

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT

ANNEE: 2012

THESE N°:42

INTERACTIONS
MÉDICAMENT/ALIMENT : BASES
SCIENTIFIQUES ET CONSEILS PRATIQUES

THÈSE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Melle. Latifa LEKHDAR

Née le 06 juin 1986 à Témara

Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie

MOTS CLES : médicament, aliment, interactions.

MEMBRES DE JURY

Mr. M.ADNAOUI

Professeur de Médecine interne

PRESIDENT

Mr. Y.CHERRAH

Professeur de pharmacologie

RAPPORTEUR

Mme. K.ALAOUI

Professeur de pharmacologie

Mme. A.BARKAT

Professeur de pédiatrie

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)



UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT

DOYENS HONORAIRES :

1962 - 1969 : Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 - 1974 : Professeur Abdellatif BERBICH
1974 - 1981 : Professeur Bachir LAZRAK
1981 - 1989 : Professeur Taieb CHKILI
1989 - 1997 : Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 - 2003 : Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen : Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et étudiantes
Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération
Professeur Ali BENOMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie
Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général : Mr. El Hassane AHALLAT

PROFESSEURS :

Février, Septembre, Décembre 1973

1. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

2. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Mars, Avril et Septembre 1980

3. Pr. EL KHAMLICHI Abdeslam Neurochirurgie

4. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

5. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid Cardiologie
6. Pr. EL MANOUAR Mohamed Traumatologie-Orthopédie
7. Pr. HAMANI Ahmed* Cardiologie
8. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih Chirurgie Cardio-Vasculaire
9. Pr. SBIHI Ahmed Anesthésie –Réanimation
10. Pr. TAOBANE Hamid* Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

11. Pr. ABROUQ Ali* Oto-Rhino-Laryngologie
12. Pr. BENOMAR M'hammed Chirurgie-Cardio-Vasculaire
13. Pr. BENSOUDA Mohamed Anatomie
14. Pr. BENOSMAN Abdellatif Chirurgie Thoracique
15. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma Physiologie

Novembre 1983

16. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*	Pneumo-phtisiologie
17. Pr. BALAFREJ Amina	Pédiatrie
18. Pr. BELLAKHDAR Fouad	Neurochirurgie
19. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia	Rhumatologie
20. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine	Cardiologie

Décembre 1984

21. Pr. BOUCETTA Mohamed*	Neurochirurgie
22. Pr. EL GUEDDARI Brahim El Khalil	Radiothérapie
23. Pr. MAAOUNI Abdelaziz	Médecine Interne
24. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi	Anesthésie -Réanimation
25. Pr. NAJI M'Barek *	Immuno-Hématologie
26. Pr. SETTAF Abdellatif	Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

27. Pr. BENJELLOUN Halima	Cardiologie
28. Pr. BENSaid Younes	Pathologie Chirurgicale
29. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa	Neurologie
30. Pr. IHRAI Hssain *	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
31. Pr. IRAQI Ghali	Pneumo-phtisiologie
32. Pr. KZADRI Mohamed	Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

33. Pr. AJANA Ali	Radiologie
34. Pr. AMMAR Fanid Pathologie	Chirurgicale
35. Pr. CHAHED OUZZANI Houria ép.TAOBANE	Gastro-Entérologie
36. Pr. EL FASSY Fihri Mohamed Taoufiq	Pneumo-phtisiologie
37. Pr. EL HAITEM Naïma	Cardiologie
38. Pr. EL MANSOURI Abdellah*	Chimie-Toxicologie Expertise
39. Pr. EL YAACOUBI Moradh	Traumatologie Orthopédie
40. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah	Gastro-Entérologie
41. Pr. LACHKAR Hassan	Médecine Interne
42. Pr. OHAYON Victor*	Médecine Interne
43. Pr. YAHYAOUI Mohamed	Neurologie

Décembre 1988

44. Pr. BENHAMAMOUCHE Mohamed Najib	Chirurgie Pédiatrique
45. Pr. DAFIRI Rachida	Radiologie
46. Pr. FAIK Mohamed	Urologie
47. Pr. HERMAS Mohamed	Traumatologie Orthopédie
48. Pr. TOLOUNE Farida*	Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

49. Pr. ADNAOUI Mohamed	Médecine Interne
50. Pr. AOUNI Mohamed	Médecine Interne
51. Pr. BENAMEUR Mohamed*	Radiologie
52. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali	Cardiologie
53. Pr. CHAD Bouziane	Pathologie Chirurgicale
54. Pr. CHKOFF Rachid	Pathologie Chirurgicale

55. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH	Pédiatrique
56. Pr. HACHIM Mohammed*	Médecine-Interne
57. Pr. HACHIMI Mohamed	Urologie
58. Pr. KHARBACH Aïcha	Gynécologie -Obstétrique
59. Pr. MANSOURI Fatima	Anatomie-Pathologique
60. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda	Neurologie
61. Pr. SEDRATI Omar*	Dermatologie
62. Pr. TAZI Saoud Anas	Anesthésie Réanimation

Février Avril Juillet et Décembre 1991

63. Pr. AL HAMANY Zaïtounia	Anatomie-Pathologique
64. Pr. ATMANI Mohamed*	Anesthésie Réanimation
65. Pr. AZZOUZI Abderrahim	Anesthésie Réanimation
66. Pr. BAYAHIA Rabéa ép. HASSAM	Néphrologie
67. Pr. BELKOUCHI Abdelkader	Chirurgie Générale
68. Pr. BENABDELLAH Chahrazad	Hématologie
69. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdellatif	Chirurgie Générale
70. Pr. BENSOU DA Yahia	Pharmacie galénique
71. Pr. BERRAHO Amina	Ophtalmologie
72. Pr. BEZZAD Rachid	Gynécologie Obstétrique
73. Pr. CHABRAOUI Layachi	Biochimie et Chimie
74. Pr. CHANA El Houssaine*	Ophtalmologie
75. Pr. CHERRAH Yahia	Pharmacologie
76. Pr. CHOKAIRI Omar	Histologie Embryologie
77. Pr. FAJRI Ahmed*	Psychiatrie
78. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*	Chirurgie Générale
79. Pr. KHATTAB Mohamed	Pédiatrie
80. Pr. NEJMI Maati	Anesthésie-Réanimation
81. Pr. OUAALINE Mohammed*	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
82. Pr. SOULAYMANI Rachida ép. BENCHEIKH	Pharmacologie
83. Pr. TAOUFIK Jamal	Chimie thérapeutique

Décembre 1992

84. Pr. AHALLAT Mohamed	Chirurgie Générale
85. Pr. BENOUDA Amina	Microbiologie
86. Pr. BENSOU DA Adil	Anesthésie Réanimation
87. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib	Radiologie
88. Pr. CHAHED OUZZANI Laaziza	Gastro-Entérologie
89. Pr. CHRAIBI Chafiq	Gynécologie Obstétrique
90. Pr. DAOUDI Rajae	Ophtalmologie
91. Pr. DEHAYNI Mohamed*	Gynécologie Obstétrique
92. Pr. EL HADDOURY Mohamed	Anesthésie Réanimation
93. Pr. EL OUAHABI Abdessamad	Neurochirurgie
94. Pr. FELLAT Rokaya	Cardiologie
95. Pr. GHAFIR Driss*	Médecine Interne
96. Pr. JIDDANE	Mohamed Anatomie
97. Pr. OUZZANI TAIBI Med Charaf Eddine	Gynécologie Obstétrique
98. Pr. TAGHY Ahmed	Chirurgie Générale
99. Pr. ZOUHDI Mimoun	Microbiologie

Mars 1994

100. Pr. AGNAOU Lahcen	Ophtalmologie
101. Pr. AL BAROUDI Saad	Chirurgie Générale
102. Pr. BENCHERIFA Fatiha	Ophtalmologie
103. Pr. BENJAAFAR Nouredine	Radiothérapie
104. Pr. BENJELLOUN Samir	Chirurgie Générale
105. Pr. BEN RAIS Nozha	Biophysique
106. Pr. CAOUI Malika	Biophysique
107. Pr. CHRAIBI Abdelmjid	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
108. Pr. EL AMRANI Sabah ép. AHALLAT	Gynécologie Obstétrique
109. Pr. EL AOUAD Rajae	Immunologie
110. Pr. EL BARDOUNI Ahmed	Traumato-Orthopédie
111. Pr. EL HASSANI My Rachid	Radiologie
112. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur	Médecine Interne
113. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*	Chirurgie Cardio- Vasculaire
114. Pr. ERROUGANI Abdelkader	Chirurgie Générale
115. Pr. ESSAKALI Malika	Immunologie
116. Pr. ETTAYEBI Fouad	Chirurgie Pédiatrique
117. Pr. HADRI Larbi*	Médecine Interne
118. Pr. HASSAM Badredine	Dermatologie
119. Pr. IFRINE Lahssan	Chirurgie Générale
120. Pr. JELTHI Ahmed	Anatomie Pathologique
121. Pr. MAHFOUD Mustapha	Traumatologie - Orthopédie
122. Pr. MOUDENE Ahmed*	Traumatologie- Orthopédie
123. Pr. OULBACHA Said	Chirurgie Générale
124. Pr. RHRAB Brahim	Gynécologie -Obstétrique
125. Pr. SENOUCI Karima ép. BELKHADIR	Dermatologie
126. Pr. SLAOUI Anas	Chirurgie Cardio-Vasculaire

Mars 1994

127. Pr. ABBAR Mohamed*	Urologie
128. Pr. ABDELHAK M'barek	Chirurgie - Pédiatrique
129. Pr. BELAIDI Halima	Neurologie
130. Pr. BRAHMI Rida Slimane	Gynécologie Obstétrique
131. Pr. BENTAHILA Abdelali	Pédiatrie
132. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali	Gynécologie - Obstétrique
133. Pr. BERRADA Mohamed Saleh	Traumatologie - Orthopédie
134. Pr. CHAMI Ilham	Radiologie
135. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae	Ophtalmologie
136. Pr. EL ABBADI Najja	Neurochirurgie
137. Pr. HANINE Ahmed*	Radiologie
138. Pr. JALIL Abdelouahed	Chirurgie Générale
139. Pr. LAKHDAR Amina	Gynécologie Obstétrique
140. Pr. MOUANE Nezha	Pédiatrie

Mars 1995

141. Pr. ABOUQUAL Redouane	Réanimation Médicale
142. Pr. AMRAOUI Mohamed	Chirurgie Générale
143. Pr. BAIDADA Abdelaziz	Gynécologie Obstétrique
144. Pr. BARGACH Samir	Gynécologie Obstétrique
145. Pr. BEDDOUCHE Amqrane*	Urologie

146. Pr. BENAZZOUZ Mustapha	Gastro-Entérologie
147. Pr. CHAARI Jilali*	Médecine Interne
148. Pr. DIMOU M'barek*	Anesthésie Réanimation
149. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*	Anesthésie Réanimation
150. Pr. EL MESNAOUI Abbas	Chirurgie Générale
151. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila	Oto-Rhino-Laryngologie
152. Pr. FERHATI Driss	Gynécologie Obstétrique
153. Pr. HASSOUNI Fadil	Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
154. Pr. HDA Abdelhamid*	Cardiologie
155. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed	Urologie
156. Pr. IBRAHIMY Wafaa	Ophtalmologie
157. Pr. MANSOURI Aziz	Radiothérapie
158. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia	Ophtalmologie
159. Pr. RZIN Abdelkader*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
160. Pr. SEFIANI Abdelaziz	Génétique
161. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali	Réanimation Médicale

Décembre 1996

162. Pr. AMIL Touriya*	Radiologie
163. Pr. BELKACEM Rachid	Chirurgie Pédiatrie
164. Pr. BELMAHI Amin	Chirurgie réparatrice et plastique
165. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim	Ophtalmologie
166. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan	Chirurgie Générale
167. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*	Parasitologie
168. Pr. GAOUZI Ahmed	Pédiatrie
169. Pr. MAHFOUDI M'barek*	Radiologie
170. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid	Chirurgie Générale
171. Pr. MOHAMMADI Mohamed	Médecine Interne
172. Pr. MOULINE Soumaya	Pneumo-phtisiologie
173. Pr. OUADGHIRI Mohamed	Traumatologie-Orthopédie
174. Pr. OUZEDDOUN Naima	Néphrologie
175. Pr. ZBIR EL Mehdi*	Cardiologie

Novembre 1997

176. Pr. ALAMI Mohamed Hassan	Gynécologie-Obstétrique
177. Pr. BEN AMAR Abdesselem	Chirurgie Générale
178. Pr. BEN SLIMANE Lounis	Urologie
179. Pr. BIROUK Nazha	Neurologie
180. Pr. BOULAICH Mohamed	O.R.L.
181. Pr. CHAOUIR Souad*	Radiologie
182. Pr. DERRAZ Said	Neurochirurgie
183. Pr. ERREIMI Naima	Pédiatrie
184. Pr. FELLAT Nadia	Cardiologie
185. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra	Radiologie
186. Pr. HAIMEUR Charki*	Anesthésie Réanimation
187. Pr. KANOUNI NAWAL	Physiologie
188. Pr. KOUTANI Abdellatif	Urologie
189. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid	Chirurgie Générale
190. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ	Pédiatrie
191. Pr. NAZI M'barek*	Cardiologie
192. Pr. OUAHABI Hamid*	Neurologie

- | | |
|------------------------------|-------------------------|
| 193. Pr. SAFI Lahcen* | Anesthésie Réanimation |
| 194. Pr. TAOUFIQ Jallal | Psychiatrie |
| 195. Pr. YOUSFI MALKI Mounia | Gynécologie Obstétrique |

Novembre 1998

- | | |
|-----------------------------------|--------------------------|
| 196. Pr. AFIFI RAJAA | Gastro-Entérologie |
| 197. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali* | Pneumo-phtisiologie |
| 198. Pr. ALOUANE Mohammed* | Oto-Rhino-Laryngologie |
| 199. Pr. BENOMAR ALI | Neurologie |
| 200. Pr. BOUGTAB Abdesslam | Chirurgie Générale |
| 201. Pr. ER RIHANI Hassan | Oncologie Médicale |
| 202. Pr. EZZAITOUNI Fatima | Néphrologie |
| 203. Pr. KABBAJ Najat | Radiologie |
| 204. Pr. LAZRAK Khalid (M) | Traumatologie Orthopédie |

Novembre 1998

- | | |
|---------------------------|-----------------------|
| 205. Pr. BENKIRANE Majid* | Hématologie |
| 206. Pr. KHATOURI ALI* | Cardiologie |
| 207. Pr. LABRAIMI Ahmed* | Anatomie Pathologique |

Janvier 2000

- | | |
|---|--------------------------|
| 208. Pr. ABID Ahmed* | Pneumophtisiologie |
| 209. Pr. AIT OUMAR Hassan | Pédiatrie |
| 210. Pr. BENCHERIF My Zahid | Ophtalmologie |
| 211. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd | Pédiatrie |
| 212. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine | Pneumo-phtisiologie |
| 213. Pr. CHAOUI Zineb | Ophtalmologie |
| 214. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer | Chirurgie Générale |
| 215. Pr. ECHARRAB El Mahjoub | Chirurgie Générale |
| 216. Pr. EL FTOUH Mustapha | Pneumo-phtisiologie |
| 217. Pr. EL MOSTARCHID Brahim* | Neurochirurgie |
| 218. Pr. EL OTMANYAzzedine | Chirurgie Générale |
| 219. Pr. GHANNAM Rachid | Cardiologie |
| 220. Pr. HAMMANI Lahcen | Radiologie |
| 221. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim | Anesthésie-Réanimation |
| 222. Pr. ISMAILI Hassane* | Traumatologie Orthopédie |
| 223. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss | Gastro-Entérologie |
| 224. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim* | Anesthésie-Réanimation |
| 225. Pr. TACHINANTE Rajae | Anesthésie-Réanimation |
| 226. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida | Médecine Interne |

Novembre 2000

- | | |
|--------------------------------------|------------------------|
| 227. Pr. AIDI Saadia | Neurologie |
| 228. Pr. AIT OURHROUI Mohamed | Dermatologie |
| 229. Pr. AJANA Fatima Zohra | Gastro-Entérologie |
| 230. Pr. BENAMR Said | Chirurgie Générale |
| 231. Pr. BENCHEKROUN Nabiha | Ophtalmologie |
| 232. Pr. CHERTI Mohammed | Cardiologie |
| 233. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma | Anesthésie-Réanimation |
| 234. Pr. EL HASSANI Amine | Pédiatrie |
| 235. Pr. EL IDGHIRI Hassan | Oto-Rhino-Laryngologie |

236. Pr. EL KHADER Khalid	Urologie
237. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*	Rhumatologie
238. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
239. Pr. HSSAIDA Rachid*	Anesthésie-Réanimation
240. Pr. LACHKAR Azzouz	Urologie
241. Pr. LAHLOU Abdou	Traumatologie Orthopédie
242. Pr. MAFTAH Mohamed*	Neurochirurgie
243. Pr. MAHASSINI Najat	Anatomie Pathologique
244. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae	Pédiatrie
245. Pr. NASSIH Mohamed*	Stomatologie Et Chirurgie Maxillo-Faciale
246. Pr. ROUIMI Abdelhadi	Neurologie

Décembre 2001

247. Pr. ABABOU Adil	Anesthésie-Réanimation
248. Pr. AOUAD Aicha	Cardiologie
249. Pr. BALKHI Hicham*	Anesthésie-Réanimation
250. Pr. BELMEKKI Mohammed	Ophtalmologie
251. Pr. BENABDELJLIL Maria	Neurologie
252. Pr. BENAMAR Loubna	Néphrologie
253. Pr. BENAMOR Jouda	Pneumo-phtisiologie
254. Pr. BENELBARHDADI Imane	Gastro-Entérologie
255. Pr. BENNANI Rajae	Cardiologie
256. Pr. BENOUCHE Thami	Pédiatrie
257. Pr. BENYOUSSEF Khalil	Dermatologie
258. Pr. BERRADA Rachid	Gynécologie Obstétrique
259. Pr. BEZZA Ahmed*	Rhumatologie
260. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi	Anatomie
261. Pr. BOUHOUCHE Rachida	Cardiologie
262. Pr. BOUMDIN El Hassane*	Radiologie
263. Pr. CHAT Latifa	Radiologie
264. Pr. CHELLAOUI Mounia	Radiologie
265. Pr. DAALI Mustapha*	Chirurgie Générale
266. Pr. DRISSE Sidi Mourad*	Radiologie
267. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira	Gynécologie Obstétrique
268. Pr. EL HIJRI Ahmed	Anesthésie-Réanimation
269. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid	Neuro-Chirurgie
270. Pr. EL MADHI Tarik	Chirurgie-Pédiatrique
271. Pr. EL MOUSSAIF Hamid	Ophtalmologie
272. Pr. EL OUNANI Mohamed	Chirurgie Générale
273. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil	Radiologie
274. Pr. ETTAIR Said	Pédiatrie
275. Pr. GAZZAZ Miloudi*	Neuro-Chirurgie
276. Pr. GOURINDA Hassan	Chirurgie-Pédiatrique
277. Pr. HRORA Abdelmalek	Chirurgie Générale
278. Pr. KABBAJ Saad	Anesthésie-Réanimation
279. Pr. KABIRI El Hassane*	Chirurgie Thoracique
280. Pr. LAMRANI Moulay Omar	Traumatologie Orthopédie
281. Pr. LEKEHAL Brahim	Chirurgie Vasculaire Périphérique
282. Pr. MAHASSIN Fattouma*	Médecine Interne
283. Pr. MEDARHRI Jalil	Chirurgie Générale
284. Pr. MIKDAME Mohammed*	Hématologie Clinique

285. Pr. MOHSINE Raouf	Chirurgie Générale
286. Pr. NABIL Samira	Gynécologie Obstétrique
287. Pr. NOUINI Yassine	Urologie
288. Pr. OUALIM Zouhir*	Néphrologie
289. Pr. SABBAH Farid	Chirurgie Générale
290. Pr. SEFIANI Yasser	Chirurgie Vasculaire Périphérique
291. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia	Pédiatrie
292. Pr. TAZI MOUKHA Karim	Urologie

Décembre 2002

293. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*	Anatomie Pathologique
294. Pr. AMEUR Ahmed *	Urologie
295. Pr. AMRI Rachida	Cardiologie
296. Pr. AOURARH Aziz*	Gastro-Entérologie
297. Pr. BAMOU Youssef *	Biochimie-Chimie
298. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
299. Pr. BENBOUAZZA Karima	Rhumatologie
300. Pr. BENZEKRI Laila	Dermatologie
301. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*	Gastro-Entérologie
302. Pr. BERNOUSSI Zakiya	Anatomie Pathologique
303. Pr. BICHRHA Mohamed Zakariya	Psychiatrie
304. Pr. CHOHO Abdelkrim *	Chirurgie Générale
305. Pr. CHKIRATE Bouchra	Pédiatrie
306. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair	Chirurgie Pédiatrique
307. Pr. EL ALJ Haj Ahmed	Urologie
308. Pr. EL BARNOUSSI Leila	Gynécologie Obstétrique
309. Pr. EL HAOURI Mohamed *	Dermatologie
310. Pr. EL MANSARI Omar*	Chirurgie Générale
311. Pr. ES-SADEL Abdelhamid	Chirurgie Générale
312. Pr. FILALI ADIB Abdelhai	Gynécologie Obstétrique
313. Pr. HADDOUR Leila	Cardiologie
314. Pr. HAJJI Zakia	Ophtalmologie
315. Pr. IKEN Ali	Urologie
316. Pr. ISMAEL Farid	Traumatologie Orthopédie
317. Pr. JAAFAR Abdeloïhab*	Traumatologie Orthopédie
318. Pr. KRIOULE Yamina	Pédiatrie
319. Pr. LAGHMARI Mina	Ophtalmologie
320. Pr. MABROUK Hfid*	Traumatologie Orthopédie
321. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*	Gynécologie Obstétrique
322. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*	Cardiologie
323. Pr. MOUSTAINE My Rachid	Traumatologie Orthopédie
324. Pr. NAITLHO Abdelhamid*	Médecine Interne
325. Pr. OUJILAL Abdelilah	Oto-Rhino-Laryngologie
326. Pr. RACHID Khalid *	Traumatologie Orthopédie
327. Pr. RAISS Mohamed	Chirurgie Générale
328. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*	Pneumophtisiologie
329. Pr. RHOU Hakima	Néphrologie
330. Pr. SIAH Samir *	Anesthésie Réanimation
331. Pr. THIMOU Amal	Pédiatrie
332. Pr. ZENTAR Aziz*	Chirurgie Générale
333. Pr. ZRARA Ibtisam*	Anatomie Pathologique

PROFESSEURS AGREGES :

Janvier 2004

334. Pr. ABDELLAH EI Hassan	Ophtalmologie
335. Pr. AMRANI MariamAnatomie	Pathologique
336. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas	Oto-Rhino-Laryngologie
337. Pr. BENKIRANE Ahmed*	Gastro-Entérologie
338. Pr. BENRAMDANE Larbi*	Chimie Analytique
339. Pr. BOUGHALEM Mohamed*	Anesthésie Réanimation
340. Pr. BOULAADAS Malik	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
341. Pr. BOURAZZA Ahmed*	Neurologie
342. Pr. CHAGAR Belkacem*	Traumatologie Orthopédie
343. Pr. CHERRADI Nadia	Anatomie Pathologique
344. Pr. EL FENNI Jamal*	Radiologie
345. Pr. EL HANCHI ZAKI	Gynécologie Obstétrique
346. Pr. EL KHORASSANI Mohamed	Pédiatrie
347. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*	Cardiologie
348. Pr. HACHI Hafid	Chirurgie Générale
349. Pr. JABOUIRIK Fatima	Pédiatrie
350. Pr. KARMANE Abdelouahed	Ophtalmologie
351. Pr. KHABOUZE Samira	Gynécologie Obstétrique
352. Pr. KHARMAZ Mohamed	Traumatologie Orthopédie
353. Pr. LEZREK Mohammed*	Urologie
354. Pr. MOUGHIL Said	Chirurgie Cardio-Vasculaire
355. Pr. NAOUMI Asmae*	Ophtalmologie
356. Pr. SAADI Nozha	Gynécologie Obstétrique
357. Pr. SASSENOU ISMAIL*	Gastro-Entérologie
358. Pr. TARIB Abdelilah*	Pharmacie Clinique
359. Pr. TIJAMI Fouad	Chirurgie Générale
360. Pr. ZARZUR Jamila	Cardiologie

Janvier 2005

361. Pr. ABBASSI Abdellah	Chirurgie Réparatrice et Plastique
362. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*	Chirurgie Générale
363. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid	Microbiologie
364. Pr. ALLALI Fadoua	Rhumatologie
365. Pr. AMAR Yamama	Néphrologie
366. Pr. AMAZOUZI Abdellah	Ophtalmologie
367. Pr. AZIZ Noureddine*	Radiologie
368. Pr. BAHIRI Rachid	Rhumatologie
369. Pr. BARKAT Amina	Pédiatrie
370. Pr. BENHALIMA Hanane	Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
371. Pr. BENHARBIT Mohamed	Ophtalmologie
372. Pr. BENYASS Aatif	Cardiologie
373. Pr. BERNOUSSI Abdelghani	Ophtalmologie
374. Pr. BOUKLATA Salwa	Radiologie
375. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed	Ophtalmologie
376. Pr. DOUDOUH Abderrahim*	Biophysique
377. Pr. EL HAMZAOUI Sakina	Microbiologie
378. Pr. HAJJI Leila	Cardiologie
379. Pr. HESSISSEN Leila	Pédiatrie
380. Pr. JIDAL Mohamed*	Radiologie

381. Pr. KARIM Abdelouahed	Ophtalmologie
382. Pr. KENDOSSI Mohamed*	Cardiologie
383. Pr. LAAROSSI Mohamed	Chirurgie Cardio-vasculaire
384. Pr. LYAGOUBI Mohammed	Parasitologie
385. Pr. NIAMANE Radouane*	Rhumatologie
386. Pr. RAGALA Abdelhak	Gynécologie Obstétrique
387. Pr. SBIHI Souad	Histo-Embryologie Cytogénétique
388. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam	Ophtalmologie
389. Pr. ZERAIDI Najia	Gynécologie Obstétrique

AVRIL 2006

423. Pr. ACHEMLAL Lahsen*	Rhumatologie
424. Pr. AFIFI Yasser	Dermatologie
425. Pr. AKJOUJ Said*	Radiologie
426. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra	Dermatologie
427. Pr. BELMEKKI Abdelkader*	Hématologie
428. Pr. BENCHEIKH Razika	O.R.L
429. Pr. BIYI Abdelhamid*	Biophysique
430. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine	Chirurgie - Pédiatrique
431. Pr. BOULAHYA Abdellatif*	Chirurgie Cardio – Vasculaire
432. Pr. CHEIKHAOUI Younes	Chirurgie Cardio – Vasculaire
433. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas	Gynécologie Obstétrique
434. Pr. DOGHMI Nawal	Cardiologie
435. Pr. ESSAMRI Wafaa	Gastro-entérologie
436. Pr. FELLAT Ibtissam	Cardiologie
437. Pr. FAROUDY Mamoun	Anesthésie Réanimation
438. Pr. GHADOUANE Mohammed*	Urologie
439. Pr. HARMOUCHE Hicham	Médecine Interne
440. Pr. HANAFI Sidi Mohamed*	Anesthésie Réanimation
441. Pr. IDRIS LAHLOU Amine	Microbiologie
442. Pr. JROUNDI Laila	Radiologie
443. Pr. KARMOUNI Tariq	Urologie
444. Pr. KILI Amina	Pédiatrie
445. Pr. KISRA Hassan	Psychiatrie
446. Pr. KISRA Mounir	Chirurgie – Pédiatrique
447. Pr. KHARCHAFI Aziz*	Médecine Interne
448. Pr. LAATIRIS Abdelkader*	Pharmacie Galénique
449. Pr. LMIMOUNI Badreddine*	Parasitologie
450. Pr. MANSOURI Hamid*	Radiothérapie
451. Pr. NAZIH Naoual	O.R.L
452. Pr. OUANASS Abderrazzak	Psychiatrie
453. Pr. SAFI Soumaya*	Endocrinologie
454. Pr. SEKKAT Fatima Zahra	Psychiatrie
455. Pr. SEFIANI Sana	Anatomie Pathologique
456. Pr. SOUALHI Mouna	Pneumo – Phtisiologie
457. Pr. TELLAL Saida*	Biochimie
458. Pr. ZAHRAOUI Rachida	Pneumo - Phtisiologie

Octobre 2007

458. Pr. LARAQUI HOUSSEINI Leila	Anatomie pathologique
459. Pr. EL MOUSSAOUI Rachid	Anesthésie réanimation
460. Pr. MOUSSAOUI Abdelmajid	Anesthésier réanimation
461. Pr. LALAOUI SALIM Jaafar *	Anesthésie réanimation
462. Pr. BAITE Abdelouahed *	Anesthésie réanimation
463. Pr. TOUATI Zakia	Cardiologie
464. Pr. OUZZIF Ez zohra *	Biochimie
465. Pr. BALOUCH Lhousaine *	Biochimie
466. Pr. SELKANE Chakir *	Chirurgie cardio vasculaire
467. Pr. EL BEKKALI Youssef *	Chirurgie cardio vasculaire
468. Pr. AIT HOUSSA Mahdi *	Chirurgie cardio vasculaire
469. Pr. EL ABSI Mohamed	Chirurgie générale
470. Pr. EHIRCHIOU Abdelkader *	Chirurgie générale
471. Pr. ACHOUR Abdessamad *	Chirurgie générale
472. Pr. TAJDINE Mohammed Tariq *	Chirurgie générale
473. Pr. GHARIB Nouredine	Chirurgie plastique
474. Pr. TABERKANET Mustafa *	Chirurgie vasculaire périphérique
475. Pr. ISMAILI Nadia	Dermatologie
476. Pr. MASRAR Azlarab	Hématologie biologique
477. Pr. RABHI Monsef *	Médecine interne
478. Pr. MRABET Mustapha *	Médecine préventive santé publique et hygiène
479. Pr. SEKHSOKH Yessine *	Microbiologie
480. Pr. SEFFAR Myriame	Microbiologie
481. Pr. LOUZI Lhoussain *	Microbiologie
482. Pr. MRANI Saad *	Virologie
483. Pr. GANA Rachid	Neuro chirurgie
484. Pr. ICHOU Mohamed *	Oncologie médicale
485. Pr. TACHFOUTI Samira	Ophtalmologie
486. Pr. BOUTIMZINE Nourdine	Ophtalmologie
487. Pr. MELLAL Zakaria	Ophtalmologie
488. Pr. AMMAR Haddou *	ORL
489. Pr. AOUI Sarra	Parasitologie
490. Pr. TLIGUI Houssain	Parasitologie
491. Pr. MOUTAJ Redouane *	Parasitologie
492. Pr. ACHACHI Leila	Pneumo phtisiologie
493. Pr. MARC Karima	Pneumo phtisiologie
494. Pr. BENZIANE Hamid *	Pharmacie clinique
495. Pr. CHERKAOUI Naoual *	Pharmacie galénique
496. Pr. EL OMARI Fatima	Psychiatrie
497. Pr. MAHI Mohamed *	Radiologie
498. Pr. RADOUANE Bouchaib *	Radiologie
499. Pr. KEBDANI Tayeb	Radiothérapie
500. Pr. SIFAT Hassan *	Radiothérapie
501. Pr. HADADI Khalid *	Radiothérapie
502. Pr. ABIDI Khalid	Réanimation médicale
503. Pr. MADANI Naoufel	Réanimation médicale
504. Pr. TANANE Mansour *	Traumatologie orthopédie
505. Pr. AMHAJJI Larbi *	Traumatologie orthopédie

Mars 2009

Pr. BJIJOU Younes
Pr. AZENDOUR Hicham *
Pr. BELYAMANI Lahcen *
Pr. BOUHSAIN Sanae *
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. LAMSAOURI Jamal *
Pr. MARMADE Lahcen
Pr. AMAHZOUNE Brahim *
Pr. AIT ALI Abdelmounaim *
Pr. BOUNAIM Ahmed *
Pr. EL MALKI Hadj Omar
Pr. MSSROURI Rahal
Pr. CHTATA Hassan Toufik *
Pr. BOUI Mohammed *
Pr. KABBAJ Nawal
Pr. FATHI Khalid
Pr. MESSAOUDI Nezha *
Pr. CHAKOUR Mohammed *
Pr. DOGHMI Kamal *
Pr. ABOUZAHIR Ali *
Pr. ENNIBI Khalid *
Pr. EL OUENNASS Mostapha
Pr. ZOUHAIR Said*
Pr. L'kassimi Hachemi*
Pr. AKHADDAR Ali *
Pr. AIT BENHADDOU El hachmia
Pr. AGADR Aomar *
Pr. KARBOUBI Lamya
Pr. MESKINI Toufik
Pr. KABIRI Meryem
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani *
Pr. BASSOU Driss *
Pr. ALLALI Nazik
Pr. NASSAR Ittimade
Pr. HASSIKOU Hasna *
Pr. AMINE Bouchra
Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
Pr. KADI Said *

Anatomie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Biochimie
Cardiologie
Chimie Thérapeutique
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Dermatologie
Gastro-entérologie
Gynécologie obstétrique
Hématologie biologique
Hématologie biologique
Hématologie clinique
Médecine interne
Médecine interne
Microbiologie
Microbiologie
Microbiologie
Neuro-chirurgie
Neurologie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Radiologie
Radiologie
Radiologie
Rhumatologie
Rhumatologie
Traumatologie orthopédique
Traumatologie orthopédique

Octobre 2010

Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. CHERRADI Ghizlan
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. ALILOU Mustapha
Pr. KANOUNI Lamya
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. DARBI Abdellatif*
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. MALIH Mohamed*

Médecine interne
Gastro entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Anesthésie réanimation
Radiothérapie
Radiologie
Radiologie
Pédiatrie
Pédiatrie

Pr. BOUSSIF Mohamed*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. RAISSOUNI Zakaria*
Pr. BOUAITY Brahim*
Pr. LEZREK Mounir
Pr. NAZIH Mouna*
Pr. LAMALMI Najat
Pr. ZOUAIDIA Fouad
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. CHADLI Mariama*

Médecine aérologique
Chirurgie plastique et réparatrice
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie générale
Traumatologie orthopédie
ORL
Ophtalmologie
Hématologie
Anatomie pathologique
Anatomie pathologique
Physiologie
Biochimie chimie
Microbiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES **PROFESSEURS**

1. Pr. ABOUDRAR Saadia
2. Pr. ALAMI OUHABI Naima
3. Pr. ALAOUI KATIM
4. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
5. Pr. ANSAR M'hammed
6. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
7. Pr. BOUHOUCHE Ahmed
8. Pr. BOURJOUANE Mohamed
9. Pr. CHAHED OUAZZANI Lalla Chadia
10. Pr. DAKKA Taoufiq
11. Pr. DRAOUI Mustapha
12. Pr. EL GUESSABI Lahcen
13. Pr. ETTAIB Abdelkader
14. Pr. FAOUZI Moulay El Abbes
15. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
16. Pr. IBRAHIMI Azeddine
17. Pr. KABBAJ Ouafae
18. Pr. KHANFRI Jamal Eddine
19. Pr. REDHA Ahlam
20. Pr. OULAD BOUYAHYA IDRISSE Med
21. Pr. TOUATI Driss
22. Pr. ZAHIDI Ahmed
23. Pr. ZELLOU Amina

Physiologie
Biochimie
Pharmacologie
Histologie-Embryologie
Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Applications Pharmaceutiques
Génétique Humaine
Microbiologie
Biochimie
Physiologie
Chimie Analytique
Pharmacognosie
Zootechnie
Pharmacologie
Chimie Organique

Biochimie
Biologie
Biochimie
Chimie Organique
Pharmacognosie
Pharmacologie
Chimie Organique

*** Enseignants Militaires**

Remerciements

À Notre Maître et président de thèse

Monsieur Le Professeur Mohamed ADNAOUI

Professeur De Médecine Interne

C'est tout à notre honneur que vous soyez au Président du jury de cette thèse.

