص مع تغيرات أساساً في كمية من الأدوية الممتصة قد يكون لها تأثير كبير في الجانب السريري لبعض الأدوية التي تتميز بهامش ضيق في الفعالية (السيكلوسبورين، الفينيتوين، الثيوفيلين). إن نسبة امتصاص الدواء في وجود الغذاء يتم تحديدها من قبل الخواص الفيزيائية للدواء و هذا بسبب تأثير الطعام على إحدى المعايير التي تحدد الامتصاص مثل: الحموضة المعدية وإفراغ المعدة و نسبة الدهون في المواد الغذائية، واستخدام النواقل بين الدواء والمواد المغذية، وكذا التفاعلات الكيميائية بين العناصر المكونة للأدوية. إن حالات الصوم أو سوء التغذية يمكنها التأثير على توزيع الأدوية عن طريق زيادة نسبة الدواء في الدم مما قد يؤدي في بعض الأحيان لخطر الجرعة الزائدة. تؤثر التغذية على استقلاب الأدوية عن طريق تغيير نشاط السيتوكروم P450 في كثير من الأحيان، مثل تأثير عصير البوسفي (مثبط الإنزيم) في تركيز السيكلوسبورين في البلازما، مضادات الكالسيوم وبعض الأدوية المخففة للكويلسترول. بعض الأطعمة الأخرى مثل الثوم، واللحوم المنخنة والأسماك، والكافيين يمكنها كذلك مضاعفة عملية الاستقلاب. النظام الغذائي يمكن أن يؤثر على مرحلتين من نشاط الكلى (التصفية الكلوية والاستيعاب الأنبوبي) من خلال تغيير درجة حموضة البول أو التخلص الكلوي. يجب مراقبة التفاعلات الدوائية، بما في ذلك الأطعمة الغنية بفيتامين ك الثيرامين مع مضادات فيتامين ك. وأخيراً، يجب على المهنيين الصحيين التوعية ضد التفاعلات الدوائية وكذلك تحذير المرضى.

كلمات البحث: الغذاء، والمواد الغذائية، وتفاعلات العقاقير، كبيرة

Pour citer l'article :

Bahri H, Douaoui A, Gharbi M, et al. Point sur les interactions médicament-aliments. *Batna J Med Sci* 2014;1(2):100-106.
<https://doi.org/10.48087/BJMstf.2014.1211>

INTRODUCTION

L'usage des médicaments motivé par un bénéfice attendu, est aussi associé à une prise de risque et l'on parle d'iatrogénie médicamenteuse lorsque la thérapeutique médicamenteuse induit des effets, réactions, événements ou accidents indésirables, tant en raison des effets propres des médicaments concernés, qu'à cause du contexte et des modalités de leur utilisation. L'iatrogénie médicamenteuse (dont font partie les interactions médicamenteuses) représente un problème majeur de santé publique [1], ainsi l'étude française EMIR a révélé que 3,6% des hospitalisations étaient dues à des effets indésirables des médicaments dont 30% sont la conséquence d'une interaction médicamenteuse [2]. Les répercussions peuvent être particulièrement graves : quelque 10 000 décès chaque année au Canada seraient attribuables à une utilisation inappropriée des médicaments de même qu'à la présence d'interactions médicamenteuses [3].

Les interactions médicamenteuses bien qu'associées dans le langage courant surtout aux interactions entre deux médicaments, peuvent aussi être dues à d'autres substances comme cela est mentionné dans les définitions des interactions médicamenteuses où on précise qu'elles sont le résultat de l'effet de différentes substances dont bien sûr d'autres traitements médicamenteux mais aussi des facteurs alimentaires et des habitudes telles que boire ou fumer [4, 5].

Une interaction médicament-aliment pourra même avoir des répercussions graves comme cela a été décrit pour certains médicaments associés au jus de pamplemousse avec possibilités de : rhabdomyolyse (destruction musculaire), insuffisance rénale aiguë, tremblements invalidants, chocs hémorragiques, avec parfois une évolution mortelle [6].

Certains auteurs préfèrent le terme interactions médicaments-nutriments qui est défini comme une altération de la pharmacocinétique ou de la pharmacodynamie d'un médicament ou d'un élément nutritif [7,8,9]. L'interaction médicaments-nutriments sera considérée comme cliniquement significative si elle aura pour conséquence d'altérer la réponse thérapeutique au médicament et/ou de compromettre un état nutritionnel [10].

Le terme interactions médicament-nutriment peut englober plusieurs types d'interactions. On pourra même classer dans cette rubrique des interactions impliquant les médicaments et la nutrition parentérale pour lesquelles on a pu décrire des cas de précipitation, changement de couleur ou séparation de phase. Ainsi l'utilisation de la voie de la nutrition parentérale nécessite l'arrêt de la nutrition et le rinçage de la voie d'accès vasculaire avant et après l'infusion de vancomycine [11].

