



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE MOHAMMED V DE RABAT
FACULTE DE MEDECINE
ET DE PHARMACIE
RABAT



Année: 2023

Thèse N°: 044

INTERACTIONS ALIMENTS MEDICAMENTS

THESE

Présentée et soutenue publiquement le : / /2023

PAR

Monsieur Romuald Pascal Bénéwendé ZIDA

*Pour l'Obtention du Diplôme de
Docteur en Pharmacie*

Mots Clés : Interactions; Médicaments; Aliments

Membres du Jury :

Madame Mina AIT EL CADI

Professeur de Toxicologie

Monsieur Yassir BOUSLIMAN

Professeur de Toxicologie

Monsieur Soufiane DERRAJI

Professeur de Pharmacologie

Monsieur Rachid NEJJARI

Professeur de Pharmacognosie

Président du jury

Directeur de thèse

Juge

Juge



DOYENS HONORAIRES :

1962 _ 1969:	Professeur 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
2003 _ 2013:	Professeur Najia HAJJAJ – HASSOUNI
2013 _ 2022:	Professeur Mohamed ADNAOUI

ORGANISATION DECANALE :

- *Doyen*
Professeur Brahim LEKEHAL
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Académiques et Etudiantines*
Professeur Amal THIMOU
- *Vice-Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération*
Professeur Taoufiq DAKKA
- *Vice-Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie*
Professeur Younes RAHALI
- *Secrétaire Général*
Mr. Mohamed KARRA

SERVICES ADMINISTRATIFS :

- *Chef du Service des Affaires Administratives*
Mr. Abdellah KHALED
- *Chef du Service des Affaires Etudiantines, Statistiques et Suivi des Lauréats*
Mr. Azzeddine BOULAAJOU
- *Chef du Service de la Recherche, Coopération, Partenariat et des Stages*
Mr. Najib MOUNIR
- *Chef du service des Finances*
Mr. Rachid BENNIS
- *Chef du Service Informatique*
Mr. Abdelhakim EL MESSAOUDI

1 ENSEIGNANTS-CHERCHEURS MEDECINS ET PHARMACIENS PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Décembre 1984

Pr. MAAOUNI Abdelaziz
Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
Pr. SETTAF Abdellatif

Médecine Interne – [Clinique Royale](#)
Anesthésie -Réanimation
Pathologie Chirurgicale

Décembre 1989

Pr. ADNAOUI Mohamed
Janvier et Novembre 1990
Pr. KHARBACH Aïcha

Médecine Interne
Gynécologie -Obstétrique

Février Avril Juillet et Décembre 1991

Pr. AZZOUZI Abderrahim
Pr. BAYAHIA Rabéa
Pr. BELKOUCHI Abdelkader
Pr. BERRAHO Amina
Pr. BEZAD Rachid
[Orangers Rabat](#)
Pr. CHERRAH Yahia
Pr. SOULAYMANI Rachida
[Pharmacovigilance](#)

Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique [Méd. Chef Maternité des](#)
Pharmacologie [Doyen de la Fac. Phar. Abulcassis Rabat](#)
Pharmacologie- [Dir. Centre Anti Poison et de](#)

Décembre 1992

Pr. AHALLAT Mohamed
Pr. BENSOUADA Adil
Pr. EL OUAHABI Abdessamad
Pr. FELLAT Rokaya
Pr. JIDDANE Mohamed
Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale [Doyen de FMPT](#)
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Anatomie
Microbiologie

Mars 1994

Pr. BEN RAIS Nozha
Pr. CAOUI Malika
Pr. CHRAIBI Abdelmjid
[FMPA](#)
Pr. EL AMRANI Sabah
Pr. ERROUGANI Abdelkader
Pr. ESSAKALI Malika
Pr. ETTAYEBI Fouad
Pr. IFRINE Lahssan
Pr. SENOUCI Karima

Biophysique
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métaboliques [Doyen de la](#)
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale – [Directeur du CHIS Rabat](#)
Immunologie
Chirurgie pédiatrique
Chirurgie Générale
Dermatologie

Mars 1994

Pr. ABBAR Mohamed*
Pr. BENTAHILA Abdelali
Pr. BERRADA Mohamed Saleh
Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
Pr. LAKHDAR Amina
Pr. MOUANE Nezha

Urologie [Inspecteur du.SSM](#)
Pédiatrie
Traumatologie – Orthopédie
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