À travers cette dédicace, nous espérons vivement pouvoir exprimer nos respects les plus profonds, ainsi que notre vive reconnaissance.

A Notre Maître et rapporteur de thèse
Monsieur Le Professeur Yahia CHERRAH
Professeur De Pharmacologie

Nous vous remercions de nous faire avoir fait l'honneur de nous confier ce travail.

Acceptez, cher maître, l'hommage de notre gratitude qui, si grande qu'elle puisse être, ne sera jamais à la hauteur de votre dévouement.

Vos qualités humaines et vos compétences forment un tout que nous avons toujours apprécié au cours de nos études.

Nous voudrions vous transmettre, à travers cette dédicace, l'expression de nos respects les plus dévoués.

A Notre Maître et Juge de Thèse

Madame Katim ALAOUI

Professeur De Pharmacologie

Nous vous remercions pour la spontanéité avec laquelle vous avez accepté de juger cette thèse.

Vous nous faites un très bon exemple à suivre par vos compétences et vos qualités morales.

Nous vous prions de recevoir ici l'expression de nos respects les plus considérables.

A Notre Maître et juge de thèse

Madame Amina BARKAT

Professeur De Pédiatrie

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous accordez en acceptant de juger notre thèse.

Votre compétence et votre dynamisme ont suscité en nous une grande admiration et sont pour vos élèves un exemple à suivre.

Veillez agréer, Madame, l'expression de nos respects les plus distingués.

♣ Je tiens à remercier aussi mon professeur

Mr. Samir AHID ♣:

Vous m'avez fait l'honneur de diriger mon travail. Votre dévouement, vos compétences et vos qualités humaines suscitent mon admiration.

Permettez-moi de vous exprimer ma sincère gratitude pour m'avoir encadré tout au long de l'élaboration de ce travail.

DEDICACES

Je dédie cette thèse à...

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

إِلَى الْبَارِي

A ALLAH

Tout puissant

Qui m'a inspiré

Qui m'a guidé dans le bon chemin

Je te dois ce que je suis devenue

Louanges et remerciements

Pour ta clémence et miséricorde

Mes très chers parents Ahmed Lekhdar et Malika Elkadi : Je vous aime infiniment que dieu vous gardent.

Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.

Votre bonté et votre générosité sont sans limite.

Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.

J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fière de moi, et que je réalise l'un de vos rêves.

Mes sœurs : Fatima, Sanae, Ghizlane , Wafae.

Mon petit frère Mohammed amine.

Mes adorables nièces et neveux : Aya, Douae, Oussama, Saif-eddine, Wadie

Mes chers grands parents

Et à tous Les membres de la famille de LEKHDAR

Mes cher(e)s ami(e)s de la faculté de médecine et de pharmacie de Rabat et de facebook.

J'espère avoir été à la hauteur de vos
estimes et que ce travail soit un témoignage
de mes sentiments les
plus chers que j'ai pour vous et représente
le bon modèle pour vous.
Que Dieu vous protège et vous accorde un
brillant
avenir avec une vie pleine de joie,
de bonheur et Succès.

Un remerciement énorme et spéciale à
Noureddine Laazzabi

Vous avez toujours fait la preuve
d'attachement, de sincérité,
et de considération envers ma personne.
Votre aide, votre générosité extrême, votre
soutien durant tout ma vie personnel et
universitaire.

Que Dieu vous protège et vous accorde un
brillant avenir avec une vie pleine de joie,
de bonheur et de succès.

A tous les professeurs auprès de qui
j'ai eu
l'honneur d'apprendre.
A tous ceux qui ont participé de loin
ou de près
à la réalisation de ce travail.
A tous ceux qui me sont chers

A toutes les personnes non citées
et qui savent que je pense à eux
A tous les musulmans

Liste des figures

Figure N°	Page N°
Figure (1) : Les paramètres pharmacocinétiques mi en jeu dans l'évaluation de l'absorption du médicament..	16
Figure(2) : La comparaison de deux profils de dissolution de la ciprofloxacine co-administrés avec l'eau et du lait à faible teneur en matières grasses (à pH 1,2).	22
Figure (3) : Le mode et l'intensité d'action des constituants des jus de fruits au niveau des transporteurs membranaires des entérocytes :(OATP, P-gp).	26
Figure (4) : L'évolution de la concentration plasmatique en fexofénadine en fonction du temps.	27
Figure (5) : Les modifications possible du profile cinétique.	29
Figure (6) : La concentration plasmatique de la fèlodipine (comprimé dosé à 5mg) en fonction du temps.	35
Figure (7) : Le métabolisme de la fèlodipine par le cyt P450 3A4 au niveau des entérocytes et des hépatocytes, en l'absence ou en présence de jus de pamplemousse.	36
Figure (8) : La dégradation enzymatique des acides aminés aromatique en amines biogènes.	42
Figure (9) : Le métabolisme de la tyramine alimentaire.	43
Figure (10) : L'accumulation de la noradrénaline synaptique suite à un repas riche en tyramine (fromage) associé au traitement par IMAO.	44

Liste des abréviations

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé.
A.P.H.I.	Association de Pharmacie Hospitalière de l'Ile de France.
AUC « SSC »	Area Under Curve « Surface Sous la Courbe ».
BdO	Biodisponibilité orale.
Cyto P450	Cytochrome P 450.
Cmax	Concentration maximale.
HAS	Haute Autorité de santé.
INR	International Normalized Ratio.
IMAO	Inhibiteur Monoamine Oxydase
JCAHO	Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations « La Commission mixte sur l'accréditation de l'Organisations des soins de santé »
OATP	Organic Anion Transporting Polypeptide« Anion Organique de Transport Polypeptidique»
P-gp	glycoprotéine P-gp
Tmax	Temps maximal
VO	Voie orale

Table des matières

Introduction	1
Chapitre I:.....	5
I 1. Définition.....	6
I 2. Historique.....	6
Chapitre II : Caractéristiques des différents aliments :.....	8
II 1. La diète marocaine.....	9
II 2. La diète internationale.....	10
Chapitre III: les différents types d'interactions médicaments/aliments :	12
III 1. Interactions Pharmacocinétiques :.....	14
III 1.1. Influence des aliments sur l'absorption des médicaments.....	15
III 1.2. Influence des aliments sur la distribution des médicaments.....	30
III 1.3. Influence des aliments sur le métabolisme des médicaments.....	32
III 1.4. Influence des aliments sur l'élimination des médicaments.....	39
III 2. Interactions pharmacodynamiques :.....	41
III 2.1. Influence des amines biogènes alimentaires.....	41
III 2.2. Influence de la vitamine K alimentaire.....	45
III 2.3. Autres influences alimentaires :.....	46
III 2.3. 1. Influence de la caféine.....	46
III 2.3.2. Influence d'aliments riches en fibres hydrosolubles.....	46
III 2.3. 3. Influence d'aliments riches en acide phytique.....	47
III 2.3.4 .Influence d'aliments riches en potassium 'K'.....	47
III 2.3.5. Influence d'aliments riches en thioglucosides.....	48
III 2.3. 6. Influence d'aliments riches en nitrates et en nitrites.....	49
III 2.3. 7. Influence d'aliments riches en nitrates et en sulfites.....	49
III 2. 3.8. Influence d'aliments riches en acide glycyrrhétique.....	50

III 2.3.9. Influence des boissons alcoolisées dans l'activité et la toxicité des médicaments	50
III 3. Interactions médicament aliment d'ordre galénique.....	51
Chapitre IV : L'eau et le médicament.....	52
Chapitre V : Facteurs de risques intervenants.....	54
Chapitre VI: interactions médicament/aliment et personnes à risques.....	58
VI 1 .les personnes âgées.....	59
VI 2. La femme enceinte et allaitante.....	61
VI 3. Enfant, adolescent et nourrisson.....	61
VI 4. Personne hospitalisée sous traitement.....	62
Chapitre VII: Nutrition entérale et interactions médicament –aliment.....	66
Chapitre VIII : Rôle du pharmacien, conduite thérapeutique et conseils pratiques.....	69
Conclusion.....	74
Tableaux annexes.....	76
Résumé	
Bibliographie	

Introduction

« A quel moment doit-on prendre un médicament: avant, pendant ou après le repas?!» Cette question est fréquemment posée aux médecins et aux pharmaciens, qui ne disposent le plus souvent pour y répondre que d'informations succinctes et éparpillées sur un nombre limité de substances pris par voie orale (VO), c'est ainsi que nous avons estimé 15% des erreurs rapportés sur l'horaire d'administration dans un système de distribution globale [1-4]. Ce problème de la mauvaise utilisation des médicaments, s'avise souvent dans les pays caractérisés par le processus «d'automédication», celui-ci est souvent observé au niveau des officines marocaines, surtout pour les médicaments OTC (over the counter) ou produits de comptoir, qui sont soit sous ordonnance soit disponibles en vente libre, en effet des études ont affiché une évolution de 38 % à 49% entre l'année 2000 et 2008 des Marocains qui s'automédiquent sans recommandations des pharmaciens là-dessus, ces résultats nous permettent de conclure que plus le profil d'automédication et la mauvaise utilisation des médicaments s'accroissent, plus nous serons face aux différentes interactions avec les médicaments, tant que les Marocains sont méfiants et inconscients aux risques engendrés, dans le manque du conseil officinal. D'un autre côté un taux de prévalence de 3,9% à 13,3%, a été associé sur les effets indésirables des médicaments, pendant l'hospitalisation des patients, suite à l'absence des études épidémiologiques et cliniques bien conçues via des mécanismes d'interactions.

Apparemment, la notion d'interaction avec les médicaments est communément admise dans l'esprit populaire en ce qui concerne celle évoquée par l'alcool, mais qu'en est-il d'autres substances que nous absorbons tout au long de la journée avec tant d'enthousiasme ?

En effet, les autorités sanitaires tels que l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM), la Haute autorité de Santé (HAS), le Comité de la Sécurité des Médicaments (CSM), l'Agence Fédérale Américaine des produits alimentaires et médicamenteux (FDA), La Commission mixte sur l'accréditation des soins de santé Organisations (JCAHO) et d'autres, ont tiré la sonnette d'alarme concernant l'étude

d'une interaction qui est encore méconnue à l'échelle internationale c'est « l'interaction médicament/aliment » qui pose un problème difficile et complexe à déterminer avec précision, d'ailleurs ce n'est pas surprenant de constater un tel potentiel d'interaction, causant des effets indésirables des médicaments, puisque ces molécules de formes orales empruntent les mêmes voies d'administration avec les éléments nutritifs, tout au long du tube digestif, dont l'alimentation est considérée comme la source directe affectant le profil thérapeutique de notre médication, et qu'elle peut aboutir soit à une diminution de l'efficacité du médicament, soit à un accroissement des effets indésirables ou toxiques.

Dans ce terme nous distinguons trois types d'interactions médicaments aliments : une interaction d'ordre pharmacocinétique, elle concerne essentiellement la résorption, le métabolisme et à moindre degré l'élimination, correspondant à une variation de la concentration sanguine du médicament à son site d'action, résultant des modifications des effets thérapeutiques. L'autre est d'ordre pharmacodynamique, dont les variations des effets pharmacologiques du médicament, sont spécifiques de chaque molécule avec un renforcement de l'effet pharmacologique. Et enfin une d'ordre galénique ou pharmaceutique, mais de moindre conséquence par rapport aux précédentes où la nourriture peut influencer la forme galénique du médicament.

Finalement, nous sommes amenés à faire rappel sur un certain nombre de questions qui se posent encore, sur la manière dont les professionnels de santé se comportent, comment sont-ils prêts à fournir les informations correctes aux patients? Ont-ils les outils et les connaissances profonds et nécessaires à portée de main pour donner un bon conseil et minimiser les risques d'interactions? y-a-t-il des études in vivo/ in vitro spécifiques et actualisées, en vue de mettre en évidence des nouveaux mécanismes d'interactions médicaments/aliments, pour évaluer la pertinence clinique et visualiser l'impact de la prise alimentaire, sur l'efficacité de notre médication **[1-11]**.

Dans ce sujet, nous essayerons d'entamer, tout d'abord l'influence de l'alimentation sur la pharmacocinétique puis, sur l'activité ou la toxicité des médicaments administrés par voie orale (per os).

➤ Le but de ce travail est :

- De comprendre et mettre en évidence les mécanismes d'interactions médicaments /aliments sous-jacents, afin de garantir l'efficacité du traitement et améliorer la sécurité d'emploi.

-D'évoquer l'influence de la nature des aliments et des boissons, afin de lancer le point sur la bonne pratique du traitement médicamenteux, et d'assurer une nutrition saine, comme le présente le tableau annexe de recommandation (I).

-Informers les professionnels de santé, du potentiel d'interaction médicament -aliment.

-Identifier les facteurs de risques intervenants. Et aborder le point sur la gravité clinique d'interaction, qui varie selon les personnes.

-Essayer de faciliter la tâche du corps médical, pharmaceutique et paramédical dans la recherche d'une optimisation de l'effet thérapeutique, d'une part, et d'autre part motiver les professionnels de santé à mieux s'informer de cette interaction par l'étude rigoureuse des mécanismes impliqués, en vue de mieux gérer ces interactions sans nuire à l'efficacité des traitements et en assurant une alimentation optimale.

Chapitre I :

Définitions et historiques

I. 1. Définition :

➤ Interaction médicament/aliment :

Elle est définie comme une interaction résultante d'une relation, physique, chimique physiologique, physiopathologique entre un médicament et un aliment, plusieurs éléments nutritifs, des aliments en général, ou l'état nutritionnel. Une interaction est considérée comme cliniquement significative si elle modifie la réponse pharmacothérapeutique où compromet l'état nutritionnel. Les conséquences cliniques d'une interaction sont liées à des altérations de la disposition et de l'effet des médicaments ou des éléments nutritifs. Le terme 'disposition' se réfère à l'absorption, la distribution, et l'élimination d'un médicament ou d'un nutriment. Le terme 'effet' se réfère à l'action physiologique d'un médicament ou d'un nutriment au niveau des cibles cellulaires ou subcellulaires [9, 12].

I. 2. Quelques interactions médicament/aliment dans l'histoire :

Pendant des années, le potentiel d'interactions entre un traitement médicamenteux et la nutrition a été à peine mentionné dans les ouvrages de référence qui devraient probablement avoir discuté le sujet. Cela a commencé à changer avec la publication des résultats classiques tels que l'influence de la carence en vitamine C sur l'action des barbituriques, l'influence du fer sur l'absorption de la tétracycline, l'influence de l'isoniazide sur le métabolisme de la vitamine B6, ainsi que des critiques sur l'impact de la malnutrition sur l'élimination des médicaments, l'effet des aliments sur l'absorption des médicaments, et l'influence des drogues sur la disposition des nutriments [9]. A ce terme nous avons pu exposer quelques découvertes chronologiques d'interaction médicaments –aliments comme le suivant :

-Depuis 1945 : des études cliniques ont été faites par (Davies, 1963 ; Asatoor et al, 1963; Blackw et al.), et publiés par de nombreux articles sur les amines biogènes (BA) contenant dans des aliments riches en tyramine suite à l'identification de la réaction du fromage appelé « crise hypertensive » induite par la tyramine alimentaire avec des inhibiteurs de la monoamine oxydase (IMAO) [8].

-En 1980 : Constitution d'un groupe de travail de l'association de pharmacie hospitalière de l'Ile de France (A.P.H.I). Dans le but d'établir, à partir de la collecte de données scientifiques, une liste de médicaments à administrer en dehors ou au cours des repas, mais cet objectif initial s'est vite révélé trop limité car il est nécessaire de tenir compte de plusieurs facteurs en relation avec le repas et le médicament [4].

-En 1989: l'effet du jus de pamplemousse sur la biodisponibilité orale (BdO) de certains médicaments a été observé par hasard, (par Bailey DG et son équipe), quant le jus de pamplemousse était utilisé pour masquer le goût de l'alcool, afin d'étudier les interactions entre l'alcool et des dihydropyridines [13-16].

-En 1995 : Dans une édition du mois d'avril (American Family Physician), le Dr Julienne Kirk, auteur d'un examen d'un article intitulé «Significant Drug-Nutrient Interactions», dont il a démontré, l'impact négatif de certains nutriments pouvant avoir lieu pendant la thérapie médicamenteuse [17].

-En 2007 : Taniguchi, a signalé un cas de purpura chez un patient de 79 ans, associé à l'ingestion concomitante de jus de pamplemousse en parallèle avec la prise de cilostazol et l'aspirine, il a remarqués que la purpura a disparu lors de l'arrêt de la prise de ce jus , bien que son médicament n'a pas été altéré. Donc il a conclu que la cause la plus probable de son purpura, est due à une augmentation du taux sanguin de (cilostazol), par le processus d'inhibition enzymatique du jus de pamplemousse [8].

Chapitre II

**Caractéristiques des
Différents Aliments**

II.1. La diète marocaine :

Le modèle de consommation alimentaire du Maroc, évoqué par l'organisation des nations unies pour l'alimentation et l'agriculture (FAO), montre qu'il est encore largement dominé par les féculents et les céréales (de 62%), principalement le blé tendre. Celui-ci s'est progressivement substitué aux céréales traditionnelles qu'étaient le blé dur et l'orge, notamment dans la préparation du pain. Ce dernier est consommé à chaque repas, en accompagnement du plat de base qu'est le tagine, ragoût à base de légumes et/ou légumineuses, préparé avec ou sans viande, en revanche, la consommation de pâtes alimentaires devient de plus en plus courante :

Les fruits et légumes occupent une place importante dans l'alimentation. Ce groupe d'aliments comporte principalement des agrumes (oranges, clémentines, mandarine), des pommes, des poires, des raisins, des tomates et des légumes à tubercules. Les pommes de terre occupent également une place de choix dans l'alimentation: elles entrent dans la composition des tagines et sont aussi de plus en plus consommées sous forme de frites, très prisées par les jeunes. L'alimentation comporte également des légumineuses, notamment des lentilles, des pois chiches, des petits pois secs et des fèves sèches.

La viande de volaille se substitue progressivement à la viande bovine et ovine en raison de son prix plus abordable. Malgré les importantes ressources halieutiques du pays, le poisson reste peu consommé. Du côté des boissons, le thé est très largement consommé tout au long de la journée.

Cependant, le Maroc et un pays méditerranéen qui connaît une transition alimentaire touchant le milieu urbain et rural. L'urbanisation, le développement économique et la mondialisation sont à l'origine de modifications des habitudes alimentaires. Une part importante de la population, surtout urbaine, est attirée par la facilité qu'offrent les produits alimentaires prêts à la consommation (produits localement ou importés), ce qui favorise la consommation d'aliments plus riches en sucre et en graisses. Grâce à un accès grandissant aux informations nutritionnelles et de santé, on note d'un autre côté

un retour vers les produits alimentaires traditionnels (huiles d'olive et d'argan, céréales complètes, orge, fruit de cactus, mauve, etc.) et aux méthodes culinaires traditionnelles (préparation à domicile du pain ou du couscous...etc. Toutefois les boissons alcoolisées sont moins consommées par les marocains par rapport aux autres pays ce qui est avantageux de ne pas trop occasionner l'interaction d'alcool avec la méditation [19,20].

II .2. Le régime d'alimentation méditerranéen :

A l'analyse, on perçoit des modèles alimentaires encore fortement différenciés, entre le nord, le sud et l'est et même entre les différents pays composant chaque sous région. Ce qui rend la structure de la ration alimentaire se différencie, entre le Nord, les Balkans et le sud méditerranéen.

➤ Au Sud méditerranéen :

La base alimentaire du sud se caractérise par :

- Une forte consommation de légumes et de fruits variés, frais et secs, de céréales et de légumineuses.
- Une faible consommation de viande rouge, à l'exception de la viande ovine et caprine.
- Une faible consommation de lait, mais beaucoup de fromages frais de brebis ou de Chèvre, du lait fermenté (leben, raïb,...) et des yaourts.
- Une large utilisation d'herbes aromatiques et d'épices, de vinaigre ou citron de matières grasses ajoutées sous forme d'huile d'olive essentiellement.
- De l'alcool consommé modérément et au cours des repas.

➤ Au niveau de la Méditerranée européenne :

L'alimentation est riche en produits animaux et présente depuis les années 1990 une structure très proche du modèle occidentale avec seulement d'avantages de poissons, légumineuses et moins de sucre.

➤ Dans les pays Balkaniques :

L'alimentation est avant tout végétale (10% et moins de calories sont d'origine animale), avec les céréales comme base, et complété par des légumineuses riches en protéines. La ration alimentaire des pays riverains du nord est deux fois plus dispendieuse en équivalent végétal qu'au sud. Elle présente une structure très proche de celle du modèle occidental, avec seulement plus de poissons et de légumineuses et moins de sucre. Le régime alimentaire des pays balkaniques présente une structure intermédiaire entre le nord et le sud très diversifié : relativement plus riche en produits animaux qu'au sud, la ration contient aussi relativement plus de céréales et légumineuses qu'au nord [19,20].

Chapitre III

**Les différents types
d'interactions
Médicament /Aliment**

Certains aliments sont ingérés en même temps ou successivement avec les médicaments sous forme orale. Cela leur rendent d'être la source clé de trois mécanismes d'interaction entre les médicaments et les aliments : des interactions d'ordre pharmacocinétiques sont en relation avec le l'absorption, la distribution, le métabolisme, et l'excrétion du médicament. Dans ce cas les aliments modifient les concentrations sanguines de la molécule, ces variations de concentrations peuvent être de l'ordre de +/-30 % voire même plus et dans ces cas, d'une part les augmentations de concentrations risquent d'entraîner une majoration des effets indésirables, et dans d'autre part les diminutions de concentrations peuvent aboutir à l'inefficacité ou l'échec du traitement, contrairement aux interactions pharmacodynamiques ,les moins fréquentés(sont en relation directe avec l'activité ou la toxicité du médicament) pouvant être comme des effets additifs, synergiques ou antagonistes d'un médicament et qui est spécifiques de chaque molécule, l'exemple le plus classique étant une réduction d'activité des anti-vitamine K (AVK) par compétition avec la vitamine K contenue dans certains aliments présentés par le tableau (II), exemple : choux , légumes vertes , brocoli, le thé...etc.).Cela ne s'accompagne pas de modifications des concentrations sanguines des médicaments, dans ce cas l'interaction médicament-aliment se produit au niveau de la cible thérapeutique, tel que le récepteur. Concernant la troisième interaction est celle d'ordre pharmaceutiques ou affectant la formulation galénique, celle –ci reste pas bien défini par les recherches cliniques [6, 8, 21,22].

- Méthodologie d'études :

Sur le plan réglementaire, l'effet de l'alimentation doit être exploré précocement au cours du développement clinique d'un nouveau médicament. Pour des raisons méthodologiques, les études d'interactions médicament-aliment, doivent être randomisées.

En générale, la plupart des données disponibles sont issus d'études pharmacocinétiques in vivo, chez des jeunes volontaires sains (pour les raisons de tolérance), qui ne sont pas systématiquement transposables au sujet malade, ces derniers sont souvent des personnes âgées [21, 23,24].

D'une manière générale, il existe des discordances in vivo, et in vitro, qui soulèvent des questions sur la façon dont la recherche clinique a été menée et interprétée. En outre, l'influence de la nourriture sur l'efficacité et la tolérance du médicament est extrêmement difficile à prédire sur la base de considérations théoriques ou expérimentales, et les approches pratiques dans la gestion de ces interactions sont difficiles à formuler et la possibilité de mieux prévoir les conséquences cliniques du mécanisme de l'interaction, est désormais encore assez limitée, suite à la variabilité alimentaire selon les habitudes des individus suivis [12, 21, 23,24].

III .1. Interactions Pharmacocinétiques :

➤ Approche : La pharmacocinétique a pour but d'étudier le devenir d'un médicament dans l'organisme, la détermination des paramètres pharmacocinétiques, apporte les informations permettant de choisir les voies d'administration et d'adapter les posologies. Nous distinguons schématiquement quatre étapes pharmacocinétiques du médicament (l'absorption, la diffusion, le métabolisme, l'élimination [25, 26-28].

Ces cheminements nous permettent de retracer la mise en évidence des différents mécanismes pouvant être modifiés par la prise parallèle d'aliments. Pourtant une interaction pharmacocinétique ou physico-chimique peut survenir dans ces différents stades au niveau digestif. Ce genre d'interaction étant le plus remarquable sur le plan clinique que celle du genre pharmacodynamique. En d'autres termes, la

présence ou l'absence de certains nutriments dans le tractus gastro-intestinal et/ou dans le système physiologique du corps comme dans le sang, risque d'améliorer ou de détériorer l'absorption qui semble la plus touchée par différents mécanismes tels que : la modification du pH gastrique, la modification du temps du vidange gastrique, La modification des sécrétions digestives, la modification du transport membranaire et les réactions de complexation. De même le processus d'induction ou d'inhibition enzymatique peut affecter le métabolisme hépatique du médicament, ce qui a comme conséquences sur l'activité voire même sur la toxicité du médicament. Par contre les étapes de distribution et d'élimination restent les moins affectées. [4, 6, 29,30].

III .1.1. Influence des aliments sur l'absorption des médicaments :

•Paramètres pharmacocinétiques mis en jeu :

le terme « absorption » est utilisé dans le sens systémique pour désigner l'ensemble des processus de transfert du principe actif du site d'administration vers la circulation. Par contre, le terme « résorption » définit localement le passage progressif du médicament à travers la paroi d'un organe.

Généralement, on caractérise l'absorption sur la base de son degré de complétude et de sa vitesse d'absorption, qui se reflètent par les paramètres pharmacocinétiques suivants :(Cmax, Tmax, l'aire sous la courbe (AUC), BdO, temps demi vie ($T_{1/2}$), (résumés par la figure ci-dessous), dont notre alimentation a pour effet direct sur leur variations pharmacocinétiques [31,32] :

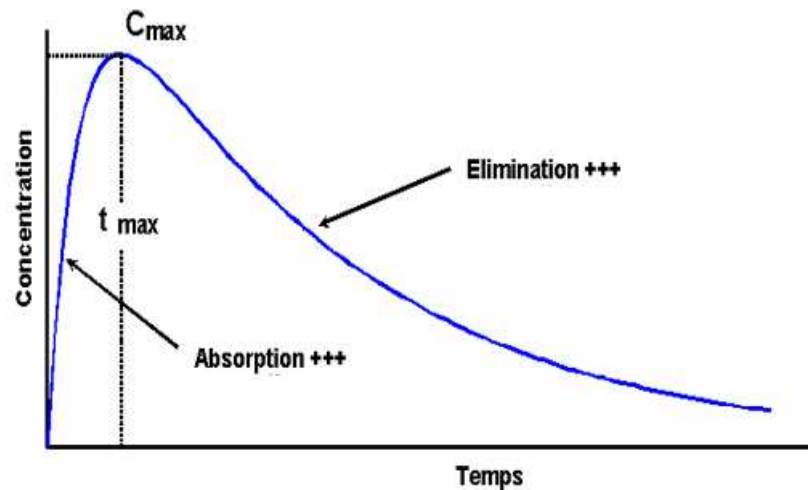


Figure (1) : les paramètres pharmacocinétiques mis en jeu dans l'évaluation de l'absorption du médicament [31].

Cependant, la plupart des médicaments administrés par (VO), vont être absorbés au niveau de l'intestin grêle en même temps que les aliments et les boissons, c'est ainsi que les interactions pharmacocinétiques les plus importantes, sont celles qui affectent la vitesse ou la quantité d'absorption, qui sont plus ou moins complexes et d'importance inégale sur les paramètres physiologiques tels: les variations du pH, du temps de vidange gastrique, ou sur les sécrétions digestives et des modifications des mouvements de passages transmembranaires, ou encore en interagissant directement avec les médicaments par la réduction de la fraction qui parvient à la circulation générale après administration orale [1,4,5,33,39].

Toutefois, l'influence de repas sur l'augmentation ou la diminution de l'intensité et la vitesse d'absorption intervient surtout lors des premières prises des médicaments dans un état d'équilibre et dans certains cas la BdO peut être affectée.

Ajoutons que la dissolution dans le tube digestif et la résorption du principe actif à travers les membranes gastro-intestinales, sont en fonction des propriétés physico-chimiques des molécules, tels que leur état d'ionisation et leur polarité. C'est pourquoi le respect du calendrier de la prise médicamenteuse est important. Certains

médicaments sont mieux absorbés sur un estomac vide, tandis que d'autres sont mieux absorbés au cours des repas ou avec un estomac remplis, par préférence la prise du médicament doit être 1 h avant ou 2 h après les repas pour permettre d'éviter toute interaction, Comme c'est indiqué dans les tableaux annexes **(Ia-Ik)**. [4, 5, 9, 24,25].