Dans un certain nombre de publications, on trouvera l'étude des interactions médicament-nutriment associée à l'étude des interactions médicament-plantes médicinales, peut-être à cause d'une définition officielle incluant les herbes ou autres plantes dans la catégorie compléments alimentaires comme pouvant être des herbes ou autres plantes [12]. La référence « DRUG INTERACTION FACTS : HERBAL SUPPLEMENTS AND FOOD » a ainsi consacré une édition séparée dédiée à la fois aux interactions impliquant l'alimentation ou la phytothérapie [13]. En fait, les interactions impliquant la phytothérapie ont été décrites depuis longtemps alors que celles impliquant l'alimentation sont moins bien connues [14].

Cet article se concentrera sur des interactions impliquant des

aliments au sens propre du terme et plus précisément sur l'impact des aliments sur la pharmacocinétique ou la pharmacodynamie des médicaments mais il est aussi décrit dans la littérature un effet des médicaments sur un état nutritionnel tel que des pertes d'électrolytes corporels [15].

On abordera ces interactions selon leur mécanisme, sachant que celles-ci se produisent du fait d'une altération du transport et métabolisme intestinal (phase d'absorption), ou de la distribution, métabolisme et excrétion systémique, ainsi que par suite des effets additifs ou antagonistes (pharmacodynamie) [8, 9, 16].

MODIFICATIONS DE LA PHASE D'ABSORPTION

Pour de nombreux médicaments, le moment de leur administration par rapport à l'ingestion d'aliments ou de boissons n'a pas d'importance. Par contre, la tolérance (entre autres gastro-intestinale) de certains médicaments ou leur activité peuvent être influencées par l'ingestion d'un aliment solide ou liquide (voir tableau 1) [17]. C'est au niveau de l'intestin que les aliments ont peut-être le plus grand impact sur la mise à disposition des médicaments [9]. La prise alimentaire pourra influencer la vitesse d'absorption et/ou la quantité absorbée [18].

Tableau 1 : Exemples de médicaments dont l'efficacité dépend du moment de prise [12].

Nom de marque	Principe actif	Moment de prise
Aldactone	Spironolactone	avec le repas
Ciproxine	Ciprofloxacine	loin des repas, sans lait
Dilzem /-retard /-RR	Diltiazem	avec le repas
Eltroxin	Lévothyroxine	30 min avant le petit-déjeuner
Erythrocline ES 500	Érythromycine (éthylsuccinate)	loin des repas ¹
Ferrum Hausmann	Fumarate de fer (II)	10 min avant le petit-déjeuner ¹
Flagyl	Métronidazole	avec le repas
Floxapen	Flucloxacilline	loin des repas
Fosamax	Alendronate	30 min avant le petit-déjeuner, au lever
		avec un grand verre d'eau
Glibenese	Glipizide	30 min avant le repas
Glucophage	Metformine	avec le repas
Inderal	Propranolol	indifférent ²
Isoket retard	dinitrate d'isosorbide	loin des repas
Klacid	Clarithromycine	avec le repas
Lasix	Furosémide	loin des repas
Loprosor	Métoprolol	indifférent ²
Moduretic	Hydrochlorothiazide + amiloride	avec le repas
Navoban	Tropisetron	1 h avant petit-déjeuner
Noroxin	Norfloxacine	loin des repas
Parlodel	Bromocriptine	avec le repas
Paspertin	Métoclopramide	30 min avant le repas
Prepulsid	Cisapride	15 min avant le repas
Rimactan	Rifampicine	loin des repas

¹ mais peut être pris avec un repas en cas d'irritation gastrique.

² une prise régulière est importante (ex : prise toujours à la même heure de la journée).

Une modification de la quantité de médicament absorbée représente l'interaction la plus courante au niveau pharmacocinétique. Ce type d'interaction peut être cliniquement significatif pour certains médicaments à marge thérapeutique étroite (cyclosporine, phénytoïne, théophylline...). Par contre, des changements dans la vitesse

d'absorption n'influencent pas l'efficacité du médicament, pour autant qu'un délai d'action rapide ne soit pas requis [19, 20]. Le paramètre vitesse d'absorption n'intervient que lors des premières prises du médicament ; à l'état d'équilibre, les modifications de la vitesse de résorption induites par les aliments ne sont en général plus significatives [19]. Cependant, l'influence d'un aliment donné sur l'absorption des médicaments n'est pas identique pour tous les médicaments. Cette différence de sensibilité des médicaments dépend largement de leurs propriétés physico-chimiques et leur forme galénique. Les caractéristiques physiques et chimiques d'un médicament sont des facteurs importants dans son potentiel d'interactions avec la nourriture [21]. Ainsi, deux éléments déterminants dans l'absorption : la dissolution dans le tube digestif et la capacité à traverser les membranes gastro-intestinales, sont respectivement fonction des deux propriétés physico-chimiques suivantes : degré d'ionisation et polarité des molécules de substance active. On aura quatre classes selon le système de classification BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) tenant compte des niveaux de solubilité et perméabilité :

1. substances apolaires ionisables (paracétamol, AINS, vérapamil, valproate...) : rapidement dissoutes, elles traversent aisément les membranes intestinales et sont résorbées sans problème. Il s'agit de petites molécules hydrophiles, de certains acides ou bases faibles. Les acides (AINS) ont déjà une certaine résorption gastrique, mais la plus grande partie de la dose est résorbée par l'intestin. Le rythme de la vidange gastrique détermine donc la vitesse d'absorption.