Pr. ABOUQUAL Redouane
Pr. AMRAOUI Mohamed
Pr. BAIDADA Abdelaziz
Pr. BARGACH Samir
Pr. EL MESNAOUI Abbes
Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
Pr. OUAZZANI CHAHDI Bahia
Pr. SEFIANI Abdelaziz
Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Ophtalmologie
Génétique
Réanimation Médicale

Décembre 1996

Pr. BELKACEM Rachid
Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
Pr. GAOUZI Ahmed
Pr. OUZEDDOUN Naima
Pr. ZBIR EL Mehdi*

Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Néphrologie
Cardiologie [Directeur HMI Mohammed V Rabat](#)

Novembre 1997

Pr. ALAMI Mohamed Hassan
Pr. BIROUK Nazha
Pr. FELLAT Nadia
Pr. KADDOURI Noureddine
Pr. KOUTANI Abdellatif
Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
Pr. TOUFIQ Jallal
Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie-Obstétrique
Neurologie
Cardiologie
Chirurgie pédiatrique
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Psychiatrie [Directeur Hôp. Ar-razi Salé](#)
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

Pr. BENOMAR ALI
Pr. BOUGTAB Abdesslam
Pr. ER RIHANI Hassan
Pr. BENKIRANE Majid*

Neurologie [Doyen de la Fac. Méd. Abulcassis Rabat](#)
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Hématologie

Janvier 2000

Pr. ABID Ahmed*
Pr. AIT OUAMAR Hassan

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie

Pr. BENJELLOUN Dakhama Badr Sououd
Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
Pr. ECHARRAB El Mahjoub
Pr. EL FTOUH Mustapha
Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
Pr. TACHINANTE Rajae
Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

Pr. AIDI Saadia
Pr. AJANA Fatima Zohra
Pr. BENAMR Said
Pr. CHERTI Mohammed
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
Pr. EL HASSANI Amine
Pr. EL KHADER Khalid
Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae

Neurologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Urologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Pédiatrie

Décembre 2001

Pr. BALKHI Hicham*
Pr. BENABDELJLIL Maria
Pr. BENAMAR Loubna
Pr. BENELBARHDADI Imane
Pr. BENNANI Rajae
Pr. BENOUACHANE Thami
Pr. BEZZA Ahmed*
Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
Pr. BOUMDIN El Hassane*
Pr. CHAT Latifa
Pr. EL HIJRI Ahmed
Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
Pr. EL MADHI Tarik
Pr. EL OUNANI Mohamed
Pr. ETTAIR Said
Pr. GAZZAZ Miloudi*
Pr. HRORA Abdelmalek
Pr. KABIRI EL Hassane*
Pr. LAMRANI Moulay Omar
Pr. LEKEHAL Brahim
Pr. MEDARHRI Jalil
Pr. MOHSINE Raouf
Pr. NOUINI Yassine
Pr. SABBABH Farid
Pr. SEFIANI Yasser
Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia

Anesthésie-Réanimation
Neurologie
Néphrologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Pédiatrie
Rhumatologie
Anatomie
Radiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Neuro-Chirurgie
Chirurgie-Pédiatrique [Directeur Hôp. d'Enfants Rabat](#)
Chirurgie Générale
Pédiatrie -
Neuro-Chirurgie
Chirurgie Générale [Directeur Hôpital Ibn Sina Rabat](#)
Chirurgie Thoracique
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Vasculaire Périphérique -[Doyen de la EMPR](#)
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Urologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Vasculaire Périphérique
Pédiatrie

Décembre 2002

Pr. AMEUR Ahmed*
Pr. AMRI Rachida
Pr. AOURARH Aziz*
Pr. BAMOU Youssef*
Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
Pr. BENZEKRI Laila
Pr. BENZZOUBEIR Nadia
Pr. BERNOUSSI Zakiya
Pr. CHOHO Abdelkrim*
Pr. CHKIRATE Bouchra
Pr. EL ALAMI EL Fellous Sidi Zouhair
Pr. FILALI ADIB Abdelhai
Pr. HAJJI Zakia
Pr. KRIOUILE Yamina
Pr. OUJILAL Abdelilah
Pr. RAISS Mohamed
Pr. THIMOU Amal
Pr. ZENTAR Aziz*

Janvier 2004

Pr. ABDELLAH El Hassan
Pr. AMRANI Mariam
Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
Pr. BENKIRANE Ahmed*
Pr. BOULAADAS Malik
Pr. BOURAZZA Ahmed*
Pr. CHAGAR Belkacem*
Marrakech
Pr. CHERRADI Nadia
Pr. EL FENNI Jamal*
Pr. EL HANCHI ZAKI
Pr. EL KHORASSANI Mohamed
Pr. HACHI Hafid
Pr. KHARMAZ Mohamed
Pr. MOUGHIL Said
Pr. OUBAAZ Abdelbarre*
Pr. TARIB Abdelilah*
Pr. TIJAMI Fouad
Pr. ZARZUR Jamila