III .1.1.1. Modification du pH gastrique de la sécrétion acide :

L'alimentation est un facteur de variation du pH au niveau stomacale et agit aussi par son effet tampon. Elle entraîne une augmentation du pH stomacal (à jeun le matin, l'estomac contient de faibles volumes de liquide à pH très acide autour de 1,7-1,9). (Le tableau annexe **III**) indique que le pH postprandial qui varie selon la nature des aliments, cette élévation de pH a plusieurs conséquences [2,4]

1.1.1.1 Modification de l'état d'ionisation des molécules :

La résorption d'un principe actif à travers les muqueuses du tractus digestif, se fait essentiellement par diffusion passive et dans ce cas, seule la fraction non ionisée peut franchir la membrane lipodique. Hors, l'état d'ionisation des médicaments :(apolaires ionisables et médicaments polaires ionisables, comme présenté par le tableau annexe **(IV)**) est fonction du pH du milieu gastro-intestinal. Le pH est donc un facteur limitant l'absorption des médicaments ionisables, d'autant plus qu'en l'absence de métabolisme pré-systémique intestinal et hépatique, le facteur déterminant la biodisponibilité est la quantité résorbée à travers les muqueuses digestives [4,5].

De ce fait, l'augmentation du pH par la présence du bol alimentaire peut conduire à une modification de l'état d'ionisation de la molécule et donc une modification de la diffusion de cette dernière à travers la membrane cellulaire. Par exemple, l'acide Acétylsalicylique ($pK_a = 3,5$) est presque totalement sous forme non ionisée à un pH de 1,5 (le matin à jeun) .Ainsi les acides faibles comme la Pénicillamine ou l'érythromycine sont particulièrement sensibles aux variations de pH et un repas peut leur faire perdre jusqu'à 50% de leur biodisponibilité [2, 4, 5,24].

1.1.1.2. Modification de la solubilisation :

La solubilisation d'un principe actif dépend aussi du pH du milieu gastrique. Les acides faibles sont moins solubles en milieu acide alors que les bases faibles le sont moins en milieu alcalin, (voire exemples dans le tableau annexe (V)) et toute modification, même modérée, du pH digestif peut avoir des conséquences non négligeables sur la solubilisation des médicaments [2,4].

A titre d'exemple, lorsque le pH augmente suite à l'action neutralisante d'un repas, les bases faibles (indinavir, itraconazole...), se précipitent, alors que les acides faibles (saquinavir) se solubilisent, par contre, n'a pas d'effet sur la résorption de (ritronavir) Concernant les antibiotiques en particulier les tétracyclines de la première génération sont bien résorbés au cours du repas , par contre pour des tétracycline de deuxième génération (minocycline, doxycycline) leur résorption est moins affectée, la prise au cours du repas est souhaitable (sauf avec repas riche en calcium). Cependant plus le pH augmente et plus la solubilisation diminue et même la résorption (celle-ci est nulle à pH =5). Pour le (kétoconazole), substance dibasique faible, présente un comportement identique et la prise au cours du repas est habituellement conseillé .A conclure un acide faible doit être administré en dehors du repas c'est-à-dire une ½ h à 1h avant le repas ou 2h après, alors qu'une base faible, au cours du repas (les tableaux annexes I-f / I-g) [2, 4, 5,24].

➤ **influence des boissons lactières sur les variations du pH**

-Le pH du lait est relativement élevé ou alcalin, ce qui le rend susceptible d'améliorer la tolérance digestive de certains principes actif irritants. Ce qui caractérise les produits laitiers par leur rôle de tampon ; ils vont protéger la muqueuse gastrique des effets indésirables de certaines molécules (exemple les AINS.), dont il est souhaitable de les prendre en cours de repas ou avec le lait.

De même, un régime lacté conduit au ralentissement de la cicatrisation d'un ulcère duodéal chez les ulcéreux traité par la cimétidine.

NB : le caractère du pH alcalin du lait peut conduire à une dissolution prématurée d'un enrobage gastro-intestinal, donc l'intérêt de cette forme galénique est désormais perdu, et des troubles gastriques peuvent se produire, cela concerne surtout le bisacodyl ou certains sels de potassium. [2,4].

III 1.1.2. Modification du temps de vidange gastrique ou la motricité gastro-intestinale :

Au cours d'une vidange gastrique, le médicament franchit le pylore pour arriver à l'intestin. A jeun, le passage intestinal ou la vidange gastrique est rapide, il dure 10 à 30 minutes. Par contre cette vidange débute 1 à 4h après le repas. Notre alimentation allonge donc le séjour du principe actif dans l'estomac puisque le bol alimentaire doit parvenir à une consistance convenable.

Tandis qu'à teneur calorique identique, le temps de vidange gastrique est comparable indépendamment des proportions en glucides, lipides et protéines. Ajoutons que les fibres régulent le transit intestinal, en l'accéléralant en cas de transit ralenti et vice-versa Par exemple les éléments d'acides gras à contenu calorique élevé retardent d'avantager la vidange gastrique des médicaments que les éléments des hydrates ou des protéines trouvés dans les repas, donc un ralentissement de la vidange va favoriser la résorption gastrique des médicaments. De même la modification de la vidange est particulièrement agressive pour le médicament qui peut passer d'un milieu de pH 1 à un milieu de pH 6. Les facteurs modifiant la vitesse de vidange gastrique sont recensés dans (le tableau annexe (VI)). [2, 4, 5,24].

➤ **Autres exemples d'aliments ou des boissons influençant la vidange gastrique :**

- le présence d'huiles minérales peut par exemple accélérer le transit et diminuer la résorption des anticoagulants, ou des vitamines liposolubles. A l'inverse le péristaltisme est réduit par des aliments comme les carottes, le riz, la caroube, le chocolat [4].

-une consommation excessive d'alcool endommage la muqueuse gastrique et duodénale, les boissons fortement alcoolisées ralentissent la vidange gastrique, ce qui permet de renforcer l'efficacité de l'extraction hépatique [24].

-La caféine accroît la solubilité et la résorption de l'ergotamine.

-l'influence des boissons gazeuses, des sodas et du « PASTIS sans ALCOOL » sont caractérisés par leur forte teneur en sucre, en acide phosphorique et en gaz, avec une basse température (car sont des boissons surtout rafraîchissantes), et en habitudes sont consommés en grand volume, ces facteurs accélèrent la vidange gastrique par l'augmentation du péristaltisme intestinale [4,6].

-les aliments riches en fibres et en pectine : L'adsorption des fibres non digestibles trouvées dans les aliments (présentée par le tableau II) et leur fixation sur les médicaments, font baisser le taux d'absorption, un effet marqué surtout chez les pays méditerranéen les plus consommateurs de ce genre d'aliments. Une forte teneur en pectine augmente la viscosité du bol alimentaire, donc le temps de vidange gastrique et toute modification du péristaltisme intestinal influence la résorption des molécules de façon variable. [4]:

-les fibres prolongent l'absorption de la digoxine, et les antidépresseurs tricycliques (amitriptyline ; Clomipramine, dosulépine, imipramine, maprotiline, trimipramine...

-Ils diminuent de 28% la BdO de la phénoxy méthicilline.

-La pectine et le son d'avoine empêchent la résorption de la lovastatine, d'où une perte de l'activité hypolipémiant.

-La lévothyroxine est trop adsorbée chez les patients qui suivent un régime riche en fibres provoquant son inefficacité. Les patients hypothyroïdiens qui suivent un régime riche en fibres demandent une dose de thyroxine plus élevée car l'hormone thyroïdienne étant adsorbée, également pour le lithium qui est trop adsorbé par ces fibres [5,8, 11, 21, 24,25, 30].

III 1.1.3. Modification des sécrétions digestives :

- La mucine :

La sécrétion de mucine est stimulée au cours d'un repas, cela entraîne une diminution de la résorption de certaines substances (comme les tétracyclines) par formation de chélates, et une diminution de la dissolution des formes 'comprimé' [2,4].

- La sécrétion biliaire :

La présence d'aliments dans le tractus gastro-intestinal entraîne la décharge de sels biliaires stockés dans la vésicule biliaire toutes les 30 minutes, pendant 2 à 3h. Un repas riche en acide gras stimule davantage la sécrétion biliaire [5].

Cette forte sécrétion ralentit le transit intestinal et permet la dissolution et donc elle favorise une meilleure solubilisation de certaines molécules, de caractères apolaires non ionisables ou peu solubles (liposolubles) par incorporation dans les micelles, comme exemple : les antifongiques (itraconazole, kétoconazole, griséofulvine), isotrétinoïne, tamusoline, carbamazépine, labetalol, la phénytoïne, les hypotenseurs : leur absorption est augmentée par le repas gras, ce qui est satisfaisant à leur efficacités (La solubilité est le facteur limitant l'absorption de cette classe de médicaments). Egalement, la sécrétion biliaire est en mesure de complexer certains médicaments polaires non ionisables, neutralisant ainsi leur résorption Per Os notamment les aminosides (kanamycine, néomycine...), voir les tableaux annexes (**Ia- Id-Ig**). [2, 4,5].

III.1.1.4. Complexation et insolubilisation :

Certains aliments riches en cations métallique ou ion bivalents comme le calcium, le magnésium ou le fer (voire exemples le tableau annexe **II**) entraînent une diminution de l'absorption médicamenteuse par formation de complexes insolubles avec certains médicaments. Comme exemple très connu : Le calcium présent dans le lait, forme des chélates insolubles avec les antibiotiques tels que les tétracyclines et les fluoroquinolones, qui sont les plus touchés par cette interaction. En effet la BdO des

tétracyclines est réduite de 46 à 57% lorsqu'ils sont pris avec de la nourriture sans calcium, et de 50 à 65% lorsqu'ils sont pris avec des produits laitiers et jusqu'à 81% lorsqu'ils sont pris avec des suppléments de fer ou de calcium en raison de chélation. Leur prise pendant le repas est préconisée afin de réduire les troubles digestifs [5]. Egalement pour les fluoroquinolones (la ciprofloxacine, la norfloxacine,.....), leur BdO est diminuée de 33 et 50% respectivement après l'ingestion des produits laitiers ce qui potentialise l'échec du traitement par la résistance bactérien et l'apparition des souches multi-résistantes comme c'est indiqué dans les annexes de recommandation (I-f), ces antibiotiques devraient être pris 1 h avant ou 2 h après des repas riche en calcium accompagnés avec un grand verre d'eau. D'autres classes thérapeutiques dont la prise concomitante avec les aliments lactées est déconseillée dans les 3 heures suivant ou précédant l'ingestion de ce genre d'aliments comme: Aténolol, Bisphosphonates, Bisacodyl, Méthotrexate, Pénicilline V, Théophylline. Egalement, les boissons caféinées, forment des précipités insolubles et inactifs avec des neuroleptiques tels que (la chlorpromazine, halopéridol) [1, 2, 4,5,6,25,24].

1.1.4-1.influence du lait :

➤ Cas d'une étude in vitro : effet du lait sur la dissolution de la ciprofloxacine

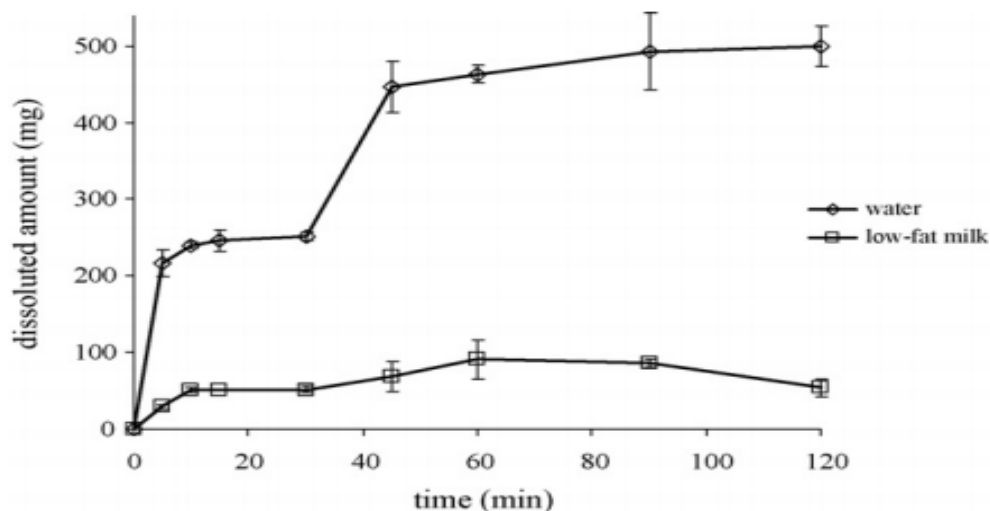


Figure (2) : La comparaison de deux profils de dissolution de la ciprofloxacine co-administrés avec l'eau et du lait à faible teneur en matières grasses (à pH 1,2) [35].

Ce profile montre que la vitesse de dissolution de la ciprofloxacine pris avec l'eau atteint des valeurs maximales de quantités dissoutes et plus accélérés avec le temps ,par apports à celles pris avec du lait ,suite au phénomène de Complexation de ciprofloxacine par le calcium .

➤ **Cas d'étude in vivo : effet du lait sur l'absorption de l'énoxacine :**

Dans une étude randomisée faite sur des 8 volontaires sains pour évaluer les effets de lait et d'aliments, après une nuit de jeûne, 400 mg d'énoxacine a été donnée avec de l'eau, du lait, et du repas au moment du petit-déjeuner, après ils ont constatés que le degré d'absorption d'énoxacine n'a pas été affecté, et aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée, ni des changements au niveau des pic plasmatiques d'énoxacine. L'étude a conclu que l'énoxacine peut être pris avec des aliments et des produits laitiers sans risque d'interaction apparent. [36].

NB :

-Des résultats cliniques ont évoqués que même un nuage de lait dans une tasse de café ou de thé est suffisant pour réduire l'absorption et la BdO des tétracyclines et en ce qui concerne le fluor sous forme de comprimé (c'est un oligo-élément qui caractérise la structure des fluoroquinolones de « deuxième génération » son absorption est réduite lors de sa prise concomitante avec du lait et d'autre part ,les cyclamates ,édulcorants présent dans certains sodas (ex :Coca-cola) [6].

-Egalement, la consommation des boissons sucrés ou gazeuses contenant des édulcorants comme cyclamate de sodium (E952,), l'aspartam, la saccharine..., est susceptibles de former des chélates en présence de clindamycine ou de lincomycine(antibiotiques de la famille des lincosanides).la prise doit donc être espacées de 2 à 3h [1, 4,6,9, 22, 30, 35,39].

.1.1.4-2 Influence du thé :

Le thé est connu d'être plus consommé par les marocains, son extrême richesse en tanins ou en polyphénols (présent dans le vin aussi), qui forment des complexes insolubles avec les sels de Fer « la chélation du fer », ce dernier provient soit de l'alimentation soit issus des suppléments ou des médicaments. Prenant l'exemple de l'halopéridol, la chlorpromazine, le Feretc. Quant ils ont été mélangés au thé, ils entraînent la formation de précipités insolubles.

Cette interaction est plus cliniquement observée et significative chez les grands buveurs du thé quotidiennement, et chez les personnes à alimentation pauvre en fer ou souffrant d'une anémie ferriprive et qui suivent un traitement par les anti-anémiques.

[4-6,24].

Il existe aussi des aliments qui entravent l'absorption du fer, à part les tannins du vin et du thé, nous trouvons, les fibres, les protéines de soja, le lait de vache, les œufs ..., leur prise en association est déconseillée au cours du traitement ferriques.

Contrairement aux d'autres aliments qui favorisent l'absorption du Fer et augmentent ainsi les apports en Fer, en cas de digestion de la viande, les volailles, les poissons....., ces derniers libèrent des peptides riches en cystéine, qui ont des propriétés réductrices en plus de la vitamine C, ce qui est conseillé de prendre les médicaments comme TARDYFERON®, TIMOFEROL®, FERO-GRAD, VITAMINE C®) ou les suppléments ferriques au cours du repas riche de ces aliments **[5].**

III.1.1.5. Modification du transport membranaire :

Les mouvements transmembranaires des médicaments s'effectuent selon le gradient de différence de concentration membranaire à l'aide des « OATP », polypeptides transporteurs d'anions organiques entérocytaire et hépatiques, et la glycoprotéine « P-gp » qui se situe au niveau des canalicules biliaires du foie, des tubules proximaux du rein, de l'intestin grêle et du colon.

Néanmoins, notre repas et surtout la consommation concomitante des jus de fruits ; risque de modifier ces mouvements en raison de l'augmentation des débits sanguins locaux et par la réduction de la concentration et de l'intensité du contact avec les muqueuses. Cependant plus le contact avec les aliments étant prolongé plus nous observons une diminution et un étalement du pic plasmatique mais sans modification de la BdO. [4,5, 14-16,37, 38,39].

1.1.5-1. L'action des furocoumarines et des flavonoïdes sur l'activité des OATP et P-gp :

Les furocoumarines (6'-7'-dihydroxybergamottine...) et les flavonoïdes (naringine, naringenine, L'héspéridine , quercétine et kaempferol..), sont considérées comme des inhibiteurs enzymatiques des cytochromes .Ils existent en grandes quantités dans la compositions nutritives des jus de fruits, ou les jus d'agrumes présentés par le tableau annexe (II) , et qui sont plus concentrés dans le jus de pamplemousse (ce dernier est désormais plus consommés dans les payes Européenne – occidentales).

En effet, l'ANSM, a récemment souhaité spécifiquement de rectifier et compléter l'information sur les interactions entre médicaments et les jus de fruits, plus particulièrement celle du jus de pamplemousse, qu'est jusqu'à présent, connu pour interagir fortement avec certains médicaments (le tableau (VII), présentent la majorité des classe médicamenteuses affectées par le jus de pamplemousse. Il ne s'agit pas d'une réduction de l'efficacité de les médicaments, mais d'une augmentation de la fréquence et de la gravité de leurs effets indésirables en diminuant la résorption entérocytaire de la molécule par le blocage des OATP et P-glycoprotéine à cause de la présence considérable des substances coumariniques et flavonoïdes dans les jus considérés comme des inhibiteurs puissants [14, 38,40-46]. Le mécanisme est illustré par la figure (3).

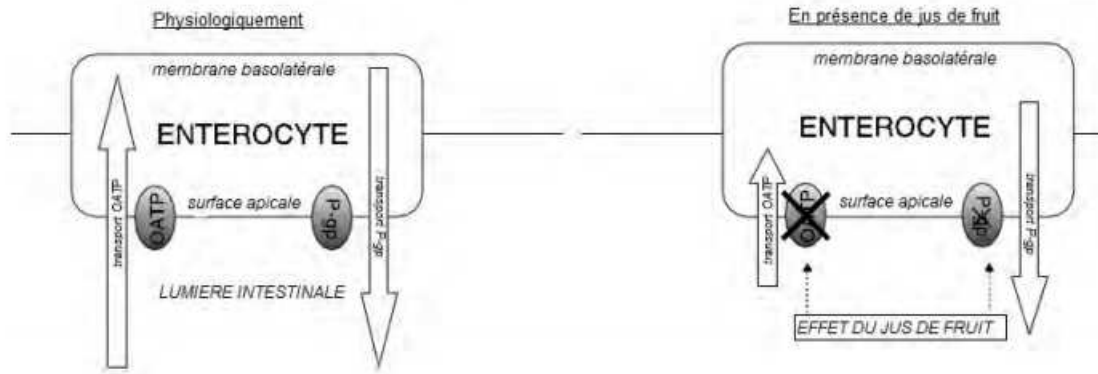


Figure (3) : le mode et l'intensité d'action des constituants des jus de fruits au niveau des transporteurs membranaires des anthérocytes :(OATP, P-gp) [5].

➤ **Exemple d'une Etude clinique in vivo : mécanisme d'interaction des 6'-7'-dihydroxybergamottine et naringine sur la résorption transmembranaire du Fexofénadine et son influence sur la concentration**

Afin d'examiner l'effet de différents composants des fruits sur les P-gp et OATP et leurs activités in vitro sur des médicaments disposition chez les humains. En 2002, *Dresser, Bailey* et leur équipe, administrent à dix volontaires sains, deux comprimés de Fexofénadine dosés à 60mg avec 300 ml d'eau, de jus de pamplemousse, de jus d'orange ou de jus de pomme, suivi de 150 ml de cette même boisson toutes les ½ heures à 3 heures, jusqu'à atteindre un volume de 1200ml [14, 38, 40,41, 47].

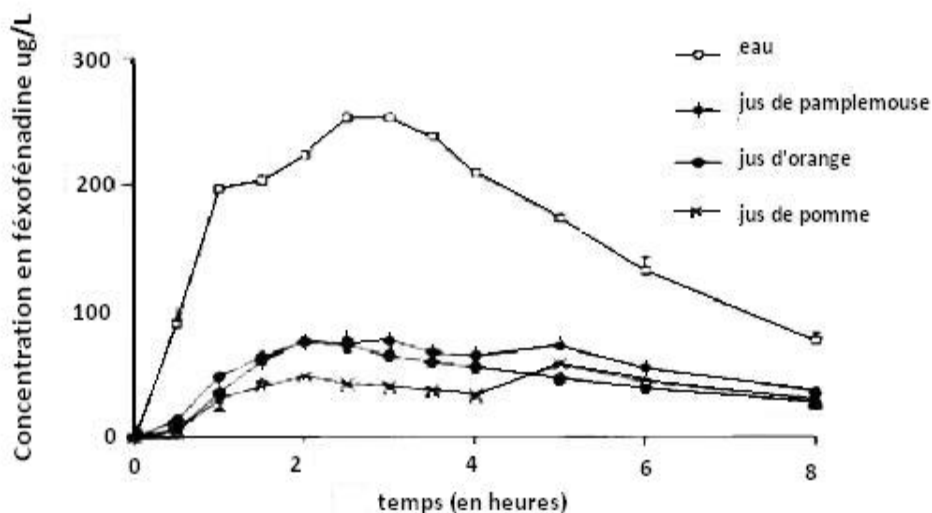


Figure (4): L'évolution de la concentration plasmatique en fexofénadine en fonction du temps [40].

Résultats : La BdO du fexofénadine suite à l'administration de 1200ml de jus de pamplemousse pendant une période 3h est de 33%, par rapport à la prise avec de l'eau. Elle est de 28% suite à l'administration de jus d'orange et diminue considérablement davantage suite à l'ingestion du jus de pomme. Les jus de pamplemousse, orange et pomme diminuent l'absorption de la fexofénadine, par inhibition des transporteurs membranaires « OATP », et la Durée de l'inhibition de l'absorption cliniques de fexofénadine a duré plus de 2 h, mais moins de 4h [12, 14, 38,40, 41,48].

- ❖ *Notamment, on peut donc classer ces interactions pharmacocinétiques sur l'absorption, selon le processus que la quantité absorbée ou/et la vitesse d'absorption seraient augmentées, diminuées ou inchangées tant que le profil de concentration d'un médicament est sous la dépendance de la quantité absorbée mais aussi de la vitesse de cette absorption :*

- Augmentation de la quantité absorbée :

Pour qu'une molécule soit absorbée en plus grande quantité lors d'une prise alimentaire, il faut évidemment que son absorption à jeun ne soit pas totale. La prise alimentaire favorise la stagnation stomacale et la sécrétion de liquide gastrique et de sels biliaires intervenant dans la solubilisation de nombreuses molécules [6].

NB : Les substances hydrosolubles, notamment (la riboflavine), sont également mieux résorbées lors de la prise concomitante d'un repas riche en glucides. L'augmentation de l'intensité de résorption de la phénytoïne ne s'observe nettement que lorsque le repas est à prédominance glucidique [4].

- Diminution de la quantité absorbée :

La quantité résorbée peut diminuer soit par dégradation par le bol alimentaire, soit par complexation irréversible, soit enfin par liaison réversible si le site d'absorption est proximal. Il a été démontré que la viscosité d'un repas risque de provoquer une diminution de l'absorption de certaines molécules comme le paracétamol, hydrochlorothiazide ou la cimétidine. Les aliments se comporteraient comme une barrière physique, gênant l'accès à la membrane intestinale. Les modifications observées varient en fonction de la nature du principe actif et des aliments : les aliments les plus visqueux affectent les molécules les plus solubles.

- Augmentation de la vitesse d'absorption :

Le cas particulier des formes à libération prolongée doit être évoqué, car il a été décrit pour "la théophylline", une mise à disposition de type quasi- immédiate lors de la prise au cours du repas chez l'enfant, avec des pics sériques augmentés et donc toxiques.

- Diminution de la vitesse d'absorption :

Le retard d'absorption se traduit sur le profil des concentrations par un pic sérique plus bas, même lorsque la quantité totale absorbée reste inchangée. Le temps Tmax correspondant à ce pic peut être retardé. Par exemple, l'absorption de la "nifédipine"

pris lors d'un repas moins riche en acides gras est retardée mais quantitativement comparable à celle observée à jeun [6], comme le présente la figure (5)

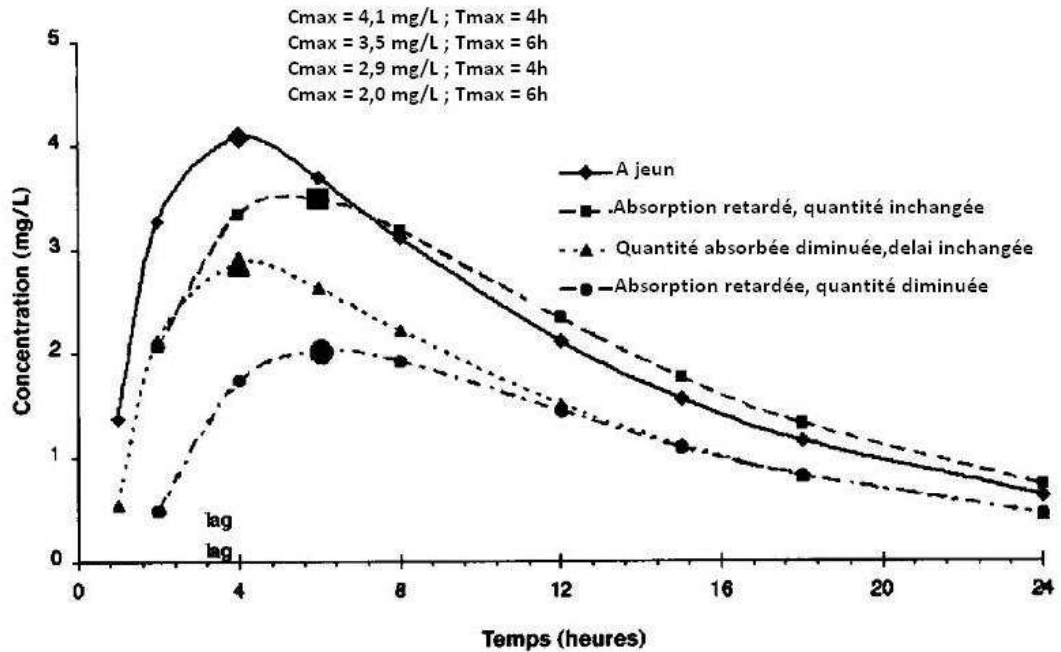


Figure (5) : modifications possible du profil cinétique [6].

Remarque :

-L'absorption retardée ne signifie pas nécessairement une réduction de l'exposition totale pour l'ensemble de la dose, car l'AUC peut être équivalente quelle que soit la façon avec laquelle le médicament était pris. Mais parfois un taux réduit de l'absorption peut être utile pour réduire les effets indésirables d'un médicament [30].

III.1.1.6.influence des boissons alcoolisées sur l'absorption des médicaments :

Les boissons alcoolisées sont consommées à l'échelle internationale. Les interactions entre les médicaments et l'alcool occupent une place importante en raison des habitudes alimentaires ou socio-culturelles d'un grand nombre d'individus. Ce genre d'interactions a connu des études assez profondes et assez documentées depuis des années, mettant en évidence des résultats cliniques significatifs, caractérisant l'effet marquant appelé « effet antabuse ».

Une consommation importante d'alcool peut déclencher un spasme pylorique et retarder l'évacuation gastrique. Ce qui risque la diminution de la vitesse d'absorption et de la BdO de certains médicaments : diazépam, pénicilline, vitamines.....Ce retard de vidange gastrique va entraîner une prolongation du temps de séjour dans l'estomac, ce qui peut être défavorable pour certaines molécules sensibles au pH acide et peuvent être détruites comme : (les pénicillines, l'érythromycine...). Inversement, d'autres principes actifs peuvent avoir une BdO accrue et une meilleure solubilisation et accroissements du débit sanguin intestinal, limitant l'effet du catabolisme intestinal (exemple : la trinitrine..).

De plus, l'irritation gastro-intestinale induite par l'alcool peut augmenter le passage systémique ou la perméabilité membranaire de certaines molécules peu ou non résorbées(comme les aminosides, les antihelminthiques..) par l'ouverture des jonctions intercellulaires [4 ,5].

III.1.2. Influence des aliments sur la distribution et la fixation protéique des médicaments :

En théorie, un repas riche en matière grasse entraîne une élévation des taux d'acides gras libres à forte affinité pour l'albumine plasmatique. (1 mole d'albumine peut fixer 2 moles d'acides gras), provoquant transitoirement le déplacement des médicaments de

leur fixation sur l'albumine protéique, avec une exagération possible de l'effet pharmacologique, même si aucuns des exemples cliniques pertinents ont été signalés, puisque le repas n'entraîne à ce niveau que des modifications mineures. Nous déduisons donc que plus notre repas est riches en acides gras plus on aura une grande compétition avec les médicaments sur les liaisons des protéines plasmatiques de transport et conduisant à un surdosage et une toxicité, surtout en cas de situations de jeûne, de polymédication, ou de dénutrition (l'albuminémie diminue, augmentant la fraction libre des médicaments [4, 5,49]).

Remarque :

-inversement, sans en connaître la cause, la quinidine et le diazépam sont plus fortement liés aux protéines plasmatiques après un repas riche en lipides, par contre les antibiotiques sont peu touchés par ce mécanisme.

-Egalement un repas riche en protéines ou en acides aminés risque d'entrer en concurrence par le même mécanisme, et augmentant la fraction libre des médicaments [4, 5, 24,29].

1-2.1. influence d'alcool sur la distribution :

L'alcool n'est pas lié aux protéines plasmatiques de façons suffisantes, pour modifier la fixation protéique des médicaments. Pourtant on peut remarquer une influence plus marquée à ce niveau en cas d'alcoolisme chroniques, la diminution de l'albumine plasmatique est susceptible d'accroître le volume de distribution des médicaments normalement fixés à l'albumine.

D'un autre coté, l'augmentation du débit sanguin par l'alcool favorise la diffusion de certains médicaments dans les tissus tels que les psychotropes, les antiparkinsoniens, les Benzodiazépines ..., notamment au niveau du système nerveux central (diazépam, lévodopa), ce qui peut faire apparaître des troubles psychiques [4,5].

III.1.3. Influence des aliments sur le métabolisme des médicaments au niveau intestinal et hépatique :

Le métabolisme intervient selon plusieurs modalités lors d'une administration orale. Le principe actif de nombreux médicaments est soumis tout d'abord au métabolisme intestinal puis hépatique via la veine porte avant d'atteindre la circulation artérielle, pour être distribué dans tout l'organisme.

Ce phénomène existe aussi lors du franchissement de la muqueuse digestive appelé « effet de premier passage hépatique », il s'explique par la présence des enzymes majeurs du métabolisme appelées les cytochromes P450 ou « CYP450 » et peuvent induire la dégradation d'une quantité importante de la molécule, et réduisant la BdO. Dans ce terme, l'alimentation affecte le métabolisme des médicaments par trois mécanismes d'interaction : (a) -en modifiant le flux sanguin intestinal et hépatique,(b) – en agissant sur l'activité des iso enzymes des cytochromes P450 1A2 et 3A4 par inhibition ou induction enzymatique ,(c) -soit avec d'autres modification selon la nature du régime alimentaire [4-6, 26,27].

➤(a)- en modifiant le flux sanguin intestinal et hépatique :

La quantité de médicament éliminée par le foie au cours du premier passage hépatique dépend du flux sanguin hépatique, de la fraction de médicament liée aux protéines plasmatiques, et du coefficient d'extraction hépatique du médicament.

La clairance hépatique des substances de fort coefficient d'extraction hépatique indiqué dans le tableau (VIII), dépend essentiellement de la quantité parvenant au foie, c'est-à-dire du flux sanguin hépatique.

Cependant, il existe une relation direct : un repas entraîne une augmentation du débit sanguins hépatique , cela accroît l'effet du premier passage des médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique, cet effet étant saturable, et les capacités d'inactivation du foie peuvent être dépassées , induisant une augmentation de la BdO des médicaments .Contrairement aux médicaments à faible coefficient d'extraction

hépatique, seule la fraction de médicament liée à l'influence de la clairance hépatique, et varie dans les situations de jeûne et de dénutrition

Remarque :

-lors d'un repas riche en glucides : le flux sanguin passe de 1,065 à 0.9751.mn/m² dans l'heure qui suit le repas et revient à la normal par la suite.