2. substances apolaires non ionisables (ciclosporine, phénytoïne, carbamazépine, ...) : peu solubles, leur faible fraction solubilisée traverse aisément les membranes intestinales. Le facteur limitant est ici la solubilité. Des repas riches en graisses pourraient favoriser plus l'absorption des médicaments de cette classe (par rapport aux autres classes) en ralentissant la vidange et stimulant la sécrétion gastrique et biliaire.

3. substances polaires ionisables (alendronate, captopril, furosémide) : très solubles, elles traversent cependant mal les membranes intestinales. La perméabilité détermine donc l'absorption, laquelle a surtout lieu au niveau du duodénum. La prise concomitante d'aliments - indépendamment du taux de graisses - tend donc à diminuer leur absorption.

4. substances polaires non ionisables (colistine, amphotéricine B) : à la fois peu solubles et traversant mal les membranes intestinales, leur biodisponibilité est médiocre mais on utilise parfois la voie orale pour une action locale. La prise de repas a des conséquences imprévisibles.

Ainsi, la connaissance des caractéristiques de solubilité et de perméabilité d'un médicament peut aider à prédire son interaction avec les aliments. [7, 10, 16, 22].

L'absorption du médicament en présence de l'alimentation sera donc déterminée par les propriétés physicochimiques propres du médicament mais aussi par l'impact de l'alimentation sur l'un des paramètres déterminant l'absorption tel que : l'acidité et vidange gastrique modifiées, le contenu en graisse de la nourriture, l'utilisation de transporteurs communs entre médicament et éléments nutritifs, des réactions chimiques entre éléments et médicaments ainsi que d'autres paramètres (effet sur la flore intestinale et débit sanguin splanchnique) [7, 8, 18].

Effets sur la sécrétion acide :

À jeun et particulièrement le matin, l'estomac contient une faible quantité de liquide à pH acide (1,7 à 1,9). L'ingestion du repas augmente la sécrétion gastrique acide, mais paradoxalement, le pH augmente jusqu'à des valeurs voisines de 3 du fait de la dilution du liquide gastrique et de l'effet tampon des aliments. Or, l'état d'ionisation des médicaments ionisables est fonction du pH du milieu gastro-intestinal [23]. On recommande ainsi de donner certains médicaments (Cefuroxime axetil, capsules d'Itraconazole) avec un repas car leur solubilité dépend de l'acidité gastrique [24]. Un acide faible sera mieux résorbé s'il est administré en dehors des repas mais on pourra quand même préférer de l'administrer au cours des repas afin de réduire sa toxicité digestive par exemple comme c'est le cas de l'aspirine.

Pour une base faible, la résorption serait meilleure lorsque le pH augmente (au cours du repas). Cependant, l'augmentation de la concentration de la forme non ionisée risque de réduire la dissolution de certaines bases faibles dans les fluides digestifs et conduire à la précipitation du principe actif. C'est le cas notamment de la josamycine et la roxithromycine qui doivent être administrés de préférence en dehors des repas [23].

D'autre part, un problème de stabilité des médicaments en milieu acide a été décrit avec des capsules d'Azithromycine, Cephalexine et Isoniazide [24]. Le pH du milieu gastro-intestinal influence aussi la stabilité des substances ionisables. Les acides labiles comme la pénicillamine et l'érythromycine sont particulièrement sensibles aux variations de pH et un repas peut leur faire perdre jusqu'à 50% de leur biodisponibilité. Cependant, si des troubles gastro-intestinaux significatifs se produisent, ces médicaments peuvent être pris avec de la nourriture, même si ça va modifier la pharmacocinétique [7, 23].

Effets du contenu en graisse de l'alimentation :

La présence d'aliments (surtout ceux riches en graisses) dans le tractus gastro-intestinal entraîne la décharge de sels biliaires stockés permettant d'augmenter la solubilisation des molécules apolaires par incorporation dans les micelles, ce qui augmentera l'absorption des médicaments fortement lipophiles [15, 23].

Ainsi, l'absorption des antifongiques triazolés de première génération (itraconazole) et de deuxième génération (posaconazole) est largement augmentée par l'alimentation et dépend de sa composition (régime riche ou pauvre en graisses). Un repas pauvre en graisses ou riche en graisses augmente respectivement la biodisponibilité du posaconazole de 168 et 290 %. Pour une efficacité optimale, le posaconazole doit donc être administré au cours d'un repas ou avec un complément nutritionnel [25].

Le saquinavir doit également être pris au cours des repas afin d'augmenter sa résorption intestinale et donc son efficacité. L'augmentation de la résorption est aussi observée avec l'atazanavir, un autre inhibiteur de la protéase [8, 9, 25]. Parfois, la prise de médicaments pendant un repas améliore aussi la tolérance (AINS).