Janvier 2005

Pr. ABBASSI Abdellah
Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
Pr. ALLALI Fadoua
Pr. AMAZOUZI Abdellah
Pr. BAHIRI Rachid
Pr. BARKAT Amina

Urologie
Cardiologie
Gastro-Entérologie Directeur HMI Moulay Ismail-Meknès
Biochimie-Chimie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Chirurgie pédiatrique
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie V-D chargé Aff Acad. Est.
Chirurgie Générale Directeur de l' ERPLM

Ophtalmologie
Anatomie Pathologique
Oto-Rhino-Laryngologie
Gastro-Entérologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Neurologie
Traumatologie orthopédie Directeur HM Avicenne-

Anatomie Pathologique
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Chirurgie Générale
Traumatologie orthopédie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Rhumatologie
Ophtalmologie
Rhumatologie Directeur Hôp. Al Ayachi Salé
Pédiatrie

Pr. BENYASS Aatif*
Pr. DOUDOUH Abderrahim*
Pr. HESSISSEN Leila
Pr. JIDAL Mohamed*
Pr. LAAROUSSI Mohamed
Pr. LYAGOUBI Mohammed
Pr. ZERAIDI Najia

AVRIL 2006

Pr. ACHEMLAL Lahsen*
Pr. BELMEKKI Abdelkader*
Pr. BENCHEIKH Razika
Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
Pr. BOULAHYA Abdellatif*

Marr.

Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
Pr. DOGHMI Nawal
Pr. FELLAT Ibtissam
Pr. FAROUDY Mamoun
Pr. HARMOUCHE Hicham
Pr. IDRIS LAHLOU Amine*
Pr. JROUNDI Laila
Pr. KARMOUNI Tariq
Pr. KILI Amina
Pr. KISRA Hassan
Pr. KISRA Mounir
Pr. LAATIRIS Abdelkader*
Pr. LMIMOUNI Badreddine*
Pr. MANSOURI Hamid*
Pr. OUANASS Abderrazzak
Pr. SAFI Soumaya*
Pr. SOUALHI Mouna
Pr. TELLAL Saida*
Pr. ZAHRAOUI Rachida

Octobre 2007

Pr. ABIDI Khalid
Pr. ACHACHI Leila
Pr. AMHAJJI Larbi*
Pr. AOUI Sarra
Pr. BAITE Abdelouahed*
Pr. BALOUCH Lhousaine*
Pr. BENZIANE Hamid*
Pr. BOUTIMZINE Nourdine
Pr. CHERKAOUI Naoual*
Pr. EL BEKKALI Youssef*
Pr. EL ABSI Mohamed
Pr. EL MOUSSAOUI Rachid

Cardiologie
Biophysique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Cardio-vasculaire
Parasitologie
Gynécologie Obstétrique

Rhumatologie
Hématologie
Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie - Pédiatrique
Chirurgie Cardio – Vasculaire. [Directeur Hôpital Ibn Sina](#)

Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Microbiologie
Radiologie
Urologie
Pédiatrie
Psychiatrie
Chirurgie – Pédiatrique
Pharmacie Galénique
Parasitologie
Radiothérapie
Psychiatrie
Endocrinologie
Pneumo – Phtisiologie
Biochimie
Pneumo – Phtisiologie

Réanimation Médicale
Pneumo phtisiologie
Traumatologie orthopédie
Parasitologie
Anesthésie Réanimation
Biochimie-Chimie
Pharmacie clinique
Ophtalmologie
Pharmacie galénique
Chirurgie cardio-vasculaire
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation

Pr. EL OMARI Fatima
 Pr. GHARIB Nouredine
 Pr. HADADI Khalid*
 Pr. ICHOU Mohamed*
 Pr. ISMAILI Nadia
 Pr. KEBDANI Tayeb
 Pr. LOUZI Lhoussain*
 Pr. MADANI Naoufel
 Pr. MARC Karima
 Pr. MASRAR Azlarab
 Pr. OUZZIF Ez zohra*
 Pr. SEFFAR Myriame
 Pr. SEKHSOKH Yessine*
 Pr. SIFAT Hassan*
 Pr. TACHFOUTI Samira
 Pr. TAJDINE Mohammed Tariq*
 Pr. TANANE Mansour*
 Pr. TLIGUI Houssain
 Pr. TOUATI Zakia