-lors d'un repas riche en protéine : le flux sanguin passe de 1,161.mn/m² à 1.571.mn/m² dans l'heure qui suit le repas puis il diminue par la suite.(la valeur normale du flux sanguin est comprise entre 1,1 et 1,81.mn/m²).Cela montre que le flux sanguin intestinal et hépatique accroît dans l'heure suivant l'ingestion du repas, particulièrement en cas d'un rapport de protéines/glucides élevé. [4,5].

➤(b)-en agissant sur l'activité des cytochromes P450 1A2 et 3A4 par inhibition ou induction enzymatique :

Le repas ne touche pas de façon semblable l'ensemble des processus métaboliques, plutôt il réduit principalement la clairance pré-systémique de nombreuses bases lipophiles métabolisées par acétylation, hydroxylation ou glucuroconjugaison (propranolol, hydralazine...), mais ceux qui sont métabolisés par déméthylation, ne sont pas affectés (amitriptyline, codéine, dextroproxéphène). Ce mécanisme est causé par inhibition ou induction d'activité enzymatique de certains aliments. Une induction du cytochrome P450 1A2 a comme conséquence, une accélération du métabolisme, l'excrétion systémique, résultant une diminution de la BdO et de la concentration sanguine, contrairement au mécanisme d'inhibition enzymatique.

Autrement, l'activité de ces enzymes peut être induite par les hydrocarbures aromatiques polycycliques (HAP), générés par la cuisson au barbecue, retrouvés dans les végétaux crucifères tels les brocolis, les choux de Bruxelles. Dans ce terme les sujets ayant un régime alimentaire riche en HAP ont besoin des doses plus élevées de médicaments substrats du CYP450 1A2 afin d'atteindre l'effet thérapeutique désiré.

Inversement au jus de pamplemousse qui inhibe l'activité des cytochromes, et conduits à des valeurs toxiques supra thérapeutiques. [4,5]

b-1 Interactions des furocoumarines et des flavonoïdes sur le cytochrome P (CYP) 3A4.

Ces composants sont plus susceptibles d'affecter l'efficacité et la toxicité d'un certain nombre de médicaments métabolisés par le CYP 3A4 (les médicaments de marge thérapeutique étroite sont plus sensibles), la réduction de l'effet de premier passage et l'inhibition du métabolisme hépatique, augmentant significativement la BdO, et en produisant des concentrations sériques supra-thérapeutiques à dose dépendantes, peuvent être en mesure fatales. C'est le cas des inhibiteurs calciques, du midazolam, la féléodipine, l'érythromycine, la ciclosporine, les statines, les antiprotéases.... Cette inhibition enzymatique est évoquée de la même façon, par les autres jus de fruit, mais avec moins de degrés que celle induite par le jus de pamplemousse [2,14, 38,41-46]

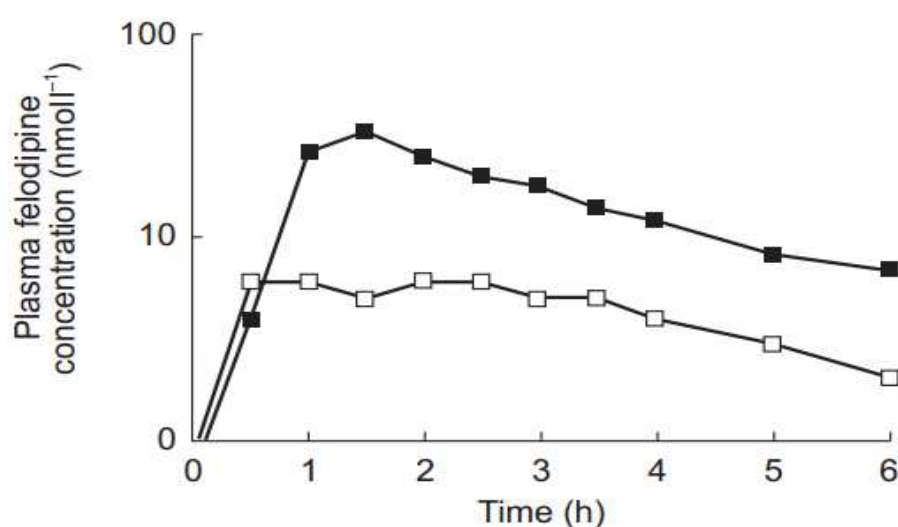
NB : un verre de 250ml de jus est suffisant pour inhiber le cytochrome P450 3A4 et la consommation répétée de jus montre son effet cumulatif [5].

- Action du jus de pamplemousse sur cyto P450 (CYP3A4) :

Le jus de pamplemousse est connu depuis les années 90, comme inhibiteur enzymatique puissant des cytochromes 3A4, (Il inhibe de plus sur le cytochrome P450 (CYP3A4) et à un degré moindre (CYP1A2). D'où une majoration des concentrations atteignant la circulation générale et risque d'effets indésirables cumulés. Ainsi des études ont montré que l'effet de ce jus sur un médicament peut se produire même si le jus a été consommé jusqu'à 10 heures précédant la prise du médicament. De cette façon, un jus consommé le matin pourrait affecter un médicament pris le soir [2, 4,5, 12-14, 16, 30, 46, 50, 51,53].

➤ **Cas d'une étude in vitro : inhibition enzymatique du jus de pamplemousse et son effet sur la concentration plasmatique du féلودipine :**

Il était montré que le jus de pamplemousse, à dose équivalente à un verre normal de jus à concentration régulière, triple (l'AUC), quintuple (la Cmax) et augmente le pic plasmatique, d'une moyenne de 300 % avec un écart qui peut atteindre 600 % par rapport à la prise avec l'eau, sans modifier le temps d'élimination du féلودipine. de même la BdO du féلودipine administrée avec de l'eau est de 15% et passe à 45% lorsqu'elle est prise avec de jus de pamplemousse.



Figure(6): La concentration plasmatique de la féلودipine (comprimé dosé à 5mg) en fonction du temps, (administré avec 350ml d'eau (□) et de jus de pamplemousse (■) contient forte concentration en naringine) [14].

Cependant il existe d'autres interactions d'inhibition enzymatique sur les cytochromes P450 par le jus de pamplemousse, et l'influence sur la BdO de la plupart des principes actifs et leurs interactions avec le jus de pamplemousse résumés dans les tableaux annexes (VII et IX). Et qui ont eu des études in vitro spécifiques de certaines molécules.

De même, et dans une étude in vivo, comme l'illustre le schéma ci-dessous, nous constatons l'effet du jus de pamplemousse, qui inhibe principalement l'iso-enzyme 3A4 du cytochrome P450 au niveau de la paroi intestinale, mais qui n'a pas d'action au niveau hépatique. [13-16, 30,38-42,45-50-53, 54,57].

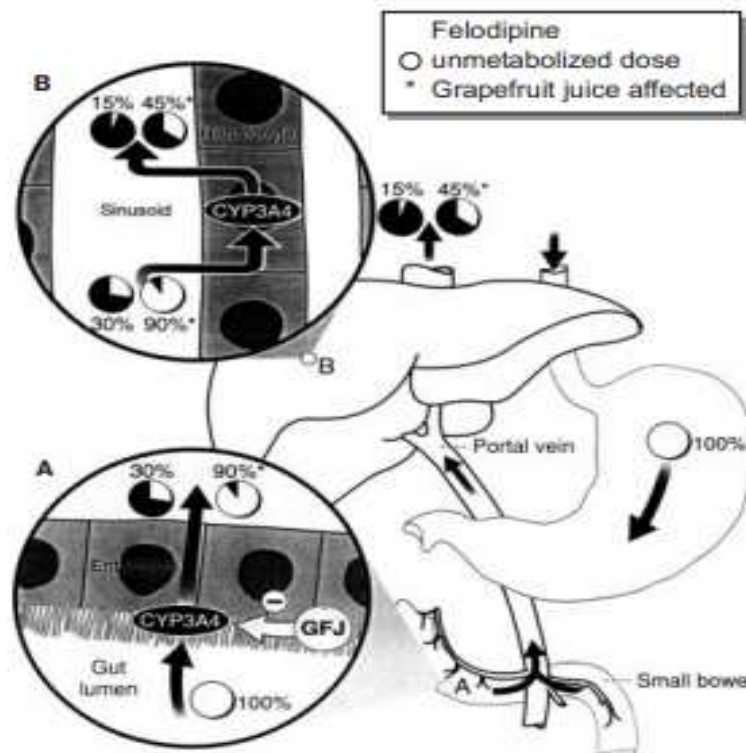


Figure (7):Le métabolisme de la féلودipine par le cyt P450 3A4 au niveau des entérocytes et des hépatocytes, en l'absence ou en présence de jus de pamplemousse [14 ,16].

Remarque :

Dans des autres études, le jus d'orange inhibe l'action des CYTO P 450 de l'aténolol et d'autres b- bloquants, et il s'interfère avec l'absorption digestive de l'aténolol. et réduit respectivement Cmax, AUC, et l'extraction urinaire de 49, 40, et 38%.

De même, une étude in vivo faite sur des rats traités par le la nifédipine, ils ont reçus avec le traitement du jus de canneberge et le substrat CYP3A/Cyp3a, après les résultats obtenus. Ils ont observés que le jus de canneberge possède une action

inhibitrice de l'activité du CYP3A entérique dans une mesure comparable à celle inhibé par le jus de pamplemousse C'est pour cela, qu'il est aussi important de rappeler que l'impact des autres jus de fruits sur la pharmacocinétique des médicaments, mais il n'a pas été mis en évidence par d'autres équipes de cliniciens. [12, 41,53].

➤ (c)- **autre modification d'activité enzymatique selon autre régime alimentaire :**

c.1.Influence des boissons caféinées :

La caféine, est consommée à l'échelle internationale sous forme d'infusion, apporté par (le café, le thé, chocolat, Cola. le cacao.., et dans de nombreuses boissons sans alcool, comme les boissons gazeuses à base de cola). Son principale cause d'interaction, est la compétition de la caféine sur la fixation au cytochrome P450 1A2 au du métabolisme.

- chez les asthmatiques qui consomment du café, parallèlement au traitement par la théophylline, qui est métabolisée par le CYP450 1A2. On été exposées à des pics plasmatiques élevés, par le mécanisme de compétition, résultant un surdosage et une addition de ces effets indésirables.

-par le mécanisme précédent, même mécanisme mais de façons inverse avec certains antibiotiques tels (la ciprofloxacine, l'enoxacine, la norfloxacine ; fluoroquinolones) cause l'inhibition de façon compétitive le cytochrome P450 1A2 responsable du métabolisme de la caféine. Ce qui gêne l'élimination, et risquant un excès en caféine. La caféine dans ce terme, est à proscrire avec ces antibiotiques, de même le temps de demi-vie de la caféine dans l'organisme est prolongé en cas de prise des contraceptifs oraux et la cimétidine [4 ,5].

c.2.influence Repas riche en protéine :

Un repas riche en protéine et pauvres en hydrates de carbone (tableau II), joue le rôle d'un inducteur enzymatique, dans des conditions expérimentales, il provoque donc un accroissement de l'activité du cytochrome P450 ,selon deux mécanismes : soit la stimulation des iso-enzymes cytochrome P450 ce qui accélère le métabolisme .ou par

la concurrence entre les aminoacides et le médicament au niveau du système de transport actif intestinal (épithéliale), cela peut conduire à l'inefficacité du traitement de plusieurs médicaments métabolisés par ces enzymes . Cependant une teneur élevée en protéine à des conséquences et des fluctuations marquées chez les parkinsoniens qui sont sous traitement par la lévodopa, cela est probablement dû à une réduction de son efficacité par l'action de l'acide aminé alimentaire (la méthionine). Egalement, il existe autres aliments ,qui pourraient augmenter le métabolisme intestinal, mais par un mécanisme incertain, comme le cas de l'ail qui diminue les concentrations plasmatiques de saquinavir, aussi bien avec Les viandes et poissons fumés, ils peuvent accélérer le métabolisme de la théophylline et diminuant sa concentration plasmatique [1,4,11, 21,24].

c.3 repas riche en lipides :

Une teneur basse ou élevée en lipides, peut diminuer l'efficacité du système microsomale hépatique, tandis qu'une carence lipidique peut entraîner une diminution du taux de phosphatidylcholine et de l'activité du CYTO p450.Ces constatations n'ont pas d'intérêt clinique, mais ils doivent inciter à la prudence, chez les sujets soumis à un régime très déséquilibrée (population végétariens ou en dénutrition) ou lorsque les habitudes alimentaires sont brutalement modifiées [4]

c.4.repas avec des aliments cuits au « feu de bois »:

Les viandes cuites au feu de bois peuvent contenir de fortes quantités de benzopyrène et d'autres hydrocarbures polycycliques, ces composées stimulent l'activité de nombreux enzymes intestinales et hépatiques, et il en résulte un catabolisme accéléré de divers principes actifs tels que : phenacétine, antipyrine, théophylline... [4].

c.5.influence des boissons alcoolisées :

l'alcool, qui est désormais entièrement métabolisé et oxydé en acétaldéhyde, provoque l'augmentation du débit sanguin et risque également d'accroître la BdO des médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique, administrés de façon

chronique, du fait de la saturation de l'effet de premier passage ou «l'effet antabuse» [6,34].

Cependant, et selon les conditions et les degrés de consommation, aiguë ou chronique, l'alcool exerce des effets opposés sur le système MEOS (Microsomial Ethanol Oxydizing System) :

- L'intoxication alcoolique aiguë (chez les buveurs occasionnels) simultanée à la prise de médicaments induit une compétition vis-à-vis de la liaison avec le cytochrome P450. Le métabolisme de nombreux médicaments substrats du CYP450 diminué et réduit, son élimination est retardée, potentialisant le risque de surdosage et d'effets indésirables [4]. caractérisant l'effet antabuse et manifestés par : flush, bouffée vasomotrice, vasodilatation, céphalée (pulsatile), nausée, vomissement, tachycardie, dyspnée, hypersudation, vertige, étourdissement, vision floue, malaise, lipothymie, modification de l'électrocardiogramme, douleur thoracique, confusion mentale et ataxie...et même des troubles hépatiques graves.

Parmi les médicaments les plus touchés : les barbituriques, les AVK (warfarine..), benzodiazépines, carbamazépine, phénytoïne, tétracyclines, Propoxyphène, tolbutamide, paracétamol....ect [4, 6,34].

-A l'inverse, l'ingestion chronique d'alcool (chez les buveurs chroniques) induit les cytochromes P450 2E1 et 3A4, d'où une accélération de l'élimination et une diminution de l'efficacité des médicaments substrats de CYP. D'où sera la nécessité au besoin d'une posologie supérieure à la normale afin d'obtenir l'effet thérapeutique. Par ailleurs, toute consommation d'alcool durant le traitement par certains médicaments va présenter un risque fatal sur la santé des buveurs, dont il faut absolument éviter la prise d'alcool en cours de traitement. [5,6].

III.1.4. Influence des aliments sur l'élimination des médicaments :

Toute altération de la fonction rénale peut évidemment ralentir l'élimination d'un médicament et induire sa toxicité. De ce fait le régime alimentaire influence la

filtration glomérulaire et la réabsorption tubulaire, en modifiant respectivement la clairance rénale et le pH urinaire [4,5,29].

III.1.4.1. Modification du pH urinaire :

Certains aliments comme le présente le tableau annexe (X), sont considérés comme « acidifiant » ou « alcalinisant ». Ils peuvent modifier le pH urinaire, qui s'élève généralement dans les heures suivant les repas.

Cette modification du pH peut influencer la réabsorption tubulaire et la vitesse d'élimination des médicaments apolaires ionisables, tels que les acides et les bases faibles (cités dans le tableau précédent), par modification de leur degré d'ionisation. D'ailleurs à pH urinaire acide, les acides faibles sous forme non ionisée (l'acide acétylsalicylique, lithium, sulfamides) auront une élimination diminuée et de la même façon s'observe à pH alcalin, les bases faibles (quinidine, amphétamines) leur élimination est réduite, cela risque d'affecter aussi l'activité et varier les temps de demi-vie d'élimination de certains molécules [2, 4,5, 29, 30,49].

- Exemples de mécanisme modifiant l'excrétion rénale de certains médicaments :

-Le lithium et le sodium entrent en compétition sur la réabsorption tubulaire rénale. Donc plus on aura une forte teneur en sel de sodium alimentaire plus le lithium sera excrétés, par contre dans un régime faible en sel l'excrétion rénale du lithium sera diminué et donc une augmentation de son taux sérique [30].

-Régimes riches en protéines : il augmente le pH urinaire cela accélère l'excrétion de la nitrofurantoïne et son efficacité.

- régime faible en protéines peut augmenter la réabsorption rénale de la quinidine, et risquant sa toxicité. Le même régime favorise également la réabsorption tubulaire de l'allopurinol, conduisant à une toxicité avec importantes implications pratiques chez les personnes âgées [49].

III.1.4.2. Modification de la clairance rénale :

La variation en teneur protéique alimentaire agit sur les fonctions rénales, un taux réduit en protéine diminue le débit sanguin rénal et la clairance à la créatinine, cette

dernière a été observée réduite pour l'allopurinol, chez des patients soumis à un régime faible en Protéines. Par contre, l'oxypurinol (son principal métabolite), sa clairance est diminuée de façon totalement disproportionnée, de même sa réabsorption tubulaire est fortement accrue en cas de régime pauvre en protéine.

Dans d'autre cas ,l'excrétion urinaire de la gentamicine ,augmente lorsque le régime alimentaire est riche en protéines en raison de l'accroissement du filtration glomérulaire [4].

➤ Influence des boissons alcoolisées sur l'élimination :

L'absorption aigue d'alcool augmente l'élimination rénale des médicaments par inhibition de la sécrétion de l'hormone antidiurétique(ADH). A l'inverse, l'alcoolisme chronique diminue l'élimination des médicaments par rétention d'eau. [4].

III.2. Interactions pharmacodynamiques : influence d'aliments sur l'activité ou la toxicité des médicaments :

Les interactions pharmacodynamiques (processus d'addition, synergie ou antagonisme d'activité de deux médicaments à l'égard de leur mécanisme d'action), sont moins fréquentes que les premières. Néanmoins, certaines doivent être évitées, car l'alimentation peut de façon directe entraîner des modifications d'effet pharmacologique, affectant ainsi soit à une augmentation, ou à une diminution de l'activité thérapeutique ou voire même touchant la toxicité du médicament. Nous rapportons ici l'influence de la composition du repas sur l'interaction médicament - aliment les plus documentés et qui ont une signification cliniquement assez considérable [21,58] :

III.2-1 : Influence des amines biogène alimentaires :

•Mécanisme de formation de la tyramine et d'histamine :

La tyramine et l'histamine sont deux amines biogènes(AB) issues par la décarboxylation d'acides aminés aromatiques (AAA), respectivement via de leur précurseurs la tyrosine(ou phénylalanine) et l'histidine. Puis catalysée par les

décarboxylases, enzymes apportées par les bactéries, à une température comprise entre 20°C et 37°C [5,59].



Figure(8) : La dégradation enzymatique des acides aminés aromatique en amines biogènes

Cependant, la dégradation microbienne des protéines peut se produire lorsque les produits alimentaires tel que le fromage, la charcuterie, le vin et la choucroute (tableau annexe II), connaissent une détérioration ou un vieillissement, suite au mauvais conditionnement. De ce fait plus les conditions de dégradation sont défavorables plus on aura une teneur élevée des (AB), plus l'interaction sera bien marquée. C'est pourquoi les aliments frais et convenablement stockés sont toujours en sécurité avec moins de teneur en tyramine par apport aux aliments murs [59].

• Mécanisme d'interaction :

Les IMAO sont très utilisés depuis longtemps, et représentent une cible thérapeutique privilégiée dans la prise en charge de la dépression, ainsi que dans le traitement du parkinson. Leur utilisation a entraîné des crises hypertensives baptisées « cheese-effect » ou « effet du fromage », induites par la consommation excessive de fromages, pareils pour les autres aliments riches en tyramine comme le chocolat, la bière, le vin,...etc. [5,60].

2.1.1. Influence de la teneur en tyramine:

La tyramine des aliments fermentés, est considérée comme une amine sympathomimétique indirecte, et elle induit la libération de noradrénaline, catécholamine libérée par les terminaisons nerveuses pré- synaptiques du système nerveux sympathique comme le présente la figure ci-dessous [2,5, 18, 30, 60,61] :

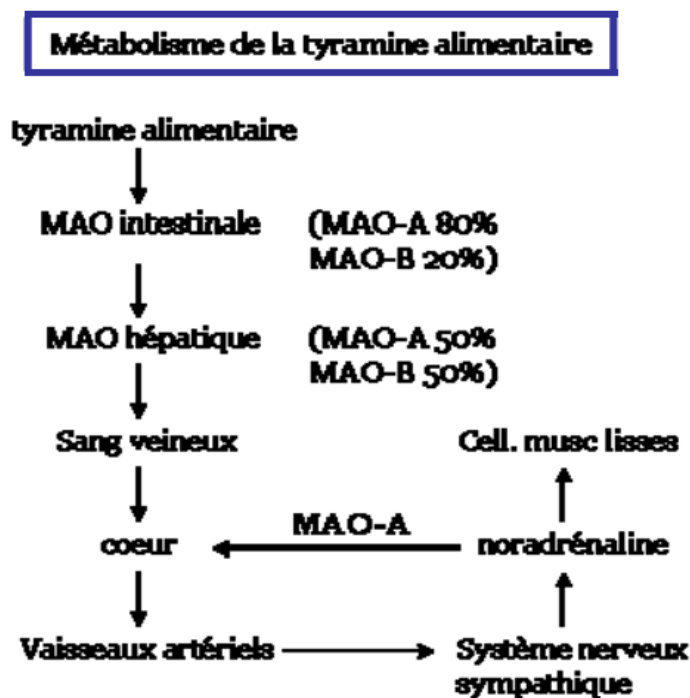


Figure (9) : le métabolisme de la tyramine alimentaire [60].

tandis que La noradrénaline et la tyramine sont métabolisées par l'isoenzyme A de la monoamine-oxydase (MAO-A), ayant un rôle clé dans le catabolisme des catécholamines du système nerveux central. L'inhibition des monoamines oxydases par les IMAO empêche donc la destruction de la noradrénaline, qui s'accumule, et stimulant le système nerveux sympathique suite à la consommation d'aliments riches en tyramine, la noradrénaline est davantage libérée dans les synapses, provoquant une élévation rapide, et intense de la pression artérielle nommé par « la

crise hypertensive » comme l'explique la figure(10). cette crise débute par des céphalées de violentes migraines, bouffées de chaleur, raideur de la nuque, palpitations, nausées vomissements. Ces conséquences tensionnelles se et s'observent 1/2 h à 2h suivant la prise d'aliments riche en tyramine [1, 2, 11, 18,21, 30, 34, 59,62.63].

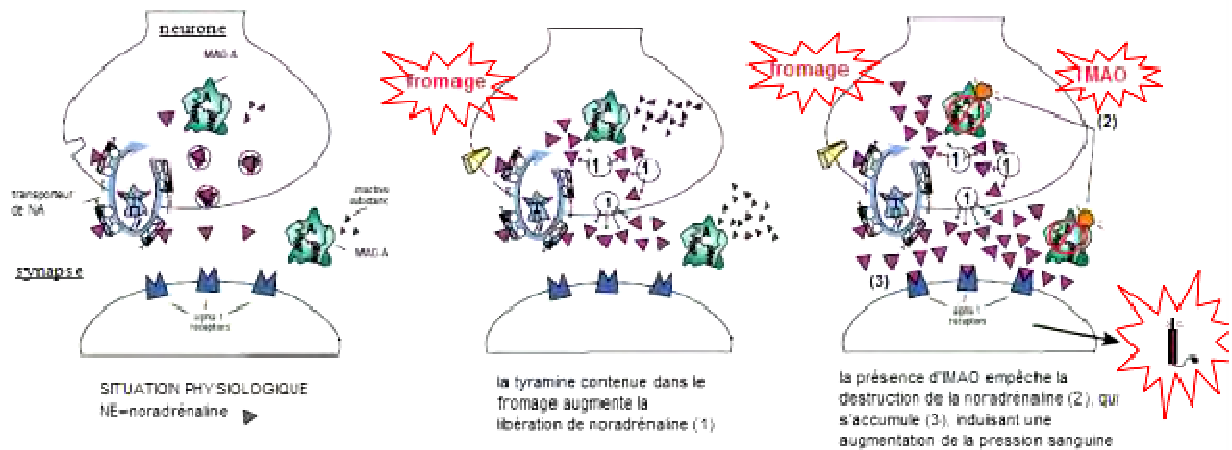


Figure (10) : L'accumulation de la noradrénaline synaptique suite à un repas riche en tyramine (fromage) associé au traitement par IMAO.[63].

NB :

- Chez un patient sous antidépresseur inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO), 6mg environ de tyramine peut provoquer une augmentation de la tension artérielle , et 10 à 25 mg une sérieuse réaction hypertensive.
- «l'effet fromage» semble moins important, voire même inexistant avec les autres IMAO sélectifs de type A (toloxatone ou moclobémide [1,2, 4,21]).

2.1.2. Influence de la teneur en histamine:

L'histamine transformée par fermentation à partir d'histidine contenant dans La tomate, les épinards, la choucroute ,le saucisson sec, les poissons fumés comme le hareng, le saumon, les poissons en conserves comme l'anchois, la sardine, le thon les fromages fermentés ainsi les fruits , le chocolat...., (indiqués dans le

tableau A), sont considérés comme des histamino-libérateurs, c'est-à-dire qu'ils stimulent la libération d'histamine par l'organisme. Cependant toute consommation excessive de ces aliments va entraîner le syndrome allergique dû à la libération exagérée d'histamine, qui peut conduire à la formation d'urticaire, ou dans le cas plus grave au choc anaphylactique [2, 4, 5,11].

NB : d'une manière générale, les Médicaments contre-indiqués devant une alimentation riche en tyramine et/ ou histamine sont : Amphétamine et ses dérivés-, les IMAO, l'Isoniazide, le procarbazine et débrisoquine.

III.2.2. Influence de la vitamine K alimentaire :

Un autre mécanisme pharmacodynamique est mis en jeu, rencontré fréquemment, entre un anticoagulant oral « AVK », tel que (la warfarine, l'acénocoumarol, La fluindione...), utilisés dans le traitement des maladies de " thrombose " Et les aliments riches en la vitamine K, présentés par le tableau annexe (XI), et conduisant à une hypoprothrombinémie exagérée de l'AVK. A savoir que le rôle physiologique de cette vitamine, est le maintien d'hémostase équilibré et la prévention des maladies hémorragiques. Un apport journalier de la vit K au delà de 0.5 à 1 mg semble suffisant pour s'interagir avec l'action de ces anti-coagulants oraux [4, 15,64].

D'ailleurs, si le patient modifie ses habitudes alimentaires par la consommation répétée et exagérée des aliments riches en vitamine K, cette vitamine devient donc excédentaire par rapport à ses antagonistes, et elle va contrarier ou antagoniser l'activité des AVK, causant le risque hémorragique -suite à un INR supra - thérapeutique >3 ou 4 selon le cas de maladie, d'où l'échec du traitement (INR normal est compris entre 0,8 et 1,2). Ce qui nécessite une surveillance régulière de l'INR pour éviter tout risque de surdosage, accompagnés par un équilibre adéquat en apport alimentaire de vitK [2,4,5,18,21,25,30,44,64,65].

➤ Cas d'une étude in vivo :

En 2009, ce mécanisme d'interaction a été bien observé et évoqué, par une étude clinique sous forme d'un questionnaire, exploité par des praticiens de santé sur 10 hôpitaux de l'Amérique, pratiquant le traitement sous AVK. Les résultats étaient convaincantes : 87% des aliments, contenant de grandes quantités de vit K, comme le brocoli et les épinards, ainsi moins de 25% ont été capables d'identifier d'autres types, tels que la soupe aux pois, salade de chou et cornichons à l'aneth. ces aliments ont été la cause des symptômes hémorragiques suite au surdosage en AVK [10].

Dans ce terme, des cas clinique ont été hospitalisés et déclarés par le centre de pharmacovigilance suite au surdosage en AVK, accédant à une hémorragie, mais cette fois ça concerne l'interaction avec le jus de canneberge qui a été suspecté d'inhiber le cyto P450 2C9 métabolisant la warfarine. Inversement aux isoflavones de soja contenus dans le lait de soja qui ont augmenté le risque de thrombose par la diminution de l'INR [5].

III.2.3. Autres mécanismes pharmacodynamiques selon la nature des aliments :

III 2.3.1. Influence de la caféine :

D'une manière générale les boissons caféinées représentent aussi source de difficultés surtout lors d'un traitement, ce qui perturbe l'efficacité de certains psychotropes tels que : des neuroleptiques, des antidépresseurs IMAO, des somnifères, anxiolytiques, hypnotiques... après une consommation élevée du café (5 à 6 tasses/jour), entraînant ainsi des problèmes psychiques associant les dépressions, et l'anxiété. Contrairement avec certains antalgiques, la caféine potentialise leur activités comme le paracétamol ou l'aspirine [5,2].

III. 2.3. 2. Influence d'aliments riches en fibres hydrosolubles :

Les fibres hydrosolubles sont trouvés abondamment et en particulier dans les aliments d'origine végétale comme : céréales, blé, fruits secs, pain complet, farine .riz ; légumes verts ; fruits... [19].

Ces fibres alimentaires, semblent avoir des effets physiologiques importants dans :

-L'augmentation de la production des selles.

-La stimulation de la fermentation colique.

-La diminution de la glycémie et de l'insulinémie postprandiale d'effet hypoglycémiant.

-La diminution de la cholestérolémie et du LDL-cholestérol à jeun, qui est susceptible d'améliorer l'action des hypocholestérolémiants.

Cela, nous permet de conclure que la consommation de ces fibres, potentialise l'activité de nombreux médicaments (effet positive), en particulier les hypolipémiants et les hypoglycémiant oraux [4,5].

III. 2.3.3. Influence d'aliments riches en acide phytique :

L'acide phytique, est naturellement présent dans les graines du céréales et des légumineuses, et en grande quantité dans le pain complet et la farine ,et il est susceptible de réduire l'absorption de nombreux cations ou minéraux ou des vitamines alimentaires comme le calcium, le zinc, la vitamine C et le magnésium: dont 350g de pain complet permet de solubiliser 400à 500 mg de calcium ,c'est l'effet de « déminéralisant » ou complexation. En outre, il faut tenir compte de cet ingrédient alimentaire, et avoir un apport strict en calcium lors du traitement par certains médicament comme (les corticoïdes, les glucosides cardiotoniques...) afin d'éviter le risque d'hypocalcémie [4].

III .2.3.4 .Influence de la teneur en potassium K :

Le potassium est le principal cation intracellulaire, Son apport d'origine exogène est composé dans la plupart des aliments comme l'indique (tableau annexe II).

Certains médicaments nécessitent des apports contrôlés en potassium(comme le présente tableau ci-dessus) et même en sodium(des boissons gazeuses : Schweppes tonic, cola....) ,cela exige au pharmacien lors de la délivrance, de recommande un régime alimentaire adapté, aussi efficace qu'une supplémentation potassique en

comprimé afin de prévenir l'hypokaliémie, surtout en cas de traitement avec les hypokaliémants tels que : les laxatifs, les diurétiques hypokaliémants (thiazidiques ; acétazolamide et de l'anse : furosémide..), corticoïdes à posologie élevée . Par contre, il est préférable de limiter ses apports alimentaires en potassium, risquant l'apparition d'une hyperkaliémie lors du traitement par les hyperkaliémants tels que :

- Anti-inflammatoires non stéroïdiens : pyrazolés.
- Inhibiteurs de calcineurine : ciclosporine, tacrolimus.
- Bloquants : propranolol...
- IEC (Inhibiteurs de l'enzyme de conversion) : captopril, énalapril...
- Sartans (antagonistes des récepteurs type 1 de l'angiotensine II)
- Héparines non fractionnées
- Diurétiques hyperkaliémants : Spironolactone, éléenone, amibouïde, triamterène
- Antiparasitaire : Pentamidine,

Sels de potassium : Chlorure de K, sels de régime.

Remarque : le suivi d'un régime adéquat en potassium ou en sodium avec ces médicaments est obligatoire, afin d'acquiescer l'activité souhaitée sans l'apparition des effets indésirables graves, et en gardant une kaliémie maintenue entre (3,5 et 5 mmol/l) dans le milieu extracellulaire [4,5].