Cependant, dans certains cas cette augmentation de la résorption gastro-intestinale peut être responsable d'une augmentation du risque de toxicité [25]. Ainsi, l'halofantrine (antipaludéen) voit sa biodisponibilité augmentée de 190 % par la prise d'un repas (du fait de la sécrétion biliaire stimulée par la forte teneur en graisse des repas) contribuant

au risque de cardiotoxicité (arythmies, arrêt cardiaque...). L'halofantrine doit donc absolument être prise en dehors des repas [24, 25]. L'absorption favorisée par la sécrétion biliaire a également été rencontrée avec Griseofulvine, Nifédipine en libération prolongée et des comprimés de carbamazépine [24].

De même la résorption de l'albendazole (anthelminthique) est significativement augmentée par un repas (la forte teneur en graisse du repas augmentant directement la solubilité de ce médicament). Mais un effet local au niveau intestinal étant recherché, il n'est pas souhaitable d'augmenter le passage systémique, d'où sa prise hors-repas [24, 25]. L'augmentation directe de la solubilité de certains médicaments par la forte teneur en graisse du repas a aussi été décrite pour le Tacrolimus, Isotretinoïne, Lovastatin et Mefloquine [24].

Effets sur la motilité gastro-intestinale :

La motilité gastro-intestinale est influencée par la quantité et la composition de la nourriture : volume, teneur calorique, température et viscosité déterminent la vitesse de vidange gastrique, qui est inversement proportionnelle au volume et à la teneur énergétique de la nourriture ingérée. Un café sucré retardera par exemple la résorption de la caféine, molécule hydrophile. Les éléments gras à contenu calorique élevé retardent davantage la vidange gastrique que les hydrates de carbone ou les protéines. La teneur élevée en matières grasses de l'aliment stimule la libération de cholécystokinine, ce qui ralentit la motilité gastro-intestinale et augmente le temps de contact entre le médicament et l'intestin et peut-être également l'absorption [15, 22].

On mesure une biodisponibilité 2,5 fois plus élevée lorsque le montelukast est pris après le petit déjeuner. De même, la résorption du cefetamet-pivoxil et du céfuroxime-axetil est retardée mais leur biodisponibilité passe de 41 à 78% si un repas est pris en même temps. Cet effet est dû au contact prolongé de ces promédicaments avec les estérases de la paroi gastrique, lors duquel est libérée la substance active [22].

Effets sur des transporteurs membranaires des médicaments :

En plus des éléments précités, l'absorption intestinale de certains médicaments est aussi régulée dans les entérocytes par la présence d'un transporteur d'efflux, la P-glycoprotéine (P-gp) qui favorise leur rejet dans la lumière intestinale. Par leur effet inhibiteur, certaines substances présentes dans le pamplemousse (furanocoumarines), entrent en compétition avec ce système (Figure 1). D'autre part, et comme ça va être décrit plus loin, le pamplemousse est reconnu comme un puissant inhibiteur du CYP3A4. Ces deux mécanismes (inhibition du rejet et du métabolisme) concourent à provoquer le même effet, à savoir : augmentation de l'absorption intestinale des médicaments substrats. Les conséquences sont une majoration de leurs effets indésirables dose-dépendants, équivalant à un surdosage. Bien que l'effet inhibiteur du pamplemousse sur la P-gp a été prouvé *in vitro*, la pertinence clinique reste douteuse : plusieurs médicaments transportés par la P-gp sont métabolisés par le CYP3A ce qui rend difficile de déterminer la causalité lorsque les concentrations plasmatiques d'un substrat de CYP3A/P-gp sont élevés post-GFJ ingestion [8, 9, 26, 27].

Les médicaments à risque sont ceux qui ont un index thérapeutique étroit. Il s'agit de :

Figure 1 : Localisation et activité de l'OATP et de la P-gp au niveau intestinal et hépatique [10].

- la simvastatine, et dans une moindre mesure, l'atorvastatine avec risque de rhabdomyolyse. Pour la simvastatine, la biodisponibilité peut être multipliée d'un facteur 15, ce qui revient à prendre en une fois la dose de deux semaines.
- les immunosuppresseurs (tacrolimus, ciclosporine...), avec risque accru de néphrotoxicité.
- le cisapride, avec un risque de torsades de pointes. Un tel risque serait aussi possible avec l'amiodarone.

Un effet identique sur les dihydropyridines a été démontré. Mais, à l'exception de la lercanidipine, les variations n'ont pas de traduction clinique significative. Le risque de surdosage peut augmenter avec entre autres buspironne et carbamazépine. D'autre part, il y a une controverse sur le risque de cancer du sein chez les femmes ménopausées recevant une thérapie aux œstrogènes et consommant du pamplemousse [26, 27].

Une quantité aussi minime qu'un verre de jus de pamplemousse peut entraîner des effets sur trois jours ou plus. Même si l'on boit le jus le matin et que l'on ne prend son médicament qu'avant l'heure du coucher, la concentration de médicament dans le sang peut être modifiée. Les oranges de Séville (souvent utilisées en marmelades) ou leur jus peuvent avoir un effet similaire à celui du jus de pamplemousse. D'autres agrumes pourraient aussi provoquer pareille interaction comme c'est le cas du tangelo, un hybride de pamplemousse, peut également interagir avec certains [27, 28]. Le jus de canneberge a aussi manifesté des effets semblables *in vitro* mais sans impact significatif lors des études *in vivo* [29].