Mars 2009

Pr. ABOUZAHIR Ali*
 Pr. AGADR Aomar*
 Pr. AIT ALI Abdelmounaim*
 Pr. AKHADDAR Ali*
 Pr. ALLALI Nazik
 Pr. AMINE Bouchra
 Pr. ARKHA Yassir
 Pr. BELYAMANI Lahcen*
 Pr. BJIJOU Younes
 Pr. BOUHSAIN Sanae*
 Pr. BOUI Mohammed*
 Pr. BOUNAIM Ahmed*
 Pr. BOUSSOUGA Mostapha*
 Pr. CHTATA Hassan Toufik*
 Pr. DOGHMI Kamal*
 Pr. EL MALKI Hadj Omar
 Pr. EL OUENNASS Mostapha*
 Pr. ENNIBI Khalid*
 Pr. FATHI Khalid
 Pr. HASSIKOU Hasna*
 Pr. KABBAJ Nawal
 Pr. KABIRI Meryem
 Pr. KARBOUBI Lamya
 Pr. LAMSAOURI Jamal*
 Pr. MARMADE Lahcen
 Pr. MESKINI Toufik
 Pr. MSSROURI Rahal

Psychiatrie
 Chirurgie plastique et réparatrice
 Radiothérapie
 Oncologie médicale
 Dermatologie
 Radiothérapie
 Microbiologie
 Réanimation Médicale
 Pneumo phtisiologie
 Hématologie biologique
 Biochimie-Chimie
 Microbiologie
 Microbiologie
 Radiothérapie
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Parasitologie
 Cardiologie

Médecine interne
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Neuro-chirurgie
 Radiologie
 Rhumatologie
 Neuro-chirurgie *Directeur Hôp. des Spécialités Rabat*
 Anesthésie Réanimation *Directeur de la Clinique Royale*
 Anatomie *Dir. Délégué de la Fondation Ch.Kh.Ibn Zaid*
 Biochimie-Chimie
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Traumatologie-orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Hématologie clinique
 Chirurgie Générale
 Microbiologie
 Médecine interne
 Gynécologie obstétrique
 Rhumatologie
 Gastro-Entérologie
 Pédiatrie
 Pédiatrie
 Chimie Thérapeutique
 Chirurgie Cardio-vasculaire
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale

Pr. NASSAR Ittimade
Pr. OUKERRAJ Latifa
Pr. RHORFI Ismail Abderrahmani*

Radiologie
Cardiologie
Pneumo-Phtisiologie

Mars 2010

Pr. FILALI Karim*
Pr. CHEMSI Mohamed*

Anesthésie-Réanimation *Directeur ERSSM*
Médecine Aéronautique

Octobre 2010

Pr. ALILOU Mustapha
Pr. AMEZIANE Taoufiq*
Pr. BELAGUID Abdelaziz
Pr. CHADLI Mariama*
Pr. DAMI Abdellah*
Pr. DENDANE Mohammed Anouar
Pr. EL HAFIDI Naima
Pr. EL KHARRAS Abdennasser*
Pr. EL MAZOUZ Samir
Pr. EL SAYEGH Hachem
Pr. ERRABIH Ikram
Pr. LAMALMI Najat
Pr. MOSADIK Ahlam
Pr. MOUJAHID Mountassir*
Pr. ZOUAIDIA Fouad

Anesthésie Réanimation
Médecine Interne
Physiologie
Microbiologie
Biochimie- Chimie
Chirurgie pédiatrique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Plastique et Réparatrice
Urologie
Gastro-Entérologie
Anatomie Pathologique
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique

Décembre 2010

Pr. ZNATI Kaoutar

Anatomie Pathologique

Mai 2012

Pr. AMRANI Abdelouahed
Pr. ABOUELALAA Khalil*
Pr. BENCHEBBA Driss*
Pr. DRISSI Mohamed*
Pr. EL ALAOUI MHAMDI Mouna
Pr. EL OUAZZANI Hanane*
Pr. ER-RAJI Mounir
Pr. JAHID Ahmed

Chirurgie pédiatrique
Anesthésie Réanimation
Traumatologie-orthopédie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Pneumophtisiologie
Chirurgie pédiatrique
Anatomie Pathologique

Février 2013

Pr. AHID Samir
L'UM6SS
Pr. AIT EL CADI Mina
Pr. AMRANI HANCHI Laila
Pr. AMOR Mourad
Pr. AWAB Almahdi
Pr. BELAYACHI Jihane
Pr. BELKHADIR Zakaria