III. 2.3. 5. Influence d'aliments riches en thioglucosides :

Les aliments riches en thioxazolidone sont potentiellement goitrigènes, il s'agit en particuliers : du brocoli, chou, chou frisé, chou-fleur, chou de Bruxelles, colza, moutarde, navet, rutabagas, poires, haricots, haricots, carottes, ces aliments s'interfèrent avec le métabolisme de l'iode et peuvent entraîner la formation de goitres, via le mécanisme d'inhibition de la pénétration de l'iode par les thioglucosides, cela entraîne une diminution de la synthèse des hormones thyroïdiennes cela aboutit à une sécrétion accrue de TSH, et pousse la thyroïde à utiliser de façon tellement intensive la faible quantité d'iode disponible.

C'est pour cela que les thioglucosides doivent être exclus de principe du régime alimentaire du malade qui revoit l'iode ou les hormones thyroïdiennes chez les insuffisants thyroïdiens [4,5].

NB : La cuisson réduit l'activité des substances antithyroïdiennes de la myrosinase ou thioglucosides, ce qui est préférable de bien cuire ces aliments.

III. 2.3.6. Influence d'aliments riches en nitrates et en nitrites :

En présence de nitrites ,certains médicaments considérées comme molécules « nitrosables »(amidopyrine,cimétidine,disulfirame,ethambutol,lestétracyclines,pipèrazine,chlorpromazine,propranolol,hydrochlorthiazides,bromexine,hydroxyzine,tolbutamide,methadone,imipramine.....), sont susceptibles de donner naissance à des nitrosamines potentiellement carcinogènes avec les nitrites ou les nitrates présents dans certains aliments comme :charcuterie, fromage, fruits et légumes Cela exige d'être vigilant à l'égard des apports alimentaires en nitrites avec ces médicaments. [4].

III. 2.3.7. Influence d'aliments riches en sulfites :

Les sulfites sont des composants chimiques contenant l'ion sulfite SO_3 , et présentés naturellement dans les aliments fermentés (fromage, vin..), les fruits secs. Et Ajoutés aux aliments comme des additifs ou des conservateurs (E220 à E228) , dans (les salades conditionnées sous plastique, les plats déshydratés, pré cuisinés, les pommes de terre épluchées sous vide, les conserves, les surgelés, les condiments (moutarde, cornichons et autres produits à base de vinaigre), les gelées et confitures, plats contenant de la gélatine) afin de préserver la couleur et la conservation et prévention la croissance de micro organismes .

Il s'est réclaté qu'environ 5% des personnes asthmatiques ont eu des difficultés à bien respirer dans la ½ h suivant l'ingestion d'aliments riches en sulfites. Ces derniers disposent du pouvoir de libérer dans un milieu acide comme l'estomac l'anhydride sulfureux, celui-ci est inhalé pour entraîner un réflexe vagal lié à la stimulation des récepteurs épithéliaux, provoquant chez certains asthmatiques un bronchospasme immédiat, ces sulfites sont désormais, opposant à l'action des

antiasthmatiques, et rapportent d'autres symptômes inflammatoire non spécifique mais pas allergiques associés à « l'intolérance aux sulfites » tels que : l'écoulement du nez, éternuements, démangeaisons, voire urticaire, douleurs abdominales [4,5].

III. 2.3.8. Influence d'aliments riches en acide glycyrrhétic :

-L'acide glycyrrhétic (contenu en particulier dans la réglisse), inhibe réversiblement la 11- β -hydroxydéshydrogénase, enzyme responsable de la dégradation du cortisol en cortisone (molécule dépourvue d'effet minéralocorticoïde). Cependant, les personnes consommant de la réglisse ont donc des taux de cortisol urinaires élevés par rapport à ceux de cortisone.

Ainsi, la réglisse restreint l'élimination de la prednisolone et de l'hydrocortisone, et augmentant leurs concentrations plasmatiques.

Cependant, toute personne hypertendue, traitée par les corticoïdes, doit donc s'abstenir de consommer la réglisse, au risque d'élever sa tension artérielle.

De plus, la consommation de la réglisse « la glycyrrhizine » commercialisé dans « les pastis sans alcool » ,peut aussi majorer le risque d'hypokaliémie chez les patients traités par médicaments Hypokaliémiant, ce qui est susceptible de provoquer des troubles cardiaques en cas de traitement par les digitaliques, les anti-arythmiques, les bêtabloquants, ou apparition des myopathies, et un dysfonctionnement rénal chez les malades recevant les diurétiques thiazidiques, à noter que la présence de la glycyrrhizine la consommation à forte doses (> 1 litre par jour) peut être toxiques pour les gens hypertendus on conduisant à une hypertension associés à une hypokaliémie. [4,5].

III .2.3.9. Influence des boissons alcoolisées de l'activité et la toxicité des médicaments :

Fréquemment, l'alcool peut aussi être responsable d'une augmentation d'activité jusqu'à la toxicité de la majorité des médicaments, avec quelques cas de diminution d'activités peuvent également être observés, cependant l'éthanol possède pour principale propriété pharmacologique et une action à dose dépendantes tels que. :

- dépression du système nerveux central
- accentue l'effet sédatif
- aboutir à une dépression respiratoire.
- Un effet hypoglycémiant, potentialisant l'activité des hypoglycémiants et conduisant à l'effet antabuse.
- Majoration du risque d'acidose lactique
- une action vasodilatatrice, majorant la chute de tension.
- une action irritante sur la muqueuse digestive, majore la sécrétion acide, le risque ulcérigène, et les saignements.
- évolution du risque d'insuffisance hépatocellulaire [4].

III. 3-Interactions médicament-aliment d'ordre galénique (pharmaceutiques) :

Il s'agit d'une interaction pouvant influencer la forme galénique et la stabilité de la formulation du médicament entraînant une libération précoce ou retardée du principe actif et donc son inactivation, mais ce genre d'interaction est cliniquement moins significatif. L'alimentation peut gêner l'action de la suspension orale qui est parfois utilisée comme «tapissage» de la muqueuse digestive. L'alimentation ralentit la vidange gastrique et augmente le pH, conditions qui peuvent entraîner une attaque prématurée de l'enrobage du comprimé gastro-résistant et donc une libération précoce du principe actif dans l'estomac. Quant aux comprimés double-couche, qui présente une partie délitable en milieu acide, l'autre en milieu alcalin, peut, si le passage vers l'intestin est trop rapide, ne pas complètement se déliter, ce qui réduit son effet [2].

A noter que le fait d'altérer la forme galénique qui peut être à l'origine d'une toxicité accrue ou d'une perte d'efficacité, mais ce risque d'interaction est plus observé quand l'administration des médicaments par voie entérale est occasionnée chez des patients nourris par le même voie utilisant des sondes [66].

Chapitre IV

L'eau et le médicament

➤ Avec quelle boisson doit-on prendre les médicaments !?

L'idéal est de prendre ses médicaments avec de l'eau et en quantité suffisante (100ml minimum). L'eau ingérée avec le médicament facilite la mise à disposition du principe actif : Elle améliore la désagrégation de la forme galénique et la dissolution du principe actif.

Avant la prise, le comprimé doit être trempé quelques secondes dans l'eau. Son absorption doit être accompagné d'un grand verre d'eau (100ml), accélérant la libération du principe actif et son passage dans l'estomac, d'où une action plus rapide et une atténuation des effets irritants.

Les formes orales solides doivent être absorbées en position debout ou assise et il est conseillé de patienter quelques minutes suivant la prise avant de se coucher.

Attention!!

La prise de certains médicaments, comme l'indique le tableau annexe (XII), avec quantité insuffisante d'eau, peut conduire au ralentissements de leur temps du transit œsophagien, augmentant leur temps de contact avec la muqueuse œsophagienne, et conduisant à des Œsophagites médicamenteuses. Ce qui rend nécessaire de les prendre avec un grand verre d'eau pour une meilleure tolérance œsophagienne. [4,5].

Chapitre V

**Facteurs de risques
intervenant**

A part la voie d'administration (VO est plus concernée), la durée du traitement, la forme galénique, la sensibilité des médicaments aux influences alimentaires, autres facteurs interviens et s'impliquent dans les mécanismes d'interactions médicament/aliment, dont nous devons prendre en compte:

- Facteurs absolus :(sont en relation avec la pharmacologie des médicaments):

-Les propriétés physico-chimiques des médicaments : la solubilité, la résorption ; la liposolubilité (dépend du coefficient de partage) et de sa répartition en forme ionisée/non ionisés (et donc de son pKa), la dissolution dans le tube digestif et la capacité à traverser les membranes gastro-intestinales sont en fonction du degré d'ionisation et de la polarité des molécules des principes actifs comme l'explique (le chapitre 3). De ce fait on distingue quatre types de médicaments indiqué par le tableau annexe IV, selon la propriété physico-chimique de la molécule et sa manière d'agir dans le tractus gastro-intestinale avec la diversité alimentaire :

a-Substances apolaires ionisables : (le paracétamol, AINS, vèrapamil, valproate,...) leur facteur limitant leur rythme de la vidange qui est influencé par la nature de repas déterminant donc la vitesse d'absorption [24].

b-Substances apolaires non ionisables (ciclosporine, phénytoïne, carbamazépine,...).

Leur facteur limitant ici est la solubilité, donc des repas riche en graisses favorisent l'absorption en ralentissant la vidange et stimulant la sécrétion gastrique et biliaire des excipients galéniques qui peuvent aussi l'améliorer [24].

c-substances polaires ionisables (alendronate, captopril, furosémide..) :

La perméabilité détermine donc l'absorption au niveau du duodénum, et la prise concomitante d'aliments indépendamment du taux de graisses tend donc à diminuer leur absorption.

d-substances polaires non ionisables :(colistine, amphotéricine.) :

La prise des repas ici, à des conséquences imprévisibles.

➤ d'autres facteurs sont évoqués comme :

-La teneur du repas consommée, en protéines, glucides et lipides [24].

- Cycles circadiens des médicaments (l'horaire de prise) :

Dans certains cas ,l'administration d'un médicament à un moment précis de la journée à un moment précis de la journée permet d'optimiser son effet(chrono pharmacodynamique)ou d'influencer son devenir dans l'organisme(chrono pharmacocinétique).en effet ,divers paramètre physiologiques tel que la TC° corporelle ,la vitesse cardiaque ,la pression sanguine ,le taux hormonaux, le débit rénal, la sécrétion gastrique...,suivent un rythme circadien et qui s'interfère indirectement avec la pharmacologie de chaque principes actifs. Ces principes sont reconnus que pour certains classes de médicaments administrés une fois par jour (antihypertenseurs pris le matin, antiulcéreux le soir...), mais appliqués de manière empirique et moins justifiés pour d'autre (vitamines, antidépresseurs,..).Cependant L'horaire des repas peut influencer ces cycles, dans tous les cas, un horaire régulier de prise du médicament en parallèle aux repas est souhaitable pour une efficacité et une tolérance constantes [24].

-La motilité gastro-intestinale :

Cette motilité est liée à l'effet physiologique de l'alimentation, dont il est influencé par la quantité et la composition de la nourriture, de même le volume, la teneur calorique, la TC° et la viscosité sont des déterminants influençant. Donc la vitesse de vidange gastrique est inversement proportionnelle au volume et à la teneur énergétique de la nourriture ingérée, par exemple : les éléments d'acides gras à valeur calorique élevé retardent d'avantage la vidange gastrique des médicaments, plus que des éléments des hydratés ou des protidique trouvé dans les repas [24].

-Préparation des formes retard : (ex : théophylline)

Le délai de libération, voire la quantité libérée sont souvent influencés par les propriétés physiques chimiques du milieu gastrique, autant plus que par la formulation

galénique. De même, le contact avec certains aliments, peut fluctuer la vitesse ou l'intensité résorbée ces formes.

NB : on a montré chez des enfants souffrant d'asthme bronchique, une biodisponibilité diminuée de 70% après des doses multiples, en cas de prise de 10mn après repas par rapport à la prise avant le petit déjeuner. D'une autre coté, un régime laxatif riche en fibres, peut accélérer le transit au point d'éliminer fécalement la préparation de la forme retard, avant la libération de la dose totale [24].

-Médicaments génériques :

Il existe des différences cinétiques entre des spécialités originales et leurs génériques, même si la bio-équivalence a été établie, sur la base d'études cliniques rigoureuses, qui se limitent le plus souvent à des sujets sains en conditions basales, c'est à dire à jeun. Ainsi l'administration postprandiale de certains génériques du vèrapamil (forme retard) conduit à des concentrations plasmatiques plus élevées que l'original (molécule mère), alors que dans le cas de la méfloquine un repas réduit la biodisponibilité du générique par rapport à celle de l'original (LARIAM°) [24].

- Facteurs physiologiques et physiopathologiques :(Dépend des patients sous traitement ou personnes à risque)

-L'âge.

-L'état de santé ou l'état pathologique. [9, 49,67].

-L'état nutritionnelle : joue un rôle important dans la réponse des médicaments pharmacologiques et sur le profil pharmacocinétique, cela est bien remarqué connue chez les âgés plus que l'alutes [9, 49, 68,69].

-L'état Physiologique (la femme enceinte et allaitante, est plus sensible aux effets de cette interaction) [9].

Chapitre VI

Interactions

médicament/ aliment et

personnes à risques

Le risque d'interaction varie selon les caractéristiques physiopathologiques de l'individu exposé :

-les enfants et les personnes âgées sont à risque accru suite à la déficience à mieux métaboliser les médicaments par rapport aux adultes ,ainsi les fonctions rénales, hépatiques et digestifs sont moyennement bien fonctionnées [9,22,33,49,66,67].

-L'obésité et la dénutrition peuvent avoir un impact direct sur la pharmacocinétique du médicament. Cela peut être associé soit à une perte de la capacité d'absorption intestinale, soit à une activité réduite de la métabolisation enzymatique des médicaments (ex : une hypo albuminémie peut conduire à une augmentation de la fraction active libre du médicament risquant un surdosage:), ainsi le régime alimentaires dépend des personnes et de leur mode de vie habitués influençant la méditation suivi [9,69].

-Les états pathologiques concomitants, comme l'insuffisance hépatique ou rénale influence aussi la pharmacocinétique (Le risque de cette interaction est également plus marqué chez les patients atteints de cancer), ainsi en présence de certaines d'autre maladies chroniques qui nécessitent divers médicaments; par exemple l'hypertension, artérielle, l'insuffisance cardiaque, le diabète sucré [9,49].

-L'état physiologique, tel que la grossesse et l'allaitement est particulièrement préoccupante, suite aux répercussions possibles sur la progéniture.

VI. 1-les personnes âgées :

Toute personne âgée est définie au delà de 75 ans, en outre le vieillissement s'accompagne par des modifications physiologiques et métaboliques ayant des conséquences sur le plan thérapeutiques. L'incidence des pathologies par l'âge demande la prise fréquents des médicaments ou la « polymédication » .ce qui rend les âgés des personnes à risque d'exposition aux interactions, ainsi des modifications nutritionnelles (la rechute de l'état nutritionnelle liée au vieillissement risque

d'augmenter les effets secondaires, ce qui occasionnent les interactions médicaments aliments chez les personnes âgées.

En effet, il est important, en tant que cliniciens, médecins ou pharmaciens, d'être au courant des changements physiologiques et leur impact sur le traitement. [9, 18,22, 33,68, 69,70].

1.1. Relation personne âgée - interaction médicament /aliment :

- Sur l'absorption :

Le vieillissement s'accompagne par des changements et altérations des fonctions digestifs, manifestés par ralentissement de la vidange gastrique, diminution de la fonction de la paroi intestinale, une augmentation du pH gastrique, et d'autre maladie d'insuffisance digestif. Ces changements peuvent fluctuer le profil cinétique de l'absorption des médicaments, par l'ingestion concomitante et parallèle des aliments [9, 22, 33,70].

- Sur la distribution :

La variation de la composition corporelle chez les âgées, est l'une des changements physiologiques affectant la distribution des médicaments :

-la diminution de l'eau corporelle entraîne une baisse du volume de distribution totale et plasmatique des substances hydrophiles.

-l'augmentation de la masse accroît au contraire le volume de distribution des substances lipophiles.

-la diminution de l'albuminémie est à l'origine d'une augmentation de la fraction active libre de certaines molécules, il en résulte des modifications des effets plasmatiques et d'accidents de surdosage et des effets toxiques, surtout avec les médicaments ayant une fixation protéique importante et un indice thérapeutique étroit (digitaliques, AVK, antidiabétiques, diphénylhydantoïne....) [9, 22, 33,70].

- Sur le métabolisme :

Les personnes âgées peuvent métaboliser les médicaments plus lentement en raison de la baisse de la fonction hépatique, de la taille réduite du foie, et de la

réduction du flux sanguin vers le foie. Ainsi la nature du repas aura un impact sur le mécanisme d'induction ou d'inhibition enzymatique des cytochromes P450, et en résulte une diminution de l'activité métabolique. [9, 22, 33,70].

- Sur l'élimination :

L'âge et les maladies chroniques telles que cardiaque congestive, la déshydratation, chute de la pression artérielle, le déséquilibres du balance hydro électrolytique, rendent les reins plus petits et moins efficaces pour mieux filtrer le sang. Cela risque de ralentir le processus d'élimination des médicaments [9, 22, 33,70].

VI .2-la Femme enceinte et allaitante :

Il est fort probable que l'interaction médicament/aliment peut être la source clé de la toxicité, ou d'engendrer d'effets tératogènes. Les études cliniques, qui ont été évoqués pour la mise en évidence de la gravité de cette interaction, sont désormais moins importantes et demeure méconnues [71].

VI .3. Enfant, adolescent et nourrisson :

Les enfants sont des patients caractérisé par des fonctions digestif médiocre par rapport aux l'adultes, du fait que leur fonctions physiologiques sont en stade de développement, et ils sont trop sensibles à toute risques d'interaction, Cependant les enfants sous traitement, connaissent un mode spécifique d'administration du médicament présenté par la forme pédiatrique comme les sirops pédiatriques. L'appétence des médicaments liquides est un autre problème qui est continuellement abordé dans la population pédiatrique.

➤ exemple « d'Azithromycine » :

-forme suspension buvable (à libération immédiate): peut être pris avec ou sans repas

-forme suspension buvable (à libération prolongée): à prendre sur un estomac vide (au moins 1h avant ou 2h après un repas).

-forme Capsule: à prendre sur un estomac vide (au moins 1 h avant ou 2 heures après un repas).

-forme tablette: peut être pris avec ou sans repas, mais la prise avec les aliments diminue les effets secondaires gastro-intestinaux

Ainsi pour masquer le goût des médicaments, ils sont souvent mélangés avec un liquide ou un aliment doux. En conséquence, l'effet des aliments sur l'absorption du médicament doit être envisagé. Et suivre les Considérations diététiques destinés à certains antibiotiques couramment utilisés chez les enfants et adolescents.

NB : parfois il est habituel de mélanger certains médicaments avec le lait, des jus de fruits, même du chocolat, dans le biberon surtout pour les AINS et les ATB (chez les nourrissons) pour masquer le goût, cela risque d'engendrer des interactions inattendues, dont il faut être prudent et demander l'avis du pharmacien avant de faire de faire n'importe quel mélange. [72]

VI .4. Les Personnes hospitalisées :

Ces patients sont aussi soumis au risque d'interaction médicament-aliment, du fait que leur état nutritionnel et l'état de santé semble perturbé, avec une chute du poids corporelle (ex : personnes atteintes du cancer sous la chimiothérapie). Cependant l'influence du poids affecte l'efficacité du traitement à dose dépendante [9].

➤ Cas d'une étude et clinique sur l'interaction médicaments aliments des personnes hospitalisés :

L'objectif est d'évaluer la prescription par rapport aux interactions possibles entre les médicaments et les aliments et d'éléments nutritifs des patients, dans la Luz Hôpital régional de Justino (l'HRJL), au Brésil. Le tableau suivant représente les principaux résultats obtenus lors de cette étude : [73].

Tableau (A) :L'analyse des interactions possibles entre les aliments et les médicaments prescrits dans les dossiers médicaux des patients hospitalisés. [73].

médicaments	Aliments	Interaction/effets	recommandations	nombre de cas
Cardiovasculaires				
Amiloride	Calcium (lait et fromage)	Absorption Diminue du (Ca)	Eviter la prise avec aliments riches en calcium	1
Captopril	Aliments en général	Diminue l'absorption du médicament	le prendre 1h avant ou 2h après les repas à prendre avec les aliments	18
Carvedilol	Aliments en général	Administré avec les aliments, ça diminue l'hypertension orthostatique		6
Digoxine	Carotte (fibres)	Diminue l'absorption du médicament	éviter la prise avec des aliments riches en fibres	4
Nifedipine	Aliments en général	Accroît la biodisponibilité du médicament	à prendre avec les aliments	2
Propranolol	Lait (protéines)	Augmente la biodisponibilité du médicament	à prendre avec des aliments riches en protéines	1

AINS				
acide Acétylsalicylique	Jus de fruits (vit C) et laitue (vit K)	Appauvrissent l'absorption des vitamines	Ne pas manger des aliments riches en vitamines C et K, l'acide folique, la thiamine et des acides aminés, lors de la prise du médicament	10
Diclofenac	Aliments en général	Diminution du risque de lésion de la muqueuse gastrique	à prendre avec des aliments pour réduire le risque de l'ulcère gastrique et de la lésion muqueuse	2
Paracétamol	Carotte et laitue (fibre)	Diminuer l'absorption du médicament	éviter la prise avec les aliments riches en fibres au cours la prise du médicament	1
Diurétique				
Spironolactone	Lait et viande (de potassium)	Conserve le potassium (K)	éviter l'administration avec des aliments riches en K	8
Furosémide	Citrouille, le riz, la carotte, la viande (de sodium Fromage, œuf, et viande	Appauvrissent de sodium (Na)	éviter l'administration avec des aliments riches en Na	2
Hydrochlorthiazide		Augmentation de l'absorption du médicament et appauvrissent de sodium	à prendre avec des aliments gras et éviter l'administration avec des aliments riches en Na	1
Antiulcéreux				

Hydroxyde d'Al	Viande et les haricots (de fer)	Appauvrissent absorption du fer (Fer).	Ne pas manger des aliments riches en Fer .lors de la prise du médicament	1
Omeprazole	Poulet et le lait (vitamine B12)	Appauvrissent absorption de la vitamine B12	Ne pas manger des aliments riches en vitamine B12 lors de la prise du médicament	1
Ranitidine	Lait et viande (vitamine B12)	Appauvrissent absorption de la vitamine B12	Ne pas manger des aliments riches en vitamine B12 lors de la prise du médicament	1
laxatifs				
huile Minérale	légumes et salades (vitamineK, A)	Appauvrissent l'absorption des vitamines A et K	Ne pas consommer des aliments riches en vitamines A, D, E et K à proximité ou pendant la prise du médicament	1

Chapitre VII

**Nutrition entérale
et interactions
médicament /aliment**

La nutrition entérale est une technique d'alimentation artificielle par des sondes entérales ou par tubage, apportant à l'organisme les nutriments dont il a besoin, directement au niveau de l'estomac, grâce à une sonde sur un cathéter veineux.

cette alimentation est essentiellement réalisée avec des mélanges ternaires (lipides, glucides, acides aminés) ou comprenant aussi des ions, des oligo-éléments, voire des vitamines. Les nutriments se présentent sous forme liquide dans des poches en plastique stériles [70,74].

Cependant, il est important de savoir que le placement anatomique du tube ou la sonde entérale (gastrotomie par rapport à la jéjunostomie) et la méthode d'administrer la nutrition entérale détermine souvent comment et quand les médicaments ne peut être donnée de telle façon. A titre d'exemple, les inhibiteurs la pompe à protons(IPP) devraient être donné avec du jus de fruit acide quand il est administré par l'intermédiaire de la gastrotomie, mais avec du lait ou une suspension de comprimé sodium bicarbonate lorsqu'il est administré par l'intermédiaire d'une jéjunostomie [50].

- Quelles sont les Médicament pris par vois entérale ?

Les médicaments sont administrés par sonde entérale surtout quant la voie orale n'est pas possible, ils sont soit en solution ou en suspension. Certains médicaments comme Les antiacides peuvent promouvoir la perte de l'intégrité de sa formulation par voie entérale, telle que des changements dans la texture, la viscosité Surtout quant leur administration est parallèle à l'alimentation par voie entérale, c'est pour cela qu'ils doivent être séparés d'intervalle de 2 h.- [49,74].

NB : la co-administration de la phénytoïne avec l'alimentation entérale entraîne une réduction de 72% de la concentration sérique, probablement à cause de chélation avec cations divalents et la liaison aux composants protéiques dans les formules nutritifs entérales, ce qui en résulte un risque élevé d'échec du traitement [25].

- Quels sont les risques ?

Les Manipulations diététiques ont soulevé des préoccupations liées à l'impact de l'appui de la formule et la composition nutritionnel par tubage entérale sur l'activité et

la formulation des médicaments .Ce qui nécessite l'implication du rôle de pharmacien hospitalier dans la pratique clinique, souvent la bonne gestion d'administration de l'alimentation entérale et le traitement médicamenteux visent à garantir la sécurité, l'efficacité et la qualité des soins. Le risque potentiel de cette interaction peut compromettre à la fois nutritionnelles et pharmacologiques, causant une source d'iatrogénie médicamenteuse [49,66].

les interactions médicament- aliments pris par voie entérale sont aussi d'autant plus risqués et plus grave que celle pris par voie orale .l'effet de l'interaction ici repose en particulier sur la formulation ou la forme galénique de la molécule (c'est plutôt une interaction d'ordre galénique ou pharmaceutique). Hélas ! peu de déclarations d'interférences sont faites aux centres de pharmacovigilance ,cependant, le pharmacien et le prescripteur s'interrogent souvent sur la compatibilité du médicaments, et la nature des éléments nutritifs consommés parallèlement par voie entérale [49,66,74].

Chapitre VIII

**Rôle du pharmacien,
conduite thérapeutique et
conseils pratiques**

VII.1.le Rôle du pharmacien dans la prévention des risques d'interaction médicament aliment :

Les Pharmaciens dans chaque milieu de pratique, soit en milieu hospitalier pour pharmacien hospitalier, ou en milieu officinal pour pharmacien d'officine sont exigés dans leur formation continues, d'acquérir des connaissances assez profonds et ciblés, afin d'arriver à éviter ou de prévenir toute risque d'interaction, garantir l'efficacité du traitement et faire des recommandations bien ciblés:

1.1.Rôle et implication du pharmacien d'officine :

- surveiller et prévenir du risque d'interaction médicament/aliment
- conseiller les aliments et les boissons à éviter ou à prendre lors du traitement.
- se tenir à jour sur la potentielle interaction, surtout pour les nouvelles molécules récemment mis sur le marché.
- fournir les informations nécessaires aux patients sur le bon moment de prise des médicaments par rapport aux repas, (en interrogeant les patients de leur âges, leur état de santé, leur régime alimentaire habitués...).

NB :La Commission mixte sur l'accréditation des soins de santé Organisations(Commission on the Accreditation of Healthcare Organizations) (JCAHO), exige d'avoir une documentation sur le profil médicale du patient comprend le potentiels d' interactions médicaments aliments, chaque fois détecté par le pharmacien prescripteur , et de mentionner aussi les action de communication et de suivi sur l'ordonnance qui on été faite pendant le traitement, ainsi il faut mettre à la disposition des patients les instructions et les conseils concernant le potentiel d'interactions médicaments aliments avant leur sortie de l'hôpital. [30].

1.2. Rôle et implications du pharmacien hospitalier :

- Le pharmacien hospitalier doit posséder une expertise précieuse dans l'optimisation des ordonnances et dans la formulation galénique et être vigilant à toute interaction inattendue.
- avoir une bonne suivie des règles de protocole de sondage entérale, la posologie et la formulation et de tenir compte des risques d'interaction.
- respecter la distance de prise et le délai entre le passage du médicament et la nutrition entérale (2 h avant ou 2 h après administration).
- faire un rinçage rigoureux des sondes utilisé dans la nutrition entérale avant d'administrer le médicament.
- Ne pas administrer des médicaments à travers le même port d'une sonde d'alimentation entérale.
- Analyser les prescriptions médicamenteuses des patients sous nutrition entérale et déterminer si les formes pharmaceutiques prescrites sont compatibles par sondage avec la nutrition entérale
- réaliser un audit interne et périodique pour contrôler l'administration des médicaments par sonde en se basant sur un référentiel de bonne pratique sanitaire issu des recommandations de la Haute Autorité de Santé (HAS) [4,49,66].

VII.2-Conduite thérapeutique :

Le Choix de l'attitude thérapeutique est déterminé soit par un raisonnement soit par des recommandations. Le raisonnement doit permettre, à partir de données simples sur le médicament, de déduire l'association ou non du médicament à l'alimentation, mais ce raisonnement est difficile et le déterminisme d'association ou non est loin d'être évident. Ces recommandations sont traduites par les indications: « médicament à associer à l'alimentation » ou « médicament à ne pas associer à l'alimentation ».

Cependant, Trois attitudes sont possibles dans l'organisation du traitement : prise du médicament hors repas (une à deux heures avant ou une à deux heures après), prise du

médicament pendant le repas (en milieu ou en fin), prise du médicament indifférencié pendant ou hors repas [2].

VIII.3-conseils pratiques :

-Lisez les instructions, les avertissements et Précautions d'interaction sur les notices des médicaments.

-Savoir comment et quand prendre tous vos médicaments. Si vous avez des questions, demandez votre médecin ou votre pharmacien (l'exemple évoqué dans le tableau de recommandations I)

-Ne pas mélanger les médicaments avec nourriture, sans l'avis du médecin et du pharmacien). Cela peut affecter l'efficacité des médicaments.

-Vérifiez auprès du pharmacien sur la façon qui peut affecter les médicaments spécifiques pris avec la nourriture.

-Ne pas prendre les comprimés vitamines à la même fois que vous prenez des médicaments.

-Ne pas mélanger les médicaments avec les boissons acides, gazeuses ou chaudes (car la chaleur des boissons peut détruire l'efficacité du médicament).

-évitiez la prise des jus de fruit avec les médicaments

- les boissons alcoolisées sont généralement déconseillées.

➤ Reste préférable que vous prenez vos médicaments avec un grand verre d'eau (cela peut aider à prévenir irritation de l'estomac et d'améliorer l'absorption) [30].

3-1 quelques points pratiques à tenir en compte :

- les professionnels de santé ont le devoir et la responsabilité d'éduquer les patients sur la possibilité d'interactions entre leurs médicaments et leur alimentation.

-Les patients doivent recevoir des instructions d'administration correcte afin d'obtenir le maximum de profit de leur traitement médicamenteux.

-Les patients doivent recevoir une information claire sur les conséquences d'interactions alcool-médicament, afin d'empêcher les complications. (Pour les gens alcooliques).

-Si probable qu'un patient peu ne pas tenir compte aux conseils diététiques recommandées avec son traitement, il serait souhaitable que le pharmacien ne lui de propose aucune alternatives de plus.

-il est impératif aux patients de se poser des questions à leur médecin et leur pharmacien sur la bonne posologie.

-les patients recevant un soutien nutritionnel, devraient être surveillés régulièrement par leurs médecins, ainsi les apports nutritionnels et l'état nutritionnel doit être évalué chez les patients qui ne répondent pas au traitement **[1,50]**.

Conclusion

Notre plat quotidien englobe certaines catégories des éléments nutritifs, qui présentent un risque sur l'efficacité du traitement médicamenteux et sur les profils des effets secondaires de nombreux médicaments. Les interactions médicaments/aliments peuvent avoir un effet bénéfique, en augmentant l'efficacité des médicaments ou en minimisant les effets secondaires et l'intolérance digestif.

Ces interactions sont extrêmement nombreuses et variables dans leur intensité d'un individu à l'autre en fonction des habitudes alimentaires. Et pourtant les problèmes qu'on peut constater dans l'étude d'interaction médicament /aliment, sont la diversité, la complexité des substances alimentaires, et le manque de caractérisation adéquate aux produits naturels, qui mettent l'obstacle de comparaisons entre les études et les prévisions de ces interactions, cela leur rendent relativement méconnue ou négligées, ou généralement mal comprises dans le domaine de la pharmacothérapie.

Ce mécanisme d'interaction commence d'être vu sur le plan clinique ces dernières années, et devient répertorié et indiqué dans les dictionnaires de spécialités comme Vidal®, ou représenté par les monographies, les catalogues, les bases de données, et des ouvrages, mais Ces documents sont, souvent, non exhaustifs et insuffisamment actualisés. Cependant, seule la compréhension et la connaissance spécifique des mécanismes sous-jacents, émettant des hypothèses, en vue d'optimiser de minimiser et de prévenir les risques inattendus. Ainsi le respect des règles de prescription, l'information et le bon conseil du patient sont des moyens clés, cela rend le rôle des Pharmaciens primordiale dans chaque acte professionnelle Actuellement, le but ultime des grands challenges et les défis, est d'élaborer des lignes directrices sanitaires de pratique courante, pour fournir une approche cohérente dans la gestion et la compréhension de cette interaction de manière appropriée.