D'autres travaux qui sont à confirmer, ont aussi mis en avant un effet inverse du jus de pamplemousse par le biais d'une action sur un autre type de transporteurs : une baisse d'absorption de la fexofénadine, via l'inhibition de l'activité d'un transporteur protéique de la famille des OATP, transporteur permettant la résorption de certains médicaments (effet inverse à celui de la Pgp). Selon certains travaux, les jus d'orange et de pomme ainsi que le thé vert diminuent l'absorption via les OATP. Cet effet inhibiteur des OATP a été décrit avec d'autres médicaments (atenolol, talinolol, celiaprolol, acebutolol, etoposide, L-thyroxine, montelukast, aliskiren, fluoroquinolones). L'impact de l'inhibition a été confirmé pour la fexofénadine par des études pharmacodynamiques conduisant à recommander de prendre ce médicament avec l'eau. Cette interaction ne doit pas faire oublier que le risque d'interaction clinique le plus important à prendre en compte avec le jus de pamplemousse

reste indiscutablement celui du surdosage avec les médicaments concernés [8, 9, 26].

Enfin, rappelons que médicaments et aliments peuvent aussi entrer en compétition pour le système de transport intestinal des protéines. Des effets de saturation ont ainsi été observés lors de la prise de gabapentine avec des aliments riches en protéines [22]. De même, les malades Parkinsoniens doivent être avertis d'une diminution de l'absorption de la lévodopa lors de prise concomitante de grandes quantités de protéines [10, 16, 22].

Effets chélateurs de certains aliments :

L'effet chélateur le plus connu est celui des produits laitiers responsables de diminution de résorption du fait de la formation de chélate entre certains médicaments (ciprofloxacine, tétracyclines...) et le calcium. Les suppléments minéraux (magnésium, calcium, zinc, fer, sélénium, iode) doivent être pris à distance des antibiotiques (au moins 2 heures) [7-9, 16, 25].

Les biphosphonates tels que l'acide alendronique forment facilement des chélates avec les cations divalents présents dans l'alimentation. Ceci conduit à une diminution de leur efficacité par diminution de leur résorption. Ces médicaments doivent être impérativement pris en dehors de repas et être administrés avec de l'eau et non d'autres boissons telles que jus d'orange ou café.

Aussi, les régimes riches en fibres diminuent la biodisponibilité de la digoxine et de la lovastatine qui s'adsorbent sur ces fibres [24, 25]. Pareil effet a été décrit lors de la prise d'indapamide avec un supplément diététique riche en fibres (boisson avec des enveloppes de graines de psyllium), se manifestant par une diminution de l'effet antihypertenseur du médicament, signe de la diminution de son absorption [30].

Nous signalerons au passage le cas de la nutrition parentérale avec laquelle certains médicaments sont incompatibles [8, 9, 11] (voir tableau2).

Tableau 2 : Exemples de médicaments incompatibles avec la nutrition parentérale [32].

Médicaments incompatibles avec la nutrition parentérale		
Aciclovir	Ganciclovir Na	Methyldopate HCl
Amphotericine B	Haloperidol	Midazolam HCl
Ciclosporine	Heparine	Minocycline HCl
Dopamine HCl	Acide hydrochlorique	Nalbuphine HCl
Doxorubicine	Hydromorphone	Ondansetron HCl
Doxycycline hyclate	Fer dextran	Pentobarbital Na
Droperidol	Lévopranolol tartrate	Phénobarbital Na
Fluorouracil	Lorazepam	Phénytoïne Na

MODIFICATIONS DE LA PHASE DE DISTRIBUTION

Dans le plasma, la substance médicamenteuse circule sous deux formes : une forme liée aux protéines plasmatiques (principalement l'albumine) et une forme libre, pharmacologiquement active.

La liaison aux protéines plasmatiques des médicaments dépend de leurs caractéristiques acido-basiques mais est également fonction de l'ingestion d'un repas : À jeun, la quantité d'acides gras libres qui se fixe à l'albumine est importante. Après un repas, elle diminue. Ainsi, à jeun, la fixation albuminique des médicaments diminue par compétition avec les acides gras libres. En cas de dénutrition, l'albuminémie diminue, augmentant la fraction libre des médicaments.

Dans les situations de jeûne ou de dénutrition, le maniement des médicaments à marge thérapeutique étroite et affinité élevée pour l'albumine (tel que : antivitamines K, digitaliques) exposent davantage au risque de surdosage [23].

MODIFICATIONS DE LA PHASE DE MÉTABOLISME

L'alimentation affecte le métabolisme des médicaments en modifiant l'activité des iso-enzymes des cytochromes P450 1A2 et 3A4 [31].