Et comme Perspectives d'avenir, nous souhaitons d'avoir un guide de recommandation spécifique à mis à la disposition des pharmacies et des hôpitaux, et pourquoi pas le développement aussi d'un logiciel ou un système informatique qui détectera toute risque « d'interactions médicaments/ aliments » !?

Tableaux annexes

Tableaux de recommandations (I) : Exemples d'interactions cliniquement significatives entre l'alimentation et les médicaments et leurs implications pratiques

Tableau I-a

Médicaments cardiovasculaires	Régime alimentaire interagente	Mécanisme et impact de l'interaction avec la nourriture	Recommandation: modalités de prise et régime alimentaire à prendre en compte
Cardiotoniques Digoxine	[2,4,5,19,20,34,40,41,34,44,48,54,64,88] Aliments de haut teneur en fibre et en pectine (les Céréales, blé, riz, pain complet, farine, légumes légumineuse	- ↓ faible de la BdO de 16 à 32%. - ↓ vitesse d'absorption. [1, 4,8,24,30,34, 78,80]	- Prenez-le avec le repas, -Évitez le lait et les aliments riches en fibres, [1, 4,8]
Anti-arythmiques	Flecainide	- pas de spécificité alimentaire	-↓ des effets secondaires, sans aucune modification observée. [34]
	Mexilétine	pas de spécificité alimentaire	-↓ Effets secondaires ; taux d'absorption ralentit, vitesse de résorption ↓. les aliments et les boissons alcalinisants des urines entraînent une ↓ d'élimination urinaire avec intolérance digestive et réduction significative du temps demi-vie [4]
	Procainamide	-aliments riches en lipides (foie de porc Charcuterie, volailles, œufs, lait de vache, yaourts et fromages, beurre, fruits secs, noix de coco, graine de céréales, olives, les huiles végétales, avocat.	- Effets secondaires réduits, -absorption améliorée. [34]
	Propafenone		absorption augmentée. [34]
	hydroquinidine	- pas de spécificité alimentaire	-↓ la vitesse de résorption sans modification de BdO et ↑ significative de la fixation protéique. [4]
	Cardioquine	les aliments et les boissons alcalinisantes des urines Ex : Lait, crème, beurre laitier Légumes Fruits ...	- ↓ d'élimination urinaire, avec intolérance digestive [1, 4, 8, 30,34]
	Quinidine	-les aliments riches en protéines (blé, riz, sorgho, avoine, pomme de terre, manioc œuf, lait...)	-phénomène de concurrence et de ralentissement d'absorption. [1, 4, 8, 30,34]
			-à prendre au cours de repas moins de protéines, pour -prévenir les maux gastro-intestinaux -Évitez la caféine (le risque d'arythmie

Antihypertenseurs	Périphérique	Hydralazine	- pas de spécificité alimentaire	- les aliments améliorent la BdO (les aliments réduisent le premier passage de l'extraction et le métabolisme et accélèrent l'intensité de résorption. ainsi ils ↑ le taux sérique. [1] -majoration de la tachycardie lors d'une prise après repas.	- la prise doit se faire de façon régulière pendant ou en dehors des repas, mais toujours au même moment dans la journée, afin de maintenir un effet constant. [1,4]
		Prazosine	- pas de spécificité alimentaire	- aucune modification observée. [4,80]	la prise est au cours de repas afin d'améliorer la tolérance digestives (la première dose doit être administré le soir au coucher afin d'éviter l'hypotension orthostatique.) [4]
	Centraux	α-méthyl dopa	- jus d'orange, jus de pamplemousse et les aliments contenant les inducteurs enzymatiques.	-compétition entre α-méthyl dopa et les aminoacides alimentaires au, conduisant une ↓ de vitesse d'absorption et de BdO. -risque de somnolence et hypotension accentué par l'alcool [4,80]	-pour une résorption optimale, il est conseillé de le prendre hors ou avant les repas, et éviter d'associer les jus de fruits [4]
		Clonidine	aucune modification [4]	aucune modification [4]	NB : la prise de ces médicaments, surtout pour la plus forte dose, doit se faire si possible au coucher pour atténuer le phénomène de somnolence. [4]
	IEC	Captopril Perindopril .	-les aliments riche en potassium ou en sel (ex : Fruits et légumes secs, Oléagineux, Jambon fumé, Champignons, épinards Pomme de terre, Poissons gras, Chocolat, banane, cassis, Crustacés, mollusques Viandes, abats, Laitages, œufs, Pâtes, céréales, pain, riz, Haricots verts...	Interaction pharmacodynamique avec risque d'effet indésirable d'hyperkaliémie : -L'apport alimentaire ↓ la BdO de captopril de 42 à 56% avec ↓ d'intensité de résorption de 35%. -↓ de la BdO de perindopril de 35% entraînant un retard de l'effet maximal sur la pression systolique en cas de prise unique et risque d'hypotension et d'hyperkaliémie [1 ,3,4,8,30]	-séparez la prise de 1\2h avant repas -suivez un régime normosodé au cours du traitement, et respecter les apports en potassium.
		cilazapril lisinopril	- pas de spécificité alimentaire.	- non affectés par la prise alimentaire. [34]	Avec ou sans repas. (moment de prise indifférent. [4]
		Enalapril	-jus de pamplemousse et aliments gras.	-↑ du BdO. [4,8,88]	-A prendre hors des repas. [4,8,34]
		Quinapril	- pas de spécificité alimentaire.	-↓ d'absorption (en cas de prise avec régime riche en fibre). [4,8]	-sans recommandations spécifiques.
		antagonistes d'angiotensine II losartan	pas de spécificité alimentaire.	- absorption retardée avec AUC peu diminué. [34]	-moment de prise indifférent

antagonistes des canaux calciques	félodipine, nisoldipine	-régime riche en graisse	-↑ de la biodisponibilité 284% par inhibition enzymatique, causant des effets cliniques double sur la pression artérielle et sur la fréquence cardiaques. [1,4 ,8, 34,48]	-suivre un régime normosodé -la prise à distances des repas pour majorer l'efficacité clinique et l'importance des effets secondaires
	Nifédipine		-Les aliments ↑ la BdO des préparations à libération prolongée de 28 à 31% ce qui reflète une ↑ significative et un effet hypotensive adverse -réduction de vitesse et d'intensité de résorption avec retard des effets hémodynamiques en cas de prise unique. [4, 8,48]	-suivre un régime normosodé pour une efficacité hypertensive optimale. -la prise doit être à distances des repas pour majorer l'efficacité clinique et l'importance des effets secondaires. [4, 8]
	Diltiazem, vérapamil	- un régime riche en protéine.	-pas d'effet notable avec le jus de pamplemousse. -↓ de la vitesse de résorption sans modification de BdO. [1 ,4,8,48]	-la prise doit se faire à distance des repas.
	nicardipine.	jus de pamplemousse, et certains fruits et aliments gras.	réduction d'absorption et de BdO [4,48,88]	moment de prise indifférent. [4,34]
Bêtabloquants	Aténolol	-lait et laitages, jus de pamplemousse et jus d'orange.	-↓ d'intensité de résorption -↓ BdO par le calcium du lait -↓ pic plasmatique et (C max) de 49% et AUC de 40%, mais le (Tmax) et (t1 / 2) restent inchangée par les jus de fruits (+jus d'orange). [4,77,53,88]	-moment de prise indifférent -évités jus de pamplemousse, jus d'orange et les laitages [4]
	Acébutolol	-apport élevé de du potassium alimentaires tels que ; les bananes et les épinards....	-pas de modification significative. [4,53]	-Toujours avec estomac vide.
	Bètaxolol	-pas de spécificité alimentaire.	-modification de vitesse de résorption sans modification de BdO. [4,53]	-avant repas (si pas de problème d'intolérance digestifs)
	Celiprolol		-inhibition d'absorption intestinale [4,77]	-la prise doit se faire à distance des repas.
	labetalol, propanolol, pèto prolol, oxprèno lol.	tout type d'aliments	-Les formes galéniques simples : (↓ vitesse de résorption et l'effet de premier passage hépatique par ↑ du flux sanguin splanchnique, l'ensemble de ces phénomènes permettent une meilleur BdO, et ↑ du taux sérique. [1 , 4,8,30,34,77]	- moment de prise indifférent, mais la dose unique quotidienne est conseillée le matin. -NB : la prise d'alcool avec tout les bloquants est déconseillé, afin d'éviter la survenue des troubles psychiques. - les bloquants à effet de premier passage important doivent être pris au cours de repas. -pour une résorption optimale des formes galéniques simples, la prise doit être à distance des repas. [1 ,4,8,34]

		-sotalol	Aliments riche en calcium : lait, laitage...	-↓ simultanée de vitesse de résorption -réduction de BO par le calcium. [4]	-moment de prise indifférent.
		Pindolol timolol.	-pas de spécificité alimentaire.	-aucune modification. [4]	- pas de recommandation spécifique.
		tertalolol.	-pas de spécificité alimentaire.	-aucune modification. [4]	-aucune modification.
anti-angoreux		isosorbide dinitrate	- régime riche en protéine. -jus d'Orange	-si forme galénique simple : ↓ de vitesse et d'intensité de résorption -si forme à libération prolongée : aucune modification.	-la prise d'alcool doit être évitée lors de traitements par ces dérivés, en raison du risque d'hypotension orthostatique et de majoration des flushes cutanée.
		isosorbide mononitrate		-aucune modification. [4,78]	-la prise est de 30mn à 1h après/avant repas
		Trinitrine		-augmentation de Bo par l'alcool. [4]	
		Molsidomine		- ↓ de vitesse de résorption sans modification de BdO. [4,5,8,21,30,80]	
Diurétiques		Spironolactone	-alimentation riche en potassium.	-La vidange gastrique est retardée ce qui permet ↑ la dissolution et l'absorption résultant une BdO doublé, et ↑de la production biliaire ce qui peut mieux solubiliser le médicament. - risque d'hyperkaliémie. [4,5,8,21,30,80]	Pour une activité optimale, il est préférable de le prendre au cours des repas. (mais sans prendre les diurétiques avec les suppléments de potassium ou de substituts de sel ajouter dans l'alimentation) [30]
		H-chlorothiazide	-alimentation riche en potassium.	- haute teneur en potassium entraîne une hyperkaliémie et risque d'arythmie - réduction d'effets secondaires en présence d'aliment. -↑du BdO suite au retard de la vidange gastrique et passage plus lent dans les sites de résorption. [4,5,8,21,30,80]	- prenez-le avec repas. -évités les excès des apports en potassium.
		furosémide- bumetanide	pas de spécificité alimentaire.	-↓d'absorption, des pic plasmatiques et ↓ la BdO de 16 à 45% avec la prise alimentaire. [8,34,76]	- à prendre hors des repas.
		Chlorothiazide	-pas de spécificité alimentaire.	- ↑d'absorption. [34,76]	-à prendre avec ou sans repas.
		Triamtèrene	-aliments riches en potassium ou en sel	- risque d'hyperkaliémie. [4]	-des précautions de prise spécifiques -moment de prise indifférent.
		Acétazolamide	- pas de spécificité alimentaire.	-↓d'intensité de résorption. [4,34]	L'activité optimale est atteinte lors de la prise à distance des repas.
		Indapamide	- pas de spécificité alimentaire.	-aucune modification. [4]	-Moment de prise indifférent.

Tableau I-b

Anticoagulants	Régime alimentaire inter – agent [2,4,5,19,20,34,40,41,34,44,48,54,64,88]	Mécanisme et impact de l'interaction avec la nourriture	Recommandations : modalités de prise \ et le régime alimentaire à prendre en compte
-acénocoumarol -bromindione -biscoumacétate d'ethyle	-aliments riches en gras -aliments riches en vitamine K : choux, poisson, foie, épinards Brocolis...	- ↑ d'intensité de résorption, par la sécrétion accrue des sels biliaires. -la prise occasionnelle d'alcool ↑ l'activité par l'inhibition enzymatique -l'effet anticoagulant peut être réduit (antagonisme et échec du traitement) [4, 34,44, 75,87]	-la prise doit se faire de façon régulière pendant ou hors des repas, mais toujours au même moment dans la journée, afin de maintenir un effet constant d'anticoagulant. -ajuster les apports en vit K du repas
Dicoumarol	même spécificité d'aliments	-écoulement accrue de la bile, vidange gastrique retardée ce qui accélère la dissolution et l'absorption ⇨ ↑ de l'albumine sérique, ↑ l'activité du cyto P450 et INR modifié. [4, 8, 30,34,44,75 87]	mêmes recommandations
Fluindione Phenidione	-aliment riche en lipides -l'alcool -aliments verts : choux, poisson, foie, épinards, Brocolis. (riche en vit K.	- ↑ d'intensité de résorption, par la bonne solubilisation et ralentissement du vidange, suite à la présence accrue de sels biliaires stimulé par lipides - prise occasionnelle d'alcool ↑ d'activités thérapeutique par l'inhibition enzymatique. -interaction pharmacodynamique= antagonisme direct du vit K alimentaire sur ces anticoagulants d'où échec du traitement et risque d'hémorragie [4,8,44,75]	-la prise doit se faire de façon régulière pendant ou hors des repas, et au même moment de la journée, afin de maintenir un effet constant -évitiez l'apport excessif du vit K alimentaire -séparez la prise du traitement de 6h d'intervalle par apport au jus de pamplemousse.

warfarine	<p>-les aliments riches en vitamine K et les oignons cuits</p> <p>-Le jus de canneberge, jus de pamplemousse l'alcool, l'ail. [8, 87]</p> <p>Les légumes vert feuillés</p>	<p>-ces aliments s'interfèrent avec l'efficacité et l'innocuité du warfarin.</p> <p>-↑ d'activité de warfarin, donc risque d'hémorragie (par inhibition enzymatique). [1, 8, 44,75,87]</p> <p>-↑ d'INR sans saignement (+âgées) et des complications thromboemboliques [1 ,4,75]</p>	<p>-à prendre après ou au cours des repas.</p> <p>- ne pas associé le traitement avec les aliments cités</p>
Ticlopidine	pas de spécificité alimentaire	<p>-↑ de l'absorption</p> <p>-↓ effets secondaires [34,44,75]</p>	-la prise est conseillée avec estomac remplis.
héparine	- pas de spécificité alimentaire	-réduction du $t_{1/2}$. [4,44]	-Moment de prise indifférent

Tableau I-c

Médicaments antidiabétiques	Régime alimentaire interagant [2,4,5,19,20,34,40,41,34,44,48,54,64,88]	Mécanisme et impact de l'interaction avec la nourriture	Recommandations : modalités de prise /et le régime alimentaire à prendre en compte
-glipizide.	-les aliments sucrés -l'alcool –	-absorption peu réduite en présence d'aliments. -action hypoglycémiant prolongée par la réaction du groupe disulfirame avec l'alcool. [30,89,]	-à prendre ½ heure avant les repas -évités l'alcool
-Glimipride.	-----	-BdO absolue. [1]	-à prendre avec le petit déjeuner (forme à libération immédiate doit être prise 30 mn avant les repas)
-acarbose.	-----	-efficacité maximale [1]	-efficacité maximale est atteinte par la prise immédiate au début de chaque repas (pas une demi-heure avant ou après)
-troglitazone.	-----	-Absorption favorisée par la sécrétion biliaire d'où l'amélioration probable de l'efficacité thérapeutique. [8]	-à prendre avec repas, pour une résorption optimale.
Insuline	- les boissons alcoolisées	- action hypoglycémiant prolongée. [34]	-des précautions de prise diététiques
Metformine	- aliments riches en fibres.	-↓du taux plasmatique et le degré d'absorption, -l'alcool potentialise les effets du lactate sur le métabolisme; et réduction des effets secondaire [4,5, 89]	-à prendre avec ou sans repas.

Tableau I-d

Médicaments du système nerveux :		Régime alimentaire inter – agent [2,4,5,19,20,34,40,41,34,44,48,54,64,88]	Mécanisme et impact de l'interaction avec la nourriture	Recommandations : modalités de prise /et le régime alimentaire à prendre en compte
Antiparkinsoniens	-Levodopa -methyldopa	-alimentation riche en fibres.	-↓ de l'intensité de résorption par la compétition avec les amino-acides alimentaires cela ↓ le passage cérébrale de la molécule. - ↑résorption par ↑PH et ralentissement de la vidange [8 ;24,30]	- la prise est préférable à distance des repas sauf en cas de troubles digestifs -l'apport protéique chez le parkinsonien ne doit pas être limité mais répartis au cours de la journée.
	Bromocriptine	-tout type d'aliments	-↓ des effets secondaires [34]	-avec les repas, -évitée l'alcool.
	Ropinirole	-tout type d'aliments surtout les aliments gars.	-↓ d'absorption, ↓ vidange gastrique, ↓Tmax, Cmax [4, 8,34,]	-à prendre sans repas
Antiépileptiques	Phénytoïne	-les aliments diminuant la vidange (les boissons froids, aliments moins sucrés ou salés.)	-La vidange gastrique est retardée, cela améliore et accélère la dissolution et ↑l'absorption. - ↓de BdO de 16% de phénytoïne, avec la prise de la nourriture. -par contre La BdO n'est pas affectée par l'ingestion du lait-[8 ; 30,78]	-à prendre au cours du repas gras - voie entérale est contre indiqué -évitée la prise des aliments riches en protéine.
	-carbamazépine	- aliments riches en lipides. - aliments riches en fibres.	-↑ de la production biliaire, et amélioration de la dissolution et de l'absorption. -La BdO des comprimés /ou <i>tablette</i> ↑ de 22% par les aliments. -par contre la BdO est ↓ avec les fibres. - la BdO est ↑ de 41% par le jus de pamplemousse en inhibant l'action des CYP3A4, et apparition des effets indésirables. [8,30,78,88]	- Avec une approche cohérente en relation avec les repas gras
	-carbamazépine	-jus de pamplemousse		
	l'oxcarbazépine		- sans interaction significative avec les aliments [8 ; 30]	-moment de prise indifférent

les Psychotropes		phénobarbital, primidone.	-aliment riche en vitC et boissons alcoolisés	- ↓ de l'efficacité [5,8,34]	-éviter l'alcool et l'excès du vit C.
		Gabapentine	-aliments riches en protéines.	-absorption accrue. [34]	-avec ou sans repas (avec des précautions à prendre).
		Valproate sodium.	-pas de spécificité alimentaire.	-sédation augmentée avec l'alcool - effet secondaire réduit en contact d'aliments. -↓possible de l'intensité d'absorption [34]	-avec repas pour améliorer la tolérance digestive. -évités les boissons gazeuses. -moment de prise indifférent.
	les Antidépresseurs	Iproniazide	-Les aliments riches en tyramine (fromage vieilli, les viandes transformées, les légumineuses, vin et la bière, foie de volaille, sauce de soja.. entre autres)	-L'incidence de la « crise hypertensive » apparaît chez environ 4% des patients sous traitement par IMAO. [8,18, 34,59,60]	- évitez l'apport excessif en tyramine alimentaire. -Ne jamais associé le traitement avec l'alcool, ou la caféine.
		fluoxetine, paroxetine,	-sans spécificités nutritive indiqué.	-réduction du taux d'absorption. [8, 34]	-Peut être pris avec ou sans repas, sans aucune action spécifique nécessaire, mais la cohérence avec les éléments nutritifs peut être conseillé.
		-imipramine. Amitriptyline, doxepine.	-alcool. -les grandes quantités en fibres alimentaire.	-↑ des effets sédatifs. -des niveaux sériques réduits [29]	-l'alcool est déconseillé. -faire attention aux rapports de fibres dans les repas
		-flurazepam.	les jus de fruits et l'alcool	-↑d'effet sédatif [30, 34,55,88]	-évités l'alcool et les jus
		Midazolam	- avec le jus de pamplemousse. -l'alcool	- ↑BdO -↑effet sédatif. [34,55,88]	-évités le jus de pamplemousse, et l'alcool
		Diazépam	-pas de spécificité alimentaire. -Les boissons caféinées	-Possibilité d'augmentation de la vitesse de résorption. -le repas ↓ la fraction libre active. [30,34] La caféine ↑ de l'anxiété et l'effet sédatif avec ↓ l'efficacité du médicament	-avec ou sans repas (évités l'alcool et le café)

	Triazolam	-jus de pamplemousse -l'alcool.	-↓ du taux d'absorption en contact avec les aliments. -sédation accrue avec l'alcool; - ↑AUC de 50% par le jus de pamplemousse. [34]	-à prendre hors des repas.
<i>les neuroleptiques</i>	Zuclopenthixol	-pas de spécificité alimentaire	-↑BdO de 26%. -son efficacité reste indépendante du statut alimentaire [34]	-la prise d'alcool est déconseillée. -la prise est après les repas
	Ziprasidone	- pas de spécificité alimentaire	-↑ BdO de 43 à 97% en contact avec les aliments. [8,34]	-à prendre avec les repas.
	Fluphenazine	l'alcool	-potentialisation d'effet sédatif [34]	Évités les boissons alcoolisées
	Haloperidol	-pas de spécificité alimentaire	-potentialisation d'effet sédatif [4,8,34]	
Les Psycho-isoleptiques : lithium.	- les aliments riches en fibres.	-les aliments réduisent les effets secondaires. -↓ d'absorption de 14% [34]	-avec ou après le repas, pour améliorer la tolérance digestive.	
Les Psychostimulants	-ex d'aliments acidifiants : Viande, Poissons, Crustacés Volailles, Fromages Mais, prunes, Raisins Pain, crackers, Macaronis, spaghettis, nouilles...	-Les jus acides réduisent l'absorption; -les aliments acidifient ↑ la clairance. [34]	-la prise doit être en dehors de repas riche de ces aliments acidifiants	

Tableau I-e

	famille médicamenteuse DCI (voie orale)	Régime alimentaire inter – agent [2,4,5,19,20,34,40,41 ,34,44,48,54,64,88]	Mécanisme et impact de l'interaction avec la nourriture	Recommandations : modalités de prise/ et le régime alimentaire à prendre en compte
Analgésiques-Antipyrétiques	Paracétamol (ACETAMINOPHEN)	- Les aliments riches en pectine et en hydrate. - les boissons alcoolisées	-retard de l'adsorption. - ↑ du risque d'hépatotoxicité. [1 ,8, 30,]	-Prenez le avec estomac vide ou avant repas, afin d'accélérer son effet rapide (si la tolérance digestif le permet) -évitiez l'alcool.
	-Propoxyphène	-les aliments de faible teneur en sucre, à Tc° basse.	-La vidange gastrique est retardée ce qui améliore la dissolution et l'absorption. [30]	-Augmenter l'apport alimentaire en fibres et d'eau pour éviter la constipation. -évitiez l'alcool
	- Codéine	-pas de spécificité alimentaire	-↓ des effets secondaires -↑des effets sédatifs par l'alcool. [30,34]	-à prendre avec repas et éviction d'alcool.
	-méthadone. aspirine	- l'alcool.	-↑ de l'absorption [34]	-au cours de repas (estomac remplis)
	-morphine.	-pas de spécificité alimentaire	- absorption augmenté -effet sédatif potentialisé. [34,]	- au cours de repas (estomac remplis) accompagné de l'eau.

<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Anti-inflammatoires non stéroïdiens : AINS\</p>	<p>-ibuprofene, naproxène, ketoprofène.aspirine....ect</p> <p>-célécoxib</p> <p>-indométacine.piroxicam</p> <p>-naproxène.</p> <p>-Diclofenac.</p>	<p>-Les boissons gazeuse « sodas » :-Coca-Cola</p> <p>- les boissons alcoolisées et caféinées</p> <p>-tout type d'aliments</p> <p>même régime</p> <p>- même régime</p> <p>- même régime</p>	<p>-la Cmax et AUC ↑ significativement</p> <p>-si l'alcool est associé avec ces AINS ça peut ↑ le risque de dommages du foie ou des saignements de l'estomac [1, 3, 8, 30, 34,86]</p> <p>-L'absorption est très peu affectée en présence d'aliments. [34,79]</p> <p>- ralentissement de la vitesse d'absorption, et les effets secondaires sont réduits. [34]</p> <p>-↓des effets secondaires. [34]</p> <p>- ↓ du pic de concentration, sans affecté le degré d'absorption; et ↓ des effets adverses. [8,30,34,86]</p>	<p>- ils devraient être pris avec des aliments ou du lait. (en cours de repas, à estomac remplis) pour réduire le risque <u>ulcérigène</u> des effets adverses</p> <p>-Eviter ou limiter l'utilisation chronique d'alcool et du café.</p> <p>-pour les gens sous traitement chronique (polyarthrite) il est préférable de le prendre avec ou sans repas.par contre pour le traitement aigue doit être pris à jeun si la tolérance digestif le permet.</p> <p>- même recommandation pour la majorité des AINS</p>
<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">AIS :Les corticoïdes</p>	<p>aldostérone, corticostérone, désoxycortisone</p> <p>hydrocortisone, fludrocortisone</p> <p>-méthylprednisolone. prednisone, prednisolone</p>	<p>- Extrait de réglisse, un ingrédient courant des suppléments alimentaires (contient de l'acide glycyrrhizine et glycyrrhétinique).</p> <p>-les les aliments riche en sel</p>	<p>- ↑ de l'affinité du cortisol aux récepteurs minéralocorticoïdes provoquant une rétention de sodium ou une (hypermineralocorticoidisme) conduisant à l'hypertension et déséquilibre hydro – sodique »</p> <p>-↓du vitesse d'absorption, et les niveaux sériques, ainsi↓ des effets secondaires [1,3,4,8]</p> <p>-↓des effets secondaires [8, 34]</p>	<p>-à prendre avec estomac vide (si tolérance digestive).</p> <p>-suivre un régime hypo - sodique</p> <p>-évitiez la réglisse et l'alcool</p> <p>-avec repas ou du lait.</p> <p>-évités l'alcool</p> <p>-à prendre au cours ou après des repas sans sel.</p>

Tableau I-f

ANTIBIOTIQUES		Régime alimentaire interagant [2,4,5,19,20,34,40,41,34,44,48,54,64,88]	Mécanisme et impact de l'interaction avec la nourriture	Recommandations et modalités de prise
Pénicillines	pénicilline V Pénicilline G	-Les fibres alimentaires, lait et alcool	-dégradation par l'acidité gastrique du à l'apport alimentaire, et adsorption sur des fibres non digestibles - ↓ BdO de 28%. -↓d'absorption, et la vitesse de résorption. [8, 21,24, 25, 29, 34,61,78,80]	- Prenez-les sur estomac vide, (si la tolérance digestif le permet). pour améliorer la vitesse d'absorption de la drogue et pour une résorption optimale. (1 h avant ou 2 h après les repas). -Ne pas les prendre avec du jus de fruit ou du vin, qui ↓l'efficacité du médicament.
	Ampicilline	-Toutefois, l'absorption de la suspension de l'ampicilline n'est pas affectée par le lait -tout type d'aliments et jus de fruits (si V>250ml)	-L'apport alimentaire réduit la BdO de 22 à 50%. d'où la concentration bactéricide d'ampicilline est ↓ d'où l'échec du traitement -sensible à l'acidité gastrique -risque d'altération et ↓ de résorption en contact avec repas. -pas d'influence par l'alcool. [4, 8, 21, 29, 61,82,88]	- prenez- le sur estomac vide, 1h avant ou 2 h après repas avec un grand verre d'eau à distance de repas pour une résorption optimal.
	Amoxicilline	- aliments riches en fibre	-La BdO n'est pas affectée par ingestion régulière de nourriture ou du lait, mais elle est ↓ de 21% par une haute teneur en fibres, sans aspect clinique assez marqué. -↓de vitesse et l'intensité de résorption surtout chez l'enfant par les repas. - dissolution améliorée par l'eau - ↓effets secondaires -↓de vitesse de résorption, et ↓ faible de BdO. [4, 8, 21, 25,34,61]	-même recommandation que précédente.

	Amoxicilline/ acide clavulanique.	Tout type d'aliments, les jus de fruits et les boissons acides.	-réduction d'absorption et échec de traitement. - Aucune interaction alimentaire n'a été démontrée -diminution d'absorption et la vitesse de résorption. -↓ de l'absorption en contact avec les aliments [4,29,34,61]	- à prendre avec repas afin d'améliorer la tolérance digestif. -Evitez le lait.
	Oxacilline, dicloxacilline.	-pas de spécificité alimentaire	-↓ d'absorption en contact avec les repas. -risque de dégradation par l'acidité gastrique, et ↓des effets secondaires [4,29,34,61,82]	-à prendre à distance de repas. (pour améliorer la tolérance digestive et une résorption optimale) -moment de prise indifférent.
	Flucloxacilline	- pas de spécificité alimentaire	- ↓ de l'absorption en contact avec les aliments. [4,8]	-P.O : à prendre ½ à 1 heure avant les repas.
Céphalosporine	Céfuroxime	- tout type alimentaire, les jus de fruits, l'alcool (diminuer l'efficacité du médicament)	- ↑de l'absorption. les niveaux sériques sont réduits; avec AUC inchangée.	-le Prendre sur un estomac vide (1h avant ou 2 h après), si il y a maux d'estomac, la pris est pendant le repas [24] -Evitez les jus et l'alcool
	Cefpodoxime		- ↑ d'absorption et la BdO par ↓du vidange gastrique. [4,34,61]	-avec les repas
	Céfixime		-↓de vitesse et l'intensité de résorption. -possibilité d'effet antabuse avec l'alcool. -↓ des effets secondaires [4,8]	Pour une résorption optimale il est conseillé de le prendre hors des repas.
	Cefaclor		- ↑ de l'absorption. les niveaux sériques sont réduits; avec AUC inchangée.	-sur estomac vide.
	Céfuroxime		-↑ de BdO par ↓ de vidange gastrique.	-la prise est pendant le repas

Cyclines	tétracycline, doxycycline, minocycline, oxytétracycline	-Les produits laitiers: source d'ion divalent : Ca, Mg, Fe, Al, Zn -les jus de fruits riches en flavonoïdes ex : jus de pamplemousse	-Formation de chélates insolubles avec les ions de calcium ce qui ↓ l'absorption et vitesse de résorption et donc ↓ la BdO de 30% (à jeun : 70- 80%), ↓ C _{max} de 50% → ↓ d'efficacité et une CMI réduite avec ↑ résistance bactérienne et AUC peu modifiée - ↓ de vitesse de dissolution par ↑ du PH gastrique. [1, 24,29, 30, 61, 82,88]	Ces molécules doivent être impérativement pris en dehors de repas (une 1 h avant ou > 2h-3h après produits laitiers, et être administrés avec un grand verre d'eau et non d'autre boissons telle que les produits laitiers, les jus, et la caféine (pour éviter l'excitabilité et nervosité.
Quinolone	ciprofloxacine -norfloxacine. Levofloxacine Ofloxacine Troxacloxacine Moxifloxacine	-caféine : (café, soda, chocolat...)		
	-Acide nalidixique.			-si la tolérance digestive le permet, la prise doit être en dehors des repas pour une résorption optimale. [4]
	Enoxacine	Les produits laitiers	absorption peu affectée par les aliments et le lait [4, 61,76]	-peut être pris avec repas.
Macrolides	azithromycine clarithromycine	tout type d'aliments, les jus d'agrumes, jus de pamplemousse. et les boissons gazeuses	- ↓ d'absorption par le contact avec la nourriture, résultant une ↓ de BdO de 43%, et dégradation par l'acidité gastrique due aux aliments [29,61,82,88]	- à prendre avec estomac vide (1h avant ou 2 h après)
	érythromycine (-vo)		-inactivé par l'acidité gastrique (varie en fonctions des préparations), ↓ C _{max} et BdO jusqu'à 50% -effet des aliments sur la pharmacocinétique dépend de sa formulation qui est très complexe [4, 8, 24,34]	-Prenez le avec de l'eau une 1 h avant ou 2 h après les repas. (en dehors de repas si la tolérance digestive le permet). [24,29] -évités le jus de pamplemousse et l'alcool.
	-josamycine. midécamycine			Il est conseillé de le prendre en dehors des repas
	roxithromycine		-↓ de vitesse l'intensité de résorption et de BdO. [4,34]	-il est préférable d'ingérer ces antibiotique 1/4 h avant les repas.
	Troléandomycine		-↓ modérée de vitesse et d'intensité de résorption. avec intolérance digestif fréquent [4, 29, 61]	-il est préférable de le prendre au cours des repas pour atténuer les phénomènes d'intolérance digestifs.