Plusieurs substances contenues dans l'alimentation sont capables d'inhiber le métabolisme des médicaments, d'augmenter les concentrations plasmatiques et donc de majorer l'efficacité ou d'être à l'origine de toxicité. L'interaction la plus souvent décrite est celle qui concerne le jus de pamplemousse [32]. Ce jus de fruit contient en effet des substances qui inhibent un cytochrome P450, le CYP3A4, enzyme majeure du métabolisme de nombreux médicaments, et la p-glycoprotéine intestinale. Cette inhibition conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de médicaments tels que la ciclosporine, certaines statines (simvastatine, atorvastatine) et certains inhibiteurs calciques (felodipine). Ces augmentations de concentrations peuvent se traduire par des augmentations d'effets avec par exemple une diminution de la tension artérielle pour la felodipine ou une augmentation du risque d'effets adverses avec les statines (le plus souvent, la simvastatine, parfois l'atorvastatine) [33, 34].

D'autres aliments pourraient augmenter le métabolisme intestinal de certains médicaments par un mécanisme incertain. C'est par ce mécanisme que l'ail diminuerait les concentrations plasmatiques de saquinavir [35]. Les viandes et poissons fumés peuvent par leur effet inducteur enzymatique augmenter le métabolisme de médicaments tels que la théophylline et diminuer leur concentration plasmatique et donc leur efficacité. De même pour la caféine qui est un inducteur enzymatique (cyp P450 1A2) interagit avec la théophylline (diminue la demie vie), l'iproniazide ou les IMAO (hypertension), peut provoquer une excitation voir des hallucinations avec des quinolones (enoxacine, ciprofloxacine, acide pipémidique) et des interactions possibles avec les anesthésiques locaux en diminuant leur efficacité [25].

MODIFICATIONS DE LA PHASE D'ÉLIMINATION [10,29]

La plupart des médicaments sont éliminés de la circulation sanguine au niveau rénal, par filtration glomérulaire, aboutissant dans les tubules rénaux pour former l'urine. D'autres molécules plasmatiques rejoignent les tubules rénaux par sécrétion active.

Les molécules lipophiles filtrées peuvent être réabsorbées au niveau des tubules rénaux, par diffusion passive. Dans le cas des molécules lipophiles ionisables (classe 1), l'importance de la réabsorption est fonction du pH urinaire. Le régime alimentaire influence la filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire, en modifiant respectivement le pH urinaire et la clairance rénale.

Modification du pH urinaire :

Le pH urinaire influence la réabsorption tubulaire des médicaments apolaires ionisables, tels acides et bases faibles (classe 1), par modification de leur degré d'ionisation. Ainsi, à pH urinaire acide, les acides faibles sous forme non ionisée

(Aspirine, lithium, sulfamides) sont plus réabsorbés et leur activité prolongée. Le même phénomène s'observe à pH alcalin pour les médicaments bases faibles (quinidine, amphétamines).

Globalement, le pH s'élève dans les heures suivant le repas et certains aliments sont considérés comme « acidifiants », d'autres comme « alcalinisants ». Les fruits frais alcalinisent les urines en raison de la présence de sels minéraux et organiques (bicarbonates, citrates).

Les laitages sont également alcalinisants. A l'inverse, le catabolisme des acides aminés retrouvés dans les aliments protéiques forme du phosphore et du soufre, « acidifiant » les urines. Les myrtilles, prunes et pruneaux contenant de l'acide benzoïque, les matières grasses sont acidifiantes.

Le méthotrexate, les sulfamides pouvant précipiter et donner des calculs urinaires, il est ainsi conseillé de boire en quantité suffisante afin de limiter ce risque de lithiase, notamment une eau riche en bicarbonates. En augmentant le pH urinaire, elle facilite la solubilisation de ces molécules.

Modification de la clairance rénale :

La teneur en protéines du régime alimentaire influe sur les fonctions rénales : une faible teneur en protéines diminue le débit sanguin rénal et la clairance à la créatinine. Ainsi, la clairance de l'allopurinol est réduite chez les patients sous régime à faible teneur en protéines, dans les mêmes proportions que la clairance de la créatinine.

L'excrétion urinaire de la gentamicine augmente lorsque le régime alimentaire est riche en protéines en raison de l'accroissement de la filtration glomérulaire. Cependant, cet effet de la teneur en protéine des repas sur la filtration glomérulaire ne se répercute pas significativement sur la biodisponibilité des médicaments.

MODIFICATIONS DE LA PHARMACODYNAMIE

Les interactions pharmacodynamiques sont moins fréquentes que les interactions pharmacocinétiques. Néanmoins, certaines doivent être évitées. Ainsi tout apport excessif de vitamine K va contrarier l'action des médicaments antivitamine K largement prescrits comme anti-coagulants [25]. Les aliments riches en vitamine K (choux, brocolis, épinards, avocats, persil, laitue, abats) sont à consommer avec parcimonie. Il est conseillé, en cas de traitement avec des anticoagulants oraux, de ne pas manger plus d'une portion de légume par jour, ainsi que de ne pas modifier soudainement ses habitudes alimentaires, en cessant ou augmentant toute consommation [36].

Des interactions sont également fréquemment décrites avec les aliments riches en tyramine ou en tryptophane (fromages, foies de volaille, sauce soja...). La tyramine est une amine sympathomimétique indirecte, elle peut entraîner la libération de noradrénaline et une augmentation de la pression sanguine par stimulation de la vasoconstriction. Les aliments riches en tyramine sont contre-indiqués avec l'iproniazide, un antidépresseur de type IMAO, en raison d'un risque de crises hypertensives. Les patients traités par le linézolide (antibiotique à propriétés IMAO A sélectif) devront également être informés de ne pas consommer de grandes quantités d'aliments riches en tyramine. Ces deux risques d'interaction avec les aliments riches en tyramine n'ont que peu de conséquences en pratique courante car les deux médicaments cités restent peu prescrits [25].

L'alcool peut quant à lui provoquer une somnolence et réduire les réflexes, particulièrement quand pris conjointement avec des médicaments réduisant la vigilance tels que des tranquillisants (anxiolytiques de type benzodiazépines), analgésiques ou antitussifs à base de codéine ou de tramadol, neuroleptiques, certains antidépresseurs, et certains médicaments antiallergiques anciens.

Il faut aussi éviter de consommer de la caféine (café, thé, ou soda contenant de la caféine) lors d'un traitement avec la théophylline aux effets comparables à ceux de la caféine car il y a risque d'addition d'effets indésirables. Enfin, la consommation de réglisse (bonbon ou boisson anisée sans alcool) à l'origine d'une augmentation de la pression artérielle, est à limiter, ou mieux à abandonner en cas d'hypertension [36].

CONCLUSION

Il est fréquent et habituel que le moment de prise des médicaments conseillé par les acteurs de santé soit en fonction des horaires de repas et ceci afin d'améliorer la tolérance à ces médicaments et de limiter les oublis de prise des médicaments. Bien qu'il soit vrai que pour bon nombre de médicament, l'effet soit indépendant de la présence ou du type d'alimentation, on ne doit pas pour autant en arriver à occulter le problème des interactions aliment-médicament. Celles-ci sont parfois cliniquement significatives pouvant même mettre la vie du malade en danger. Les différents professionnels de la santé doivent se mobiliser davantage contre ce type d'interactions en procédant entre autres à l'éducation thérapeutique des patients. Enfin, on pourrait proposer que les aliments commercialisés indiquent clairement leurs différents constituants avec une mention spéciale concernant les constituant connus à risque d'interaction ou un conseil de prise espacée avec les médicaments comme cela se fait dans d'autres pays.

Déclaration d'intérêts : les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt en rapport avec cet article.

RÉFÉRENCES

1. Roustit M, Detavernier M. Prévenir et détecter les interactions. Le moniteur HOSPITALIER. Avr 2011;(235):20-2.
2. Castot A, Haramburu F, Kreft-Jais C. Les matinées avec la Presse Le rendez-vous presse de l'Afssaps. Afssaps; 25 sept 2008. 3p.
3. Turgeon J, Michaud V. 1,2,3 prescriptions, 4,5,6 interactions. Le Médecin du Québec. Déc 2008;43(12):39-44.
4. Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I. Interactions between antiarrhythmic drugs and food. Nutr Hosp. 2012;27(5):1399-407.
5. Jáuregui-Garrido B, Jáuregui-Lobera I. Interactions between antihypertensive drugs and food. Nutr Hosp. 2012;27(5):1866-75.
6. Revue Prescrire. Pamplemousses : des interactions avec les médicaments. Rev Prescrire. 1er Sept 2012;32(347):674-9.
7. Ötles S, Senturk A. Food and drug interactions: A general review. Acta Sci. Pol., Technol. Aliment. 2014;13(1):89-102.
8. Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Mechanisms underlying food-drug interactions: Inhibition of intestinal metabolism and transport. Pharmacology & Therapeutics. Nov 2012 ;136 (2):186-201.