Macrolides Apparentés	Clindamycine	- Les cyclamates : Acide cyclamique et ses sels de Na et de Ca = des édulcorants alimentaires	-absence de modification ou faible ↓ de vitesse de résorption avec les aliments -formation de complexes en présence de cyclamates pouvant ↓ la résorption de 75%. [4,29,61,82]	-doit être ingérée avec un grand verre d'eau.
	Lincomycine	Les cyclamates : Acide cyclamique et ses sels de Na et de Ca = des édulcorants alimentaires	-↓ de vitesse et d'intensité de résorption de 50%, et intolérance digestive - formation de complexes en présence de cyclamates pouvant réduire la résorption de 75% [4,29,61,82]	doit être ingérée avec un grand verre d'eau en respectant un intervalle d'au moins 2h par rapport au repas.
Sulfamides	Sulfisoxazole.		- intolérance digestive [4,34,61,82,85]	-avec repas pour améliorer la tolérance. [20]
	Sulfamethoxazole/ trimethoprim		mécanisme inconnu, sans modification, avec ↓des effets secondaires en présence d'aliments [4, 30,34]	A prendre en cours des repas à fin de prolonger la vidange et améliorer l'absorption et la tolérance digestives. [20]
	-sulfadiazine.		-↓ possible de la vitesse et de l'intensité de la résorption [4]	
Dérivés nitres	nitrofurantoïne		-vidange gastrique est retardée ce qui améliore la dissolution et ↑l'absorption en contact avec le repas [4,8,29,61]	doit être pris avec les repas.
	Linézolide	- aliments riches en tyramine : fromages vieillis, viandes séchées, de la choucroute, sauce soya, du robinet bières ou de vins rouges.	Crise hypertensive [59,60]	-Ne pas le prendre avec de grandes quantités d'aliments riches en tyramine.
Antiseptiques intestinaux	Furazolidone	- tous types d'aliment et l'alcool	-les aliments ↑ le premier passage du métabolisme hépatique .résultant échec du traitement. -réaction avec l'alcool : effet antabuse [4,61,82]	- Évitez les aliments ou boissons contiennent de la tyramine. déconseillé avec alcool.
	Nifurtimox	-tous types d'aliment.	- intolérance digestive. [4]	-prise au cours ou après le repas.
	-Acide fusidique.	- intolérance digestive [8,29,61]	- intolérance digestive. [4 , 8,29,61]	-la prise est au cours de repas, susceptible d'améliorer la tolérance digestive.

Antituberculeux	M a j e u r s	Isoniazide	<p>-Fruits, légumes, crème, lait</p> <p>-Aliment riche en tyramine</p> <p>-aliments riche en histamine : charcuterie, thon, certains poissons exotiques, sauces exotiques</p> <p>- un régime riche en hydrates de carbone ou en sucre et en protéine.</p>	<p>L'alimentation alcalinisante ↑ pH gastrique, empêchant la dissolution et la ↓d'absorption</p> <p>-isoniazide présente des propriétés IMAO pouvant entraîner une toxicité accrue.</p> <p>- possibilité d'exagération de réponse avec l'histamine, causant des maux de tête, bouffées vasomotrices, arythmie, transpiration, frissons, ou diarrhée.</p> <p>-↓ vitesse et importance de la résorption, ↓C_{max} de 20% BdO de 19%</p> <p>-l'absorption chronique d'alcool ↓sons efficacité [21,24,29,61,78,82,]</p>	<p>-l'administration de ces antituberculeux doit être conseillée en une seul prise à distance des repas avec estomac vide si tolérable (>30min avant ou 2h après) dans la matinée, afin d'améliorer l'efficacité du traitement.</p> <p>- pour l'<i>isoniazide</i> : évitez les aliments riche en histamine ou en tyramine ainsi l'alcool avec si apparition de symptôme consulté votre médecin.la prudence est conseillé avec ce type d'aliment [4,24]</p>
		Rifampicine		<p>- ↓BdO de 26%, les concentrations bactéricides sont inchangées, le risque d'échec du traitement reste limité,</p> <p>-↓ résorption si dose < 700 mg [4,8,24,61]</p>	
		Ethambutol	aliment riches en nitrates ex : charcuterie, fromage	<p>-aucune modification.</p> <p>-formation de nitrosamine carcinogène prouvée chez l'animal. [4,21,25,29,61,82]</p>	NB : il est prudent d'éviter les aliments riches en nitrates avec éthambutol.
	M i n e u r s	Ethionamide mortinaise		<p>-↓ de la concentration sérique ce qui réduit son activité bactériostatique [4,29,34,61]</p>	<p>-pour améliorer la tolérance digestive, il est préférable de les prendre au cour des repas.</p>
		Autre : Cycloserine	Pas de spécificité	<p>-↓ de la concentration sérique ce qui réduit son activité bactériostatique [4,29,34,61]</p>	

Tableau I-g

ANTIFONGIQUES	Régime alimentaire interagente [2,4,5,13,15,19,20,34,40,41,34,44,48,54,64,88]	Mécanisme et impact de l'interaction avec la nourriture	Recommandations et modalités de prise
amphotéricine B		-l'activité de la suspension orale est influencée de la façon suivante : • Prise juste après les repas : possibilité d'élimination prématurée par le bol alimentaire • Prise juste après les repas : risque de ↓ concentration de principe actif [4,8,34]	L'administration orale doit se faire à distances des repas.
griséofulvine. kétoconazole. itraconazole capsule posaconazole	- aliments riches en lipides : œufs, lait de vache, yaourts et fromages, beurre, fruits sec...	-↓ modérée de vitesse de résorption, avec ↑ d'intensité de résorption en présence d'aliments gras. - ↑ BdO à dose dépendante. - ↓ BdO avec les jus - forte ↑ d'intensité de résorption avec concentration majorée en présence du lait -effet antabuse avec l'alcool. [1,4,30]	-pour une activité optimale, la prise est conseillé au cours de repas gras, surtout dans le petit déjeuner et déjeuner (car la résorption est max à 12h et min à 8h). -évitez l'alcool et jus d'agrumes et de pamplemousse.
itraconazole solution	- les aliments riches en lipides : œufs, lait de vache, yaourts et fromages, beurre, fruits sec...	- la nourriture ↑ la sécrétion biliaire ce qui ↓ la BdO des molécules acido-labiles [1]	-Prenez le 1 h avant le repas ou 2 h après 3(sans repas)- évités l'alcool et jus d'agrumes et de pamplemousse.
Voriconazole	- pas de spécificité alimentaire	-baisse possible d'exposition systémiquement, en contact avec les aliments [4,34]	-Prenez le au moins 1 h avant ou 1 h après un repas.
Posaconazole	-aliments gras	- haute teneur en lipides, peut ↑ la concentration. [34]	- Prenez-le avec des aliments ou des suppléments nutritionnels liquides.

Tableau I-h

Antiparasitaires		Régime alimentaire interagrent [2,4,5,19,20,34,40,41,34,44,48,54,64,88]	Mécanisme et impact de l'interaction avec la nourriture	Recommandations et modalités de prise
Anti-amibiens 5-nitro-imidazolés	Secnidazole		-mécanisme inconnu. -l'alcool favorise la résorption [4]	Moment de prise indifférent. A éviter l'alcool
	Métronidazole		-influence faible à nulle -possibilité d'effet antabuse avec l'alcool - intolérance digestive. [4]	-la prise doit être au cours de repas pour atténuer l'intolérance digestive.
	Ornidazole	régime riche ou pauvre en graisse.	-↓de vitesse de résorption en contact avec les aliments - intolérance digestive.	-la prise doit être en cours de repas pour atténuer l'intolérance digestive.
Les anti-helminthiques :	Béphénium	Jus pamplemousse	-mécanisme inconnu - intolérance digestive [4]	-la prise doit être à distance des repas, dans un peu d'eau sucrée
	Flubenzaole	--Aliments riche en gras	-↑d'intensité de résorption surtout lors des repas gras. -intolérance digestive [4]	-la prise doit être au cours de repas pour atténuer l'intolérance digestive.
	Mébendazole	--Aliments riche en gras	- Solubilité meilleurs avec les aliments gras cela induise la sécrétion biliaire résultant une accélération de l'absorption, ainsi on aura une BdO ↑ de 295 à 299% [1 ,4]	la prise doit être au cours de repas (gras)
	Albendazole	-tout type d'aliment	- ↑ résorption avec le repas (mais ce n'est pas souhaitable d' ↑ le passage systémique pour l'effet locale recherché) [1]	il doit être pris en dehors de repas (si traitement local souhaité en cas de parasitose intestinal).
	Niclosamide		intolérance digestive et risque de somnolence [4,34]	deux modalités de prise selon le parasite : -si grand tænia : la prise à distance des repas est conseillée -si petit tænia : la prise au cours des repas est conseillée. -Evitez la prise abondante de jus fruit acides (car ça permet de favoriser l'élimination des mucosités sous lesquelles Hymenolepis nana se protège).
	Praziquantel		-intolérance digestive et risque de somnolence. [4]	La prise à la fin du repas du soir est conseillée
	Pipérazine	aliment riches en nitrates ex : charcuterie, fromage, fruits et légumes...	-risque de formation de nitrosamines cancérigènes à été démontré in vitro [4]	-il est donc prudent d'éviter la consommation d'aliment ou de boissons riches en nitrates -moment de prise indifférent.
	Pyrantel	Pas de spécificité alimentaire	Aucune modification observée. [4]	

	Tétrachloréthylène			-la prise doit être en cour des repas.
	Thiabendazole		- intolérance digestive. [4]	NB : en règle générale l'alcool, pouvant favoriser la résorption intestinale des antihelminthiques, ce qui est évité
antipaludiques	Amodiaquine		- intolérance digestive. [4]	-la prise doit être en cour des repas.
	<u>antipaludiques</u> atovaquone		-L'apport alimentaire gras ↑ considérablement la solubilité et l'absorption, ainsi la BdO ↑ de 200 à 290%. de la forme comprimée et de 26 à 174%. de la forme suspensions. [4 , 8 ,34]	
	-benzoate benzyle.	- les boissons alcoolisées	-possibilité d'effet antabuse avec l'alcool en cas de résorption cutanée	- la prise doit être en cour des repas (repas complet) pour améliorer la résorption et la tolérance ainsi la réduction des effets secondaires
	-chloroquine. hydroxychloroquine.		-↑ d'intensité de résorption et de BdO. [8,34]	
	l'halofantrine	-tout type d'aliments	-L'apport alimentaire augmente très significativement la BdO, de 190%. et son pic concentration est de plus de 500%.Cela peut conduire à des concentrations toxiques avec un risque élevé de cardiotoxicité et arythmie. [4,8,25]	- L'halofantrine doit donc absolument être prise en dehors des repas
	Méfloquine	-aliments riches en lipides	- La BdO est augmentée de 33 à 40% .de même la solubilité est améliorée avec du repas riche en gras [4,34]	-à prendre avec les repas (gras). Pour une efficacité optimale
	Primaquine		- possibilité d'↑ des concentrations plasmatiques. [34]	-il est impératif d'éviter les jus pendant le traitement et à prendre après repas
	Quinine		-réduction d'effet secondaire. [34]	avec le repas.

Tableau I-i

Antiviraux	Régime alimentaire interagrent	Interaction médicament -aliment : mécanisme et conséquences	Recommandations et modalités de prise
Aciclovir		-aucune modification observée [4]	-moment de prise indifférent.
Lopinavir		Les aliments ↑ la BdO. [1]	-A prendre avec repas
-tenofovir		Les aliments ↑ la BdO. [1]	-A prendre avec repas
Indinavir	-tout type d'aliment	La BdO d'indinavir est réduite de 78% par le contact avec la nourriture, cela se traduit par un fort risque d'échec thérapeutique. [1,8,25,34]	- Prendre sur un estomac vide, au moins 1 h avant ou 2 h après les repas, buvez de l'eau, du lait écrémé ou du lait écrémé, jus, café, thé, lors de la prise du médicament. Si vous avez besoin de le prendre avec de la nourriture il faut consommer un faible teneur en gras ou en protéines dans le plat.
Saquinavir	-Jus de pamplemousse.	-le jus de pamplemousse peut ↑ la BdO de 53% en inhibant son premier passage hépatique par le CYP3A4. -les aliments ↑ la dissolution et la BdO de 600 à 1800% (un repas lourd provoque 2 fois l'↑ de la BdO comme un repas léger)[1,8]	- A prendre une 1 h avant ou 2 h après les repas, 3 ou Prenez –le dans les 2h après avoir mangé un repas complet. La molécule ne peut pas fonctionner ainsi si vous le prenez sur un estomac vide. -éviter absolument le jus de pamplemousse. NB : à prendre Plus précisément 30 mn avant le petit déjeuner.
Didanosine		-dégradation par l'acidité gastrique et BdO réduite de 41 à 55% en cas de prise avec la nourriture, cela peut aboutir au risque élevé d'échec du traitement. [1]	-30 minutes avant repas (estomac vide)
Ganciclovir		- La BdO est ↑ de 20 à 22% mais ça reste un mécanisme moins défini [8,34]	-à prendre avec repas.
-zidovudine, lamivudine, abacavir		- L'absorption est retardée, mais généralement la prise alimentaire n'a pas d'effet significatif. [8,34]	-moment de prise indifférent
Nelfinavir	-tout type d'aliment	-↑ considérable d'absorption et d'AUC. [34]	-à prendre avec repas.

Tableau I-j

anticancéreux	Régime alimentaire interagant [2,4,5,19,20,34,40,41,34,44,48,54,64,88]	Mécanisme et impact de l'interaction avec la nourriture	Recommandations et modalités de prise
Adriamycine		aucune modification observée [4,80,85]	- meilleur efficacité, de même la toxicité hématologique est réduite lors d'une administration à 6h avec le repas.
Chlorambucil		-↓ de vitesse de résorption sans modification du BdO. [4,80]	moment de prise indifférent
Cisplatine		-aucune modification observée [4,]	- meilleur efficacité, la toxicité rénale et digestive sont réduites lors d'une administration vers 18h
cyclophosphamide		- la prise orale au cours des repas favorise in situ son activation trop précoce [4]	-doit être administré à distance des repas avec des boissons abondantes en raison des phénomènes d'irritations digestives et vésicale.
chlorambucil		-↓ de vitesse de résorption sans modification de BdO. [4, 21]	en dehors des repas pour une bonne efficacité
estramustine		intolérance digestive [4,80,84,85]	la prise doit être en fin de repas, cela améliore la tolérance digestive
5-fluoro-uracile		-↓ et variation d'intensité de résorption en contact avec les aliments et les jus acides. -↓ du taux d'absorption de 90% [4, 8, 21,34,80,81]	la prise doit être à distance des repas dans une eau bicarbonatée ou sucrée
mercaptopurine	lait de vache	-oxydation des métabolites active par la nourriture -lait de vache contient un niveau élevé de xanthine oxydase (XO), ce dernier désactive l'action de la molécule et réduit potentiellement sa BdO de 65% [4,8]	-à prendre Sans repas. (pour une bonne tolérance et activité optimal. - essayer de séparer le moment de prise de la mercaptopurine avec le lait.
Méthotrexate		Chez les enfants, la BdO est réduite de 19 à 28% par la prise de repas. En revanche, la BdO du Méthotrexate chez les adultes est non affectée par les aliments. -↓ de résorption par les jus de fruits ou le lait. [4,8]	-à prendre en dehors de repas pour activité optimal.
Procarbazine		-effet antabuse et neuropsychique avec l'alcool [4, 84,85]	-Evitez l'alcool -à prendre après repas.
-Le tamoxifène (modulateur sélectif des récepteurs d'œstrogènes dans le cancer du sein)	grains de sésame	-s'interfèrent négativement avec le tamoxifène dans l'induction de la régression de la taille des tumeurs MCF-7 établie [8]	-moment de prise indifférent

Melphalan	- aliments riches en protéines	-concurrence avec les acides aminés alimentaires d'où réduction d'absorption et échec du traitement. -↓ de vitesse de résorption. [4,8,21,34,78]	-la prise doit être à distance des repas (surtout si le repas est riche en protéine), ça permet l'obtention des concentrations plasmatiques optimales.
alpha interféron	-tout type d'aliment	-mécanisme inconnu [4,85]	NB : la prise orale des anticancéreux est généralement effectuée loin des repas, en raison des nausées, vomissements qu'ils entraînent, ces troubles digestifs sont atténués par l'absorption d'eau glacée ou du soda

Tableau I-k

famille médicamenteuse		Régime alimentaire interagent [2,4,5,19,20,34,40, 41,34,44,48,54,64,88]	Mécanisme et impact de l'interaction avec la nourriture	Recommandations : modalités de prise \ et le régime alimentaire à prendre en compte
Pseudoephedrine		- les boissons Caféinées	- ↑ du risque de toxicité médicamenteuse. [1]	-Évitez la caféine, ça ↓ le sentiment d'anxiété et de nervosité.
antiulcéreux	-Cimétidine Famotidine ranitidine nizatadine	tout type d'aliments - La caféine	- ↑ d'absorption. - ↑ du risque de toxicité. [8,30]	-prendre ces médicaments une 1h après ou pendant repas (avec ou sans repas). -Évitez l'alcool et les aliments riches en protéines, la caféine ou d'autres éléments qui ↓ l'acidité gastrique.
	lanzoprazole omeprazole	Pas de spécificité alimentaire	-↓d'absorption [1 , 3,8, 21 , 34]	A prendre une 1 h avant ou 2 h après les repas (toujours avec estomac vide en dehors de repas si pas il n'y a pas de problème d'intolérance digestif)
	Esomeprazole	Les aliments riches en lipides	- il était observé que la BdO a été réduite lorsqu'elle est prise dans les 15 mn avant de manger un repas riche en lipides. [34]	-même recommandation
	Misoprostol		-les aliments ↓l'absorption, ce qui a pour bénéfique de baisser les effets systémiques adverses de la molécule [8,21,30,34]	-avec repas. (pour améliorer la tolérance digestive
	Sucralfate		-↓ d'efficacité avec risque de toxicité. [30]	-en dehors des repas (estomac vide).
hypolipémiants	Finofibrate		-les aliments ↑ la BdO et l'intensité de résorption. [1,5,34]	-A prendre avec ou en cour des repas.
	Lovastatine	-les fruits et les fibres alimentaires -le jus de pamplemousse. [41,54,88]	- ↑ BdO de la lovastatine augmente de 50% lorsqu'elle est prise avec un repas normal. En revanche, l'ingestion des fibres ou de fruits dans le cadre d'un régime hypolipémiant, cela ↓ l'absorption de la lovastatine et ↑ le risque d'échec du traitement. L'ingestion excessive de jus de pamplemousse ↑ sa BdO de 1400%. [8, 21, 34, 39, 40,51, 56,78,]	-Avec les repas mais sans associé les fruits ou les aliments riche en fibres NB : le médicament doit être pris avec un rapport constant de repas surtout le soir pour améliorer l'absorption, pour tous les HMG-CoA.
	Pitavastatine atorvastatine	jus de pamplemousse. [41, 54,88]	-AUC de pitavastatine est ↓ par 13%, mais sans avoir un effet clinique important sur l'efficacité, -AUC de l'atorvastatine est ↓ de 83%. [5, 8, 34, 51, 56,83]	-même recommandation

	fluvastatine, simvastatine.	Le jus de pamplemousse, et les agrumes (citron, mandarine, orange, lime.	-la BdO et l'efficacité hypolipémiante ne sont pas affectés par la nourriture d'admission avec un peu de retard sur l'absorption. -mais l'ingestion excessive de jus de pamplemousse ↑ la BdO de l'atorvastatine et de la simvastatine de 200 et 1500% respectivement. [8, 34, 51, 56,83]	-aucune action spécifique nécessaire, mais la cohérence avec les éléments nutritifs peut être conseillé sauf avec jus de pamplemousse.
Les médicaments dermatologiques :	Isotrétinoïne		La BdO d'isotrétinoïne est augmentée de 72 à 86% lorsqu'elle est administrée après un peu de temps de repas. [1 , 8]	-Avec une approche cohérente en relation avec les repas.
	Acitrétine		- L'apport alimentaire ↑ la BdO d'acitrétine de 91% et réduit la variabilité interindividuelle de la BdO. [8]	- c'est préférable d'administrer l'acitrétine avec la nourriture
	-Tacrolimus topique	- aliments riches en lipide -le jus de pamplemousse [41, 54,88]	- La BdO est réduite par 33% en cas de prise d'aliments, ainsi une augmentation de la solubilité avec le repas gras. -le jus de pamplemousse e pamplemousse ↓ aussi le métabolisme [8, 21,34]	-en dehors ou après le repas. -Il doit être pris avec un rapport constant au repas, afin d'éviter les fluctuations néfastes des concentrations.
	Tamsulosine		Les aliments ↑ la BdO. [1 , 8, 25,34]	-à prendre avec les repas riche en protéine ou à distance de repas.
	Anitiasmthiques -Théophylline	-un régime riche en protéine /faible en carbohydrates - Repas riche en lipides et le jus de pamplemousse - repas riche en glucides - ex : le chocolat, les colas, le café et le thé -Boissons alcoolisées	-Possibilité d'augmentation de la clairance hépatique de théophylline -↑ de la quantité absorbée et la BdO. -↓ de la BdO par les glucides -apparition du risque de toxicité avec les boissons Caféinées contenant la xanthine (dérivés de la théophylline) -risque d'effet antabuse [4, 8,25 ,30 ,34]	-à prendre avec ou sans repas. -L'alcool est déconseillé - précautions de prise en cas de contact avec les aliments cités.
antihistaminique H1	Fexofénadine, loratadine, rupatadine, cétirizine Diphenhydramine		-ralentissement de la vitesse d'absorption et la BdO. -la sédation est accrue avec de l'alcool -réduction des effets secondaires. [1, 8, 34,47]	
	Terfénadine	-jus de pamplemousse [41, 54,88]	L'inhibition de CYP3A4 par l'ingestion de jus de pamplemousse conduit à des concentrations systémiques détectables, provoquant un allongement de l'intervalle QT qui peut se développer en arythmies ventriculaires. [30, 34,47]	- Il est préférable de les prescrire sur un estomac vide (1 h avant) pour ↑ l'efficacité. [1] -sans associé l'alcool ni les jus de pamplemousse

	Astemizole	-alcool, et jus de fruits	-absorption réduite; le métabolisme peut-être inhibée par du jus de pamplemousse. [34]	-à prendre sans repas (estomac vide).
	Hydroxyzine	l'alcool	- ↑d'effet sédatif [34]	-évitée toute prise d'alcool. -si la tolérance digestive le permet, la prise est conseillée à distance de repas.
	Chlorpheniramine	-Tout type alimentaire	-Ralentissement de la vitesse d'absorption, les effets secondaires gastro-intestinaux sont diminués; la sédation est augmentée avec de l'alcool. [34]	-moment de prise indifférent, avec précaution de prise pendant le repas.
Traitement de l'ostéoporose	bisphosphonates -Alendronate -Risedronate	- les produits laitiers riches en calcium	-L'effet de l'apport alimentaire sur les bisphosphonates sont très prononcé parce que ces agents ont exceptionnellement une affinité élevée avec les cations divalents diététiques et formation de chélates et ↓>50% BdO avec repas [1,24]	-A prendre à jeun avec un grand verre d'eau du robinet, immédiatement au lever, une 30 mn précise avant la première prise d'aliment (avant petit déjeuner). [1] NB : Ces bisphosphonates, 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 du lait ou du café.
	- L'acide clodronique :		-La BdO de la clodronique acide est réduite de 31%, quand elle est prise 1\2 H avant un repas, de 90% lorsqu'elle est prise avec le repas, et de 66% lorsqu'elle est prise même 2 h après un repas. La formulation n'est pas affectée par la nourriture. [8]	Idem
hypo-uricémiants	Allopurinol	Régime pauvre en protéine.	- ↓effets secondaires -↓ de la clairance du métabolite actif .et ↑de t 1\2 vie [8, 21, 25,34]	-la prise pendant ou après le repas pour améliorer la tolérance.
	Colchicine	tout type	effets secondaires réduits [4,34]	-la prise au cours de repas pour améliorer la tolérance.
hormones	thyroxine levothyroxine.	-jus de pamplemousse. [41, 54,88]	- absorption retardée avec un effet mineur sur la BdO (pamplemousse- thyroxine reste susceptible d'être faible). [8, 88,90]	Moment de prise indifférent Evités le jus pamplemousse
	Danazol		-↑d'absorption [34]	-avec ou sans repas.
	- éthyl-œstradiol.	- aliments riches en fibre.	- ↓ des effets indésirables. -AUC et Cmax ↑ et ↓ T max [34,57]	-avec repas. (pour améliorer la tolérance digestive)

Pénicillamine		-aliment ou suppléments riche cation complexant en Ca, Fer....	-Possibilités de formation de chélate avec le calcium ou le fer La BdO de la Pénicillamine est ↓ de 51 à 59% lorsqu'elle est prise avec la nourriture et de 82% lorsqu'elle est prise avec des suppléments de fer. [8,25]	-la prise est conseillée en dehors de repas.
<u>-les anti-émétiques</u> L'ondansétron métoclopramide métopimazine dompéridone			-mécanisme inconnu. [34]	-30 mn avant repas pour meilleure efficacité.
Methysergide			- ↓ des effets secondaires.	-avec repas.
laxatifs	Bisacodyl	-Le lait et les boissons alcalins consommés en grande quantité	- altération de l'enrobage gastro-résistant, entraînant une irritation gastrique. [4,34]	
	-huile de paraffine et dérivés.		mécanisme pas bien définis [4]	-à prendre de préférence avant les repas (la prise au coucher est déconseillée) -associé la prise avec les légumes verts.

Tableau (II) : Diversification alimentaires et leur composition nutritionnel [2.4.5.9.12.20]

Aliments riches en protéine	<p><u>D'origine animale</u> : viande des bovins et des volailles, filet, poissons, fromage, œuf, lait</p> <p><u>D'origine végétale</u> : blé, riz, orge, seigle, sorgho, avoine, pomme de terre, manioc</p>
Aliments riches en lipides	<p><u>D'origine animale</u> : viande de boucherie, de bœuf, de porc, charcuterie, volailles, œufs, lait de vache, yaourts et fromages, beurre.</p> <p><u>D'origine végétale</u> : fruits secs (noisettes, amande, pistache..), noix ce coco, graine de céréale, olives, les huiles végétales, avocat</p>
Aliments riches en sucre	Surtout dans la plupart des végétaux, les fruits et les jus, amidon, pâtisseries, les fruits secsetc. et moins d'origine animale.
Aliments riches en fibre	<p>-Céréales (blé, riz, pain complet, farine</p> <p>- légumes (carotte, pomme de terre, chou, laitue, tomate, noix, amande.....).</p> <p>-légumineuse (haricot blanc, pois chiche, lentille, petit pois...).</p>
Aliments riche en calcium et d'autres cations (Fe, Mg, Zn....)	<p>fromage à pâte ferme (gruyère) ; moutarde semoule ; amandes, noisette ; jaune d'œuf</p> <p>fromage blanc, yaourt ; figue sèche</p> <p>fromage à pâte molle (camembert) ; lait (100ml)</p> <p>moules, fruits secs, petits-suissees, chocolat.</p>

Aliments et boissons riches en tyramine	<p><u>Fromages et produits laitiers :</u> Cheddar, Gruyère, Emmenthal, Brie Camembert, Roquefort, Fromages fermentés (Yoghourts, crèmes aigres)</p> <p><u>Viandes, poissons, abats :</u> Harengs fumés, Caviar, Saucisses fumées Foies de bœuf, de poulet, Viandes, poissons conservés par Salaison (charcuterie, conserves)</p> <p><u>Fruits, légumes :</u> Sauce soja, Choucroute, Avocat, Orange (pulpe), Banane (pulpe), prune, tomate, figue, raisins, ananas</p> <p><u>boissons :</u> Chianti, Bière, Chocolat, Riesling, Sauternes, vins, café</p> <p><u>Préparations contenant des levures.</u></p>
Aliments riches en histamine	Fromages dont gruyère, charcuterie, thon, certains poissons exotiques, sauces exotiques
Aliments riche en vitamine K (µg/ 100g)	<p>betteraves (650), choux de Bruxelles (450) brocolis (200), salade (129) épinards (89), asperges, avocats (40) haricots verts (14), foie de bœuf 92 foie de porc (25)</p> <p>Brocolis (147-200), laitue (120-130), cresson (88), concombre (15), chou-fleur (27), foie de bœuf (100-200), foie de porc (400-800), Viandes de bœuf, mouton, porc (100-200)</p>

Aliments riches en potassium	<p>Fruits frais et légumes secs 20 à 40 (en mmol/100g)</p> <p>Oléagineux , Jambon fumé, Champignons, épinards</p> <p>Pomme de terre, Poissons gras</p> <p>Chocolat, banane, cassis, Crustacés, mollusques</p> <p>Viandes, abats, Légumes (choux, artichaut)</p> <p>Jus de fruit (100 ml) 3,5 mmol/100g</p> <p>Jus de fruits (100ml), Laitages, œufs</p> <p>Laitages, œufs (2,5 mmol/100g)</p> <p>Pâtes, céréales, pain, riz, Haricots verts, petit-pois...</p>
Aliments riches en flavonoïdes	<p>-les flavones et la quercétine (surtout dans les légumes : oignon, brocoli, pomme),</p> <p>-les flavonones (surtout dans les fruits : citron, mandarine, orange) et naringine (jus de pamplemousse, pomelo...),</p> <p>-les catéchines (thé vert et noir, vin rouge) et</p> <p>-les anthocyanines (fruits rouges, raisin, vin).</p>

Tableau (III): le pH postprandial varie selon la nature des aliments. [4,5].

<u>groupes d'aliments</u>	<u>fortement acidifiants</u>	<u>moyennement acidifiants</u>	<u>faiblement acidifiants</u>	<u>faiblement alcalinisants</u>	<u>moyennement alcalinisants</u>	<u>fortement alcalinisants</u>
<u>fruits</u>		canneberge	figue, datte,	noix de coco	raisin, abricot, pomme, avocat, banane,	mûre, fraise, framboise,
<u>légumes</u>			tomate, pois vert, épinard	carotte, concombre, chou de Bruxelles, chou-fleur,	artichaut, pomme de terre, betterave, brocoli, chou,	asperge, céleri, légumes verts feuillus, endive, chou frisé, patate douce
<u>viandes, volailles, poissons</u>	fruits de mer, viande, porc	poissons, lapin, poulet, foie, agneau,	palourde			
<u>produits laitiers, œufs</u>	Fromage	œuf, fromage blanc,	beurre,			
<u>noix, graines légumineuses, épices</u>	noix, sel de table iodé, sucre blanc,	arachide	fève cuite, haricot blanc, rouge, pois chiche	graine de tournesol, sésame, lin, amande,	poivre noir, ail, cannelle, sauce soja,	gingembre, sel de mer
<u>pains, céréales, desserts</u>	croissant,	pain blanc, semoule de maïs	riz, farine de sarrasin,			
<u>aliments préparés</u>	pizza, sandwich,	maïs soufflé, ketchup, moutarde,	mayonnaise,			
<u>boissons</u>	bière blonde, café, boisson gazeuse,	vin, bière brune,	lait, thé noir, jus de tomate	jus de pomme, de raisin, d'orange, thé vert	jus de pamplemousse, jus d'ananas,	eau minérale, thé au gingembre,

Tableau annexe (IV) : classification des médicaments selon leur degré d'ionisation [5]

	hydrosolubilité élevée/ ionisable		mauvaise solubilité/ non ionisable	
perméabilité élevée/ apolaire	classe1		classe2	
	abacavir	labétalol	amiodarone	itraconazole
	aciclovir	lévodopa	atorvastatine	kétoconazole
	acide salicylique	lévofloxacine	azithromycine	lansoprazole
	amiloride	lidocaïne	carbamazépine	naproxène
	amitriptyline	loméfloxacine	carvédilol	nelfinavir
	buspirone	métoprolol	chlorpromazine	ofloxacine
	caféine	métronidazole	ciclosporine	phénytoïne
	captopril	minocycline	ciprofloxacine	piroxicam
	chloroquine	misoprostol	danazol	raloxifène
	cyclophosphamide	montélukast	diclofénac	ritonavir
	diazépam	nifédipine	digoxine	saquinavir
	diltiazem	paracétamol	flurbiprofène	sirolimus
	diphenhydramine	phénobarbital	glipizide	spironolactone
	disopyramide	phénylalanine	griséofulvine	tacrolimus
	doxépine	prednisolone	ibuprofène	tamoxifène
	doxycycline	propranolol	indinavir	warfarine
	énalapril	quinine	indométacine	
	éphédrine	quinidine		
	éthambutol	rosiglitazone		
	éthinylestrodiol	théophylline		
fluoxétine	valproate de sodium			
glucose	vérapamil			
imipramine	zidovudine			
kétoprofène				
mauvaise perméabilité/ polaire	classe3		classe4	
	aciclovir	ganciclovir	amphotéricine B	
	acide folinique	hydrochlorothiazide	colistine	
	amiloride	lisinopril	hydrochlorothiazide	
	aténolol	metformine	méthotrexate	
	bisphosphonates	méthotrexate		
	captopril	nadolol		
	cétirizine	pénicillines/ CS		
	cimétidine	pravastatine		
	ciprofloxacine	ranitidine		
	famotidine	tétracycline		
féxofénadine	triméthoprim			
furosémide	valsartan			

Le tableau (V) : classement des principes actifs en fonction de leur basicité ou de leur acidité [5].

Acides faibles	Bases faibles
Anticoagulants oraux	Amphétamines
Anti-inflammatoires non stéroïdiens AINS dont	Quinine
Aspirine	Antidépresseurs
Bétalactamines (pénicillines, céphalosporines)	Cimétidine
Diurétiques	Isoniazide
Méthotrexate	Macrolides
Phénobarbital	clarithromycine
Quinolones	pristinamycine
Salicylés	spiramycine
Sulfamides	Neuroleptiques

Tableau (VI) : Facteurs modifiant la vitesse de vidange gastrique [2,4].

<i>Augmentation du temps de vidange</i>	<i>Diminution du temps de vidange</i>
-aliment fluide.	-aliments visqueux
-aliments accompagnés de boissons gazeuses : (le gaz carbonique accélère la vidange par stimulation du péristaltisme.).	-Aliments froids.
-Aliments chauds.	-Aliments liquides.
-Aliments acides.	-Faible teneur en sel et sucre.
-Alimentation épaisse	-Exercice physique.
-Teneur en sucre ou sel élevée.	
-Teneur en lipide ou protides élevée.	
-Émotion, froid	
-Hypothyroïdie.	

Tableau (VII) :Le Thesaurus des interactions médicamenteuses publié en décembre 2010 par l'ANSM recense les médicaments pour lesquels une majoration du risque de surdosage, d'effets indésirables dose dépendants sont possibles, en présence de jus de pamplemousse (tableau suivante). [88].

<p>Immunosuppresseurs :</p> <p>tacrolimus, ciclosporine (index thérapeutique étroit)</p>	<p>Association déconseillée : (surveillance régulière de la ciclosporinémie car risque toxicité hépatique, rénale et neurologique)</p>
<p>Les médicaments du système cardiovasculaire :</p> <p>Inhibiteurs calciques :</p> <p>Effet marqué pour féléodipine , nitrendipine (BO<30%) Réduit pour nifédipine et vérapamil (BO : 40-50%) ; Nul pour amlodipine (BO>80%). Ivabradine</p>	<p>A prendre en compte : Risque de diminution de la pression sanguine et une augmentation réflexe du ryth cardiaque se traduisant par de désagréments de type vasodilatateurs (flushs, maux tête, œdèmes) Association déconseillée</p>
<p>Les statines : Atorvastatine, simvastatine (BO= 5-20%), en raison du métabolisme intestinal extensif et variable qui dépend du CYP3A4)</p>	<p>Association déconseillée : Risque de myalgies, rhabdomyolyse. La pravastatine, la fluvastata et la rosuvastatine, non métabolisés par le CYP3A4, semblent pas interagir avec jus de pamplemousse.</p>

Tableau (VIII): médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique. [4,5].

Analgésiques	Morphine Paracétamol
Antidépresseurs	Imipramine
Bétabloquants	Labetalol Métoprolol Oxprenolol Propranolol
Inhibiteurs calciques	Vérapamil
Divers	Acide acétylsalicylique Chlorpromazine Méthotrexate Méthylphénidate Prazosine

Tableau (IX): principales Interactions médicament –jus de pamplemousse : [54]

Les médicaments qui devraient être absolument évités avec le jus de pamplemousse					
Amiodarone	cisapride	pimozide	astemizole	colchicine	quinidine
atrovastatine	eletriptane	ziprasidone	budesonide	etoposide	sildenafil
buspirone	halofantrine	simvastatine	cerivastatine	lovastatine	sirolimus
cilostazol	mifepristone	terfenadine			
Les Médicaments Utilisés en prudence avec le jus pamplemousse					
Albendazole	erythromycine	nisoldipine	alfentanil	erythromide	
oxybutinine	alfuzosine	eszopiclone	quetiapine	fumarate	
aprepitane	fexofénadine	quinine	aripiprazole	fluvoxamine	
ramelteone	bupropione	gefitinib	saquinavir	carbamazépine	
imatinib mesylate	sertraline	cinacalcet	indinavir	solifenacine	
clomipramine	itraconazole	tacrolimus	cyclosporine	losartan	
tamoxifène	darifenacine	méthadone	tamsulosine	delavirdine	
methylprednisolone	tolterodine	dextrométhorphane	midazolam	triazolam	
diazépam	monteleukast	trazodone	dofetilide	nicardipine	
nifédipine	nimodépine	efavirenz	erlotinibe		

Médicaments avec un minimum d'interaction ou sans interactions significatives avec le jus de pamplemousse

Acèbutolol	éthinyl œstradiol	telithromycine	alprazolam	fentanyl
théophylline	amlodipine	haloperidol	warfarine	amprenavir
lansoprazole	cafeine	levothyroxine	carvedilol	scopolamine
clarithromycine	omeprazole	clozapine	vérapamil	digoxine
phénytoïne	diltiazem	pravastatine	elperenone	prednisone

Tableau (X) : aliments pouvant modifier le pH urinaire [4].

Aliments acidifiants l'urine	Aliments alcalinisant l'urine
Viande	-Lait, crème, beurre laitier
Poissons	
Crustacés	-Légumes (sauf maïs et lentilles)
Volailles	
Fromages	-Fruits (sauf prunes et raisins)
Maïs, prunes	NB : 200g de fraises
Raisins	correspond à la prise de 2g de
Pain, crackers	bicarbonate de sodium
Macaronis, spaghettis, nouilles	

Tableau (XI): Aliments riche en vitamine K1 ($\mu\text{g}/ 100\text{g}$) [4, 5,20].

Légumes frais, vert, feuillés :	Quantité	viandes et œufs :	Quantité
betteraves	650	foie de porc	25
choux de Bruxelles	450	foie de bœuf	92
brocolis	200	foie de bœuf	100-200
salade	129	foie de porc	400-800
épinards	89	Viandes de bœuf, mouton,	
asperges, avocats	40	porc	100-200
haricots verts	14		
laitue	120-130		
cresson	88		
concombre	15		
chou-fleur	27		
autres mais de faible teneur :			
poireaux, tomates, carotte,			
champignons			
pomme de terre. Cornichons,			
navette			

Tableau (XII) : principaux médicaments responsables d'œsophagites [4]

<u>Antibiotiques</u>	<u>Anti-inflammatoires non stéroïdiens</u>
<u>Tétracyclines</u>	aspirine
doxycycline	ibuprofène
lymécycline	indométacine
minocycline	phénylbutazone
métacycline	piroxicam
<u>Pénicillines</u>	
amoxicilline	<u>Divers</u>
cloxacilline	acide ascorbique (vitamine C)
pénicilline	alendronate
<u>Autres</u>	bromure de pinavérium
clindamycine	chlorure de potassium
cotrimoxazole	D-pénicillamine
érythromycine	fluoro-uracile
lincomycine	méquitazine
spiramycine	oxybutinine
	phénobarbital
<u>Drogues cardiovasculaires</u>	phénytoïne
captopril	prednisolone
digoxine	sels de fer
hydroquinidine	théophylline
naftidrofuryl	zidovudine
propranolol	
warfarine	

Résumé

-Titre : Interactions médicament/aliment : Bases scientifiques et conseils pratiques.

-Auteur : Latifa LEKHDAR.

-Rapporteur : Professeur Yahia CHERRAH.

-Mots clés : médicament, aliment, interactions.

Résumé :

L'interaction médicaments/aliments est définie comme une interaction résultant d'une relation physique, chimique, physiologique ou physiopathologique entre un médicament pris par voie orale et un ou plusieurs éléments nutritifs constituant notre repas. Les aliments et les boissons sont les sources de deux types d'interactions avec les principes actifs : l'une est d'ordre pharmacocinétique impliquant différents mécanismes tels que la modification du temps du vidage gastrique ou de la solubilisation par les sels biliaires, et ayant comme conséquence une augmentation ou une diminution de l'absorption, qui semble la plus touchée. D'autre part le processus d'induction ou d'inhibition enzymatique peut affecter le métabolisme hépatique du médicament. Par contre les étapes de distribution et d'élimination sont les moins affectées. Cela peut se manifester par la modification de l'activité voire même de la toxicité du médicament. L'autre interaction est d'ordre pharmacodynamique, elle ne s'accompagne pas de modifications de concentrations sanguines, mais se produit au niveau de la cible thérapeutique. Sans ignorer que dans certains cas, notre repas peut apporter des effets bénéfiques, soit en diminuant les effets secondaires potentiels, soit en améliorant l'efficacité et la tolérance digestive.

La mise en évidence de l'interaction médicaments/aliments, va permettre au pharmacien de jouer un rôle primordial par ses conseils pratiques, afin de renforcer l'observance du traitement, en diminuant les effets indésirables, et en optimisant l'effet thérapeutique associé à une alimentation saine.

Abstract

-Title: Drug/food interactions: Scientific bases and convenient advices.

-Author: Professor Yahia CHERRAH.

-Keywords: drug, food, interactions.

The drug food interaction is defined as an interaction resulting from a relationship, physical, chemical, physiological, pathophysiological or between a drug taken orally and one or more nutrients as our meal. Food and drinks are a source of two major types of interaction with the active ingredients: one is of different pharmacokinetic involving mechanisms such as modification of gastric emptying time or solubilization by bile salts, absorption appears the most affected which may be increased or decreased. Secondly the process of induction or enzyme inhibition can be affected hepatic metabolism by steps against the distribution and elimination are not affected. This may be manifested by changes in activity or even drug toxicity. The other is of a pharmacodynamic interaction; it is not accompanied by changes in blood levels, but occurs at the therapeutic target. Unaware that in some cases, our meals can has beneficial effects, either by reducing the potential side effects, or improving efficiency, and digestive tolerance.

The demonstration of this interaction will allow the pharmacist to play a crucial role in any environment with practical advice to strengthen adherence, reducing side effects, and optimizing the therapeutic effect associated with power healthy.

ملخص

العنوان : التفاعلات بين التغذية و الأدوية :الأسس العلمية و الضرورية النصائح

الكاتب: لخضر لطيفة

المقرر : الأستاذ يحيى شراح

الكلمات الرئيسية : التفاعلات , الدواء , الأطعمة.

تم تعريف التفاعل بين الغذاء والدواء ، التفاعل الناتج عن علاقة، الفيزيائية والكيميائية والفسولوجية، المرضية في جسم المريض أو بين دواء يؤخذ عن طريق الفم واحد أو أكثر من المواد الغذائية كما وجبة لدينا. المواد الغذائية. والمشروبات هي مصدر من نوعين رئيسيين من التفاعل مع المكونات النشطة: هو واحد من الآليات الدوائية المختلفة التي تنطوي على مثل تعديل من وقت إفراغ المعدة أو الإذابة بواسطة أملاح الصفراء، ويبدو امتصاص الأكثر تضررا، يمكن زيادتها أو نقصانها ثانيا عملية الاستقراء أو الانزيم يمكن أن تتأثر تثبيط الاستقلاب الكبدي من الخطوات ضد التوزيع والقضاء لا تتأثر. قد يكون تجلى ذلك من خلال التغيرات في النشاط أو سمية الدواء حتى. والآخر هو وجود تفاعل الدوائية، لم يكن معه من قبل التغيرات في مستويات الدم، ولكن يحدث في هدف علاجي. غير مدركين أنه في بعض الحالات، يمكن أن نتناول طعامنا تكون لها آثار مفيدة، إما عن طريق الحد من الآثار الجانبية المحتملة، أو تحسين الكفاءة، والتسامح في الجهاز الهضمي.

التظاهرة لهذا التفاعل السماح للصيدلي أن يلعب دورا حاسما في أي بيئة مع نصائح عملية لتعزيز الالتزام، والحد من الآثار الجانبية، وتحقيق الاستفادة المثلى من تأثير علاجي المرتبطة القوة صحي.

Bibliographie

1. V. Vella. Food-drug interactions: Do they really matter?. Journal of the Malta College of Pharmacy Practice Issue 15 summers 2009: 16-21
2. S. Ahid¹, Y. Cherrah². Interactions médicament–aliment : Bases scientifiques et conseils pratiques. Espèrence médicale. 2008 : 1-12
3. S. Faisal Aman, F. Hassan, B. Navqi. Studies of food drug interactions. Pak. J. Pharm. Sci., Vol.23, No.3, July 2010: 313-320.
4. JL .Saulnier, M. Talbert. Médicaments, heure, tabac et alimentation Frisson Roche et Sidem, 2^{ème} édition, Paris, 1988 : 236 .
5. AS. Desmedt. Aliments et médicaments : Principales interactions. Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille. Thèse Pour le Diplôme d'état de Docteur en Pharmacie, No.59 ,2010/2011.lille-France.
6. S.Saivin, G .Houin, Nutrition et médicaments: mise au point sur les aspects pharmacocinétiques. Revue Française des Laboratoires. 2001 ; 334 : 65-70
7. J. Anderson, J. Roach .Nutrient-Drug Interactions and Food. Colorado State University Extension foods and nutrition specialist and professor. *August 2011*. No. 9, vol 361.
8. B .Rabia, A .Nousheen, Y .Arshad. Food-Drug Interactions. Oman Medical Journal (2011) Vol. 26, No. 2: 77-83.
9. J.I. Boullata, V.T. Armenti et autres collaborateurs. Handbook of Drug-Nutrient Interactions Edition Humana Press, a part of Springer Science Business Media, LLC 2010: 823

- 10.** R.Couris, Gary R, Gerard E, B. Jeffrey, T.Johanna Assessment of Healthcare Professionals' Knowledge about Warfarin-Vitamin K Drug-Nutrient Interactions. *Journal of the American College of Nutrition*, Vol. 19, No. 4,2000: 439–445
- 11.** A, José. MD. Morais, et al. Interaction entre nutriments et médicaments. *La revue Whitehall-Robins*, Février 2000, vol 9, N°.1 : 1-3
- 12.** ChS.Won, HN.Oberlies and MF. Paine. Influence of dietary substances on intestinal drug metabolism and transport .*Curr Drug Metab.* 2010 November 1; 11(9): 778–792
- 13.** L. Lefebvre. Interactions médicaments-aliments : Le jus de pamplemousse *Bulletin d'Information Toxicologique*. Juillet 1999; 15: 1-3.
- 14.** DG, Bailey, J.Malcom, O.Arnauld, Grapefruit juice- drug interactions .*Br J Clin Pharmacol*, 1998; 46:101-110
- 15.** A Dahan, H Altman .Food–drug interaction: grapefruit juice augments drug bioavailability mechanism, extent and relevance. *European Journal of Clinical Nutrition* (2004) 58:1–9.
- 16.** M. Seed Arayne, et al. Grape fruit juice – drug intercatons. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences* October 2005, Vol. 18, No.4:45-57.
- 17.** St. Clair Shores. Drug-Nutrient Interactions: This Clinical Consideration Will Continue To Grow. *Albion Human Nutrition* .November, 1996 Volume 5, No. 4 : 1 -4
- 18.** J.Beverly, ML. Bogle. Tyramine in foods and monoamine oxidase inhibitor drugs: A crossroad where medicine, nutrition, pharmacy, and food industry converge. *Journal of Food Composition and Analysis* 19 (2006) :58 – 65.

- 19.** S.Benjelloun, N.Akesbi. Profil Nutritionnel du Maroc. Journal de Nutrition Humaine, 2011 : 9-57
- 20.** MS.Bachta, Gérard G. Livre d'agriculture et alimentation en méditerranéen : Les défis de la mondialisation Karthala CIHEAM et IRESIA 2004 : 360.
- 21.**B.Lacarelle. Quelles interactions entre aliments et médicaments. LET.SC.IFN.AVRIL 2008, N° 125.p: 4
- 22.** R.Eric, Leibovitch, et al. Food-drug interactions: Careful drug selection and patient counselling can reduce the risk in older patients. Geriatrics March 2004 Volume 59, Number 3
- 23.** J.Draft. Guideline on the Investigation of Drug Interactions. Committee for Human Medicinal Products (CHMP).April 2010:40-75
- 24.**J.Desmeules .Interaction des médicaments avec l'alimentation. Journal Phamacocline Sci. volume 29, N°5, 2002.
- 25.**E.Lars,K.Dalhoff,et al . Food-Drug Interactions. Adis International Limited 2002, 62 (10): 1481-1502
- 26.**Ph.Lechat. Pharmacologie clinique. DCEM 2007, Université Pierre et Marie Curie : 349
- 27.**J.Dangouma. Pharmacologie générale .Edition 2006 - Université Victor Segalen Bordeaux : 558
- 28.** F.Alteroche. un medicament,c'est quoi : définition et devenir du médicament dans l'organisme.Dossier spécial des médicaments vétérinaires, Décembre 2003

- 29.** M.Hodel, D.Genné. Antibiothérapie: interactions médicamenteuses et alimentaires. *Revue Médicale Suisse* 2009 ; 5 : 1979-84
- 30.** M.Yaheya, M.Ismail. Drug-food interactions and role of pharmacist. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research* October, December. 2009, Vol.2 Issue 4.
- 31.** J.Beverly, et al. Handbook of FOOD-DRUG INTERACTIONS. CRC Press LLC 2003, : 532
- 32.** R.Garraffo, T. Lavrut. Signification clinique des corrélations pharmacocinétique/pharmacodynamie des antibiotiques chez les patients de réanimation. *Réanimation* 14 (2005) : 264–275.
- 33.** T.Judith, et al. Nutrition and Aging: Drug–Nutrient Interactions. Penn state nutrition and extension partnership. July 2001, No 8:15-22
- 34.** Sarah E. Bland, RPh. Drug-Food Interactions. *Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin* Nov/Dec 1998, No 5:28-35
- 35.** K. Pápai, et al. In vitro food–drug interaction study: Which milk component has a decreasing effect on the bioavailability of ciprofloxacin? *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis* 52 (2010): 37–42
- 36.** P.LEHTO, T. KARI. Effects of milk and food on the absorption of enoxacin. *Br J clin Pharmacy* 1995; 39: 194-196
- 37.** RB. Kim. Organic anion-transporting polypeptide (OATP) transporter family and drug disposition. *Européen Journal of Clinical Investigation* (2003) 33(Suppl. 2) :1–5
- 38.** DG. Bailey. Fruit juice inhibition of Uptake transport: a new type of food–drug interaction. *British Journal of Clinical Pharmacology* © 2010, 70(5):645–655

- 39.** S .Patrick, et al.Esterase Inhibition by Grapefruit Juice Flavonoids Leading to a New Drug Interaction. The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics 2007, Vol. 35, No. 7: 1203–1208
- 40.** K .George, DG. Bailey, et al..Fruit juices inhibit organic anion transporting polypeptide–mediated drug uptake to decrease the oral availability of fexofenadine. Clinical pharmacology and therapeutics 2002; 71:11-20.
- 41.** ANSM. Information destinée aux professionnels de santé Mise au point sur l'interaction médicaments et jus de pamplemousse. Octobre 2008 <http://www.ANSM.fr>
- 42.** DJ .Edwards, FH Bellevue,et al . Identification of 6', 7'-dihydroxybergamottin, a cytochrome P450 inhibitor, in grapefruit juice. DMD December 1996 vol. 24 no. 12 :1287-1290
- 43.** WV.Castro, et al.Variation of Flavonoids and Furanocoumarins in Grapefruit Juices: A Potential Source of Variability in Grapefruit, Juice–Drug Interaction Studies J. Agric. Food Chem. 2006, 54:249–255.
- 44.** L.Qing Guo, S.Mertens-Talcott, A.Rubner,. Role of furanocoumarine derivatives on grape fruit juice-mediated inhibition of human CYP 3A activity . The American Society for Pharmacology and Experimental Therapeutics 2000 Vol. 28, No. 7: 766–771.
- 45.** MF.Paine,et al. Two Major Grapefruit Juice Components Differ in Time to Onset of Intestinal CYP3A4 Inhibition. The journal of pharmacology and experimental therapeutics, 2005 Vol. 312, No. 3: 1151–1160.
- 46.** J. Bruxeraud .Interaction médicaments et jus de pamplemousse, seulement quelques médicament concernés .actualités pharmaceutiques-elsevier masson.N°479.novembre 2008.

- 47.** V .Amrita,et al.Effect of fruit juices on the oral bioavailability of fexofenadine in rats. Journal of Pharmaceutical Sciences, Wiley Company, February 2005,Vol 94, Issue 2: 233–239
- 48.**MF.PAINE, et al. A furanocoumarin-free grapefruit juice establishes furanocoumarins as the mediators of the grapefruit juice-felodipine interaction. The American journal of clinical nutrition A. 2006, vol. 83, n° 5: 1097-1105
- 49.**R. LOURENCO. . Enteral feeding: Drug/nutrient interaction. Clinical Nutrition (2001) 20 (2): 187 – 193.
- 50.** O Rex. Brown, N. Roland,et al..Drug-Nutrient Interactions. The American journal of managed care . March 31(2002). VOL.5, NO. 3: 345-355
- 51.** N.Goff-Klein, et al. I n vitro inhibition of simvastatin metabolism, a HMG-CoA reduce inhibitor in human and rat liver by bergamottin, a component grapefruit juice. European Journal of Pharmaceutical Sciences 18 (2003) 31–35.
- 52.** D.G. BAILEY,et al. Grapefruit juice-felodipine interaction: reproducibility and characterization with the extended release drug formulation.Br J Clin Pharmacol 1995; 40: 135-140.
- 53.** JJ. Lilja, et al. Effects of orange juice on the pharmacokinetics of atenolol. Eur J Clin Pharmacol (2005) 61: 337–340
- 54.** Zaneta M. Pronskey. Drug Interactions with Grapefruit and Related Citrus Fruits Excerpted from Food-Medication Interactions, 14th Edition 1 févr : 2008 - 380
- 55.** K.Sugimoto. N. Araki, et al. Interaction between grapefruit juice and hypnotic drugs: comparison of triazolam and quazepam. Eur J Clin Pharmacol (2006) 62: 209 – 215

- 56.** M.P. Vaquero, et al. Major diet-drug interactions affecting the kinetic characteristics and hypolipidaemic properties of statins. *Nutr Hosp.*2010; 25(2):193-206
- 57.** A.Weber, R.Jager, ,et al. Can Grapefruit Juice Influence Ethinylestradiol Bioavailability? *Contraception* 1996; 53:41-47
- 58.** D. Levêque, J . Lemachatti, et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *La Revue de Médecine Interne* February 2010, volume 31, No.2 : 170–179.
- 59.** K. Gillman. Monoamine Oxidase Inhibitors, Dietary Tyramine and Drug Interactions. *Dietary Tyramine*. V2.0 Jan 2010 : 29
- 60.** C.Coatrieux.Monoamine oxydases et athérosclérose : Signalisation mitogène et études in vivo. Université Toulouse III - Paul SABATIER. Thèse Pour obtention du Doctorat en pharmacie. 08 octobre 2007
- 61.** M. Maiefski,et al.Antimicrobial Drug-Food Interactions. *The Medbraska medical center* . April 2008.vol 35,N°3
- 62.** C.Cramer. Hypertensive Crisis from Drug-Food Interaction. *The American Journal of Nursing*, Vol. 97, No. 5 (May, 1997): 32
- 63.** SM. Stahel, A. Felker, Monoamine oxidase inhibitors: a modern guide to an unrequited class of antidepressants *CNS Spectrums*, 2008, 13, 10: 855-70
- 64.** ANSM. Traitement anticoagulant oral par anti-vitamine k (AVK). République Française,Avril2009: www.ANSM.sante.fr .
- 65.** B. Linda,et al. food /drug and drug / nutrient interactions: What You Should Know About Your Medications. University of Florida IFAS extension May 2009,vo 3:10-15

- 66.** A. Ech-chaouya, André Giesenfeld, et al. Médicaments et nutrition entérale : audit sur la galénique, le pilage et le mode d'administration. *Nutrition clinique et métabolisme* 21 (2007) : 115– 119.
- 67.** GR. Wilkinson. The effects of diet, aging and disease-states on presystemic elimination and oral drug bioavailability in humans. *Advanced Drug Delivery Reviews* 27 (1997): 129–159
- 68.** C. Bouteloup. Polymédication et prise alimentaire de Corinne. *Nutrition clinique et métabolisme* 19(2005) : 20-24.
- 69.** G. Pickering. Frail elderly, nutritional status and drugs. *Arch. Gerontol. Geriatric.* 38 (2004) : 174–180.
- 70.** B. Jacotot , B. Campillo . Abrégés connaissances et pratiques en nutrition humaine. ELSEVIER / MASSON paris 04/2003, Novembre : 311
- 71.** ME. Moretti , DL. Caprara, et al. Drug–Nutrient Interaction Considerations in Pregnancy and Lactation From: I. Boullata, V.T. Armenti. *Handbook of Drug-Nutrient Interactions.* Humana Press, 2010: 823
- 72.** L .Thomas, et al. Effects of Food on the Most Commonly Used Medications in School-Age Children. *American Journal of Lifestyle Medicine.* Mar-Apr 2009, vol. 3 • no. 2: 119-121.
- 73.** E.M . Lopes¹, et al. Analysis of possible food/nutrient and drug interactions in hospitalized patients. *Einstein.* 2010; 8(3 Pt 1):298-302.
- 74.** JC. Séguier . Médicaments et nutrition parentérale. *Nutr Clin Métabole* 1999 ; 13 Suppl. 1 : 35-7.

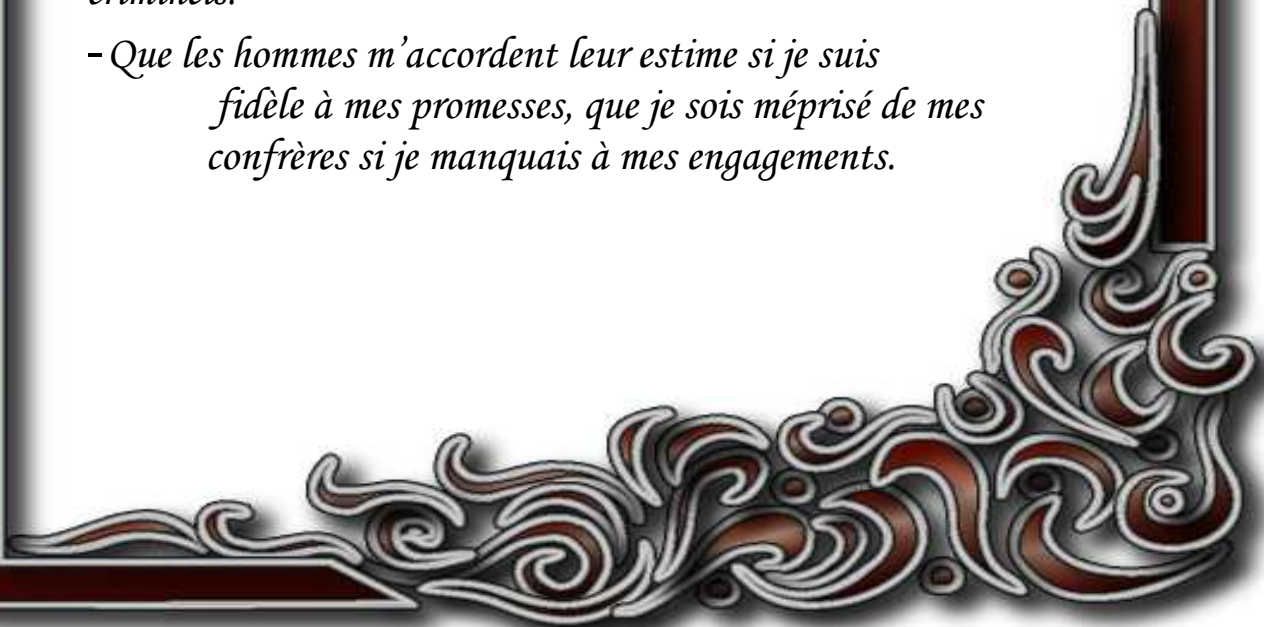
- 75.** M. Desmard ,R. Hellmann,et al. Cas clinique, Surdosage grave en antivitamine K secondaire à l'absorption de jus de pamplemousse. Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation 28 (2009) : 897–899.
- 76.**J.C.CRINDLE,T.C.Kamwa. Effect of food frusemide an bumetanide in man. Br J Clin Pharmacol 1996; 42:743-746
- 77.** C.Brefel, C.Thalamas,et al.effect of food on pharmacokinetics of ropinirole in parkinsonan patients. Br J Clin Pharmacol 1998; 45:412-415.
- 78.**A.G. Canga, et al.Dietary fiber and its interaction with drugs. Nutr Hosp. 2010;25(5):535-539
- 79.** K. SUSAN,et al. Pharmacokinetics of Celecoxib after Oral Administration in Dogs and Humans: Effect of Food and Site of Absorption. The journal of pharmacology and experimental therapeutics , 2001, Vol 297,N°2 :638–645.
- 80.**K.Anne Meckling.Nutrient–Drug Interactions handbook. Taylor and Francis Group, LLC 2007, p: 336
- 81.** R. Dale. Estimation of the effect of food on the disposition of oral 5-fluorouracil in combination with eniluracil. Cancer Chemother Pharmacol (2002) 49: 398–402.
- 82.**L. KIT CHENG, et al. Effect of Grapefruit Juice on Clarithromycin Pharmacokinetics. Antimicrobial agents and Chemotherapy, April. 1998 Vol. 42, No. 4: 927–929
- 83.**H.Ando, et al. Effects of grapefruit juice on the pharmacokinetics of pitavastatin and atorvastatin. British Journal of Clinical Pharmacology 19 May 2005, vol 60 No5: 494 – 497

- 84.** D I. Thurnham. An overview of interactions between micronutrients and of micronutrients with drugs, genes and immune mechanisms. *Nutrition Research Reviews* (2004), 17 : 211–240.
- 85.** L .Williams,et al. The influence of food on the absorption and metabolism of drugs an update. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1996; 21: 201-11
- 86.** ASHP. ASHP Guidelines on pharmacist-conducted patient education and counseling. *Am. J. Health-Sys.Pharm* 1997; 54: 431-434.
- 87.** JL. Aston, Lodolce AE, Shapiro NL. Interaction between warfarin and cranberry juice. *Pharmacotherapy* 2006 Sep;26(9):1314-1319
- 88.** ANSM, Thesaurus du référentiel national des interactions médicamenteuses (2010) :<http://www.ANSM.fr/Dossiers-thematiques/Interactions>. [Date d'extraction 23/05/11].
- 89.** M. Hyman . Rapaport Translating the evidence on atypical depression into clinical practice. *J Clin Psychiatry* 2007;68(Suppl 3):31-36.
- 90.** JJ .Lilja, et al. Effects of grapefruit juice on the absorption of levothyroxine. *Br J Clin Pharmacol* 2005 Sep;60(3):337-341.

Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

- 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 ma profession avec conscience, dans l'intérêt de la santé public, sans jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.*
- D'être fidèle dans l'exercice de la pharmacie à la législation en vigueur, aux règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.*
- De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession, de ne jamais consentir à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.*
- Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses, que je sois méprisé de mes confrères si je manquais à mes engagements.*



جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم

وأحسب بالعلم والعظم

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيا لتعاليمهم.
- أن أزاول مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"

التفاعلات بين الغذاء والدواء: الأسس العلمية والنصائح الضرورية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :
من طرف

الآنسة: لحيبة لخضر

المزدادة في : 16 / 06 / 1986

لنيل شهادة الدكتوراة في الصيدلة

الكلمات الأساسية : التفاعلات – الدواء - الغذاء.

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

{

السيد : محمد عدناوي
أستاذ في الطب الباطني
السيد: يحيى الشراح
أستاذ في علم الصيدلة
السيدة: أمينة بركات
أستاذة في طب الأطفال
السيدة: كاتم العلوي
أستاذة في علم الصيدلة