9. Won CS, Oberlies NH, Paine MF. Influence of dietary substances on intestinal drug metabolism and transport. *Curr Drug Metab*. 01 Nov 2010;11(9):778–92.
10. Boullata JI. Drug and nutrition interactions: not just food for thought. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2013;38:269–71.
11. Stawny M, Olijarczyk R, Jaroszkiwicz E, Jelinska A. Pharmaceutical Point of View on Parenteral Nutrition. *The Scientific World Journal*. 2013 :1-9.
12. Fong SYK, Gao Q, Zuo Z. Interaction of Carbamazepine with Herbs, Dietary Supplements, and Food: A Systematic Review. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2013 :1-15.
13. Jackson EA. Resources for information on herbal medicinals and dietary supplements. *Journal of Herbal Pharmacotherapy*. 2003;3(3):51-7.
14. Cheng TO. Food–drug interactions. *International Journal of Cardiology*. 2006;106(3):392–3.
15. Genser D. Food and Drug Interaction: Consequences for the Nutrition/Health Status. *Ann Nutr Metab*. 07 Mar 2008;52 Suppl 1:S29–32.
16. Boullata JI, Hudson LM. Drug–nutrient interactions: a broad view with implications for practice. *J Acad Nutr Diet*. Avr 2012;112(4):506-17.
17. Christiaens T, Courtens A, Lannoy J et al. Médicaments sélectionnés dans le Formulaire MRS: interactions avec les repas, avec des plantes médicinales et avec d'autres médicaments. *Formul R info*. Nov 2006;5(4):49-56.
18. Hodel M, Genné D. Antibiothérapie : interactions médicamenteuses et alimentaires. *Rev Med Suisse*. 07 Oct 2009;5(1979-84).
19. Division de Pharmacologie clinique des Hôpitaux Universitaires de Genève. MÉDICAMENTS ET ALIMENTATION Avant ? Pendant ? Après le repas ?. *CAPP-INFO*. Nov 2000;15(4):4p.
20. Gauthier I, Malone M. Drug-Food Interactions in Hospitalised Patients Methods of Prevention. *Drug Safety*. Juin 1998;18(6):383-93.
21. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-Drug Interactions. *Drugs*. 2002;62(10):1481-502
22. Desmeules J, Biollaz J, Bonnabry P et al. Interactions des médicaments avec l'alimentation. *PHARMA-FLASH*. 2002;29(5):17-21
23. Desmedt AS. Aliments et médicaments: Principales interactions [thèse]. Lille : Université de Lille 2 ; 2011. 83 p.
24. Schmidt LE, Dalhoff K. Food-Drug Interactions. *Drugs*. 2002;62(10):1481-502
25. Lacarelle B. Quelles interactions entre aliments et médicaments ? *LET. sc. IFN. Avr* 2008;(125):1-4.
26. Afssaps. Information destinée aux professionnels de santé - Mise au point sur l'interaction médicaments et jus de pamplemousse. *Afssaps*; Oct 2008. 2p.
27. Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?. *CMAJ*. 05 Mar 2013; 185(4):309-16.
28. Santé Canada [Internet]. Intéraction entre le pamplemousse et son jus et certains médicaments. [mis à jour le 14/12/2006 ; consulté le 31/10/2014]. Disponible sur : www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/food-aliment/grapefruit-pamplemousse-fra.php.
29. Srinivas NR. Cranberry juice ingestion and clinical drug-drug interaction potentials; review of case studies and perspectives. *J Pharm Pharm Sci*. 20 Juin 2013;16(2):289-303.
30. Médicaments sécuritaires.ca. Prévenir les accidents causés par les interactions aliments-médicaments. *Bulletin de Médicaments sécuritaires.ca*. 9 juin 2014;5(3):1-2.
31. Saulnier JL, Talbert M. Médicaments, heure, tabac et alimentation. 2ème édition. Paris : Editions Frisson-Roche et Sidem ; 1988, 236 pages.
32. Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences?. *CMAJ*. 05 Mar 2013; 185(4):309-16.
33. Santé Canada [Internet]. Intéraction entre le pamplemousse et son jus et certains médicaments. [mis à jour le 14/12/2006 ; consulté le 31/10/2014]. Disponible sur : www.hc-sc.gc.ca/hl-vs/iyh-vsv/food-aliment/grapefruit-pamplemousse-fra.php.
34. Kane GC, Lipsky JJ. Drug-grapefruit juice interactions. *Mayo Clin Proc*. Sep 2000;75(9):933-42.
35. ANSM [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Interaction médicaments et pamplemousse - Point d'information [mis à jour le 29/11/2012 ; consulté le 31/10/2014]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr>.
36. Lilja JJ, Kivistö KT, Neuvonen PJ. Grapefruit juice-simvastatin interaction: effect on serum concentrations of simvastatin, simvastatin acid, and HMG-CoA reductase inhibitors. *Clin Pharmacol Ther*. Nov 1998;64(5):477-83.
37. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N et al. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*. 15 Jan 2002;34(2):234-8.
38. ANSM [Internet]. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Médicaments et aliments : lire la notice pour éviter les interactions [mis à jour le 13/10/2008 ; consulté le 31/10/2014]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr>.

Cet article a été publié dans le « *Batna Journal of Medical Sciences* » **BJMS**, l'organe officiel de « l'association de la Recherche Pharmaceutique – Batna »

Le contenu de la Revue est ouvert « Open Access » et permet au lecteur de télécharger, d'utiliser le contenu dans un but personnel ou d'enseignement, sans demander l'autorisation de l'éditeur/auteur.

Avantages à publier dans **BJMS** :

- Open access : une fois publié, votre article est disponible gratuitement au téléchargement
- Soumission gratuite : pas de frais de soumission, contrairement à la plupart des revues « Open Access »
- Possibilité de publier dans 3 langues : français, anglais, arabe
- Qualité de la relecture : des relecteurs/reviewers indépendants géographiquement, respectant l'anonymat, pour garantir la neutralité et la qualité des manuscrits.

Pour plus d'informations, contacter BatnaJMS@gmail.com
ou connectez-vous sur le site de la revue : www.batnajms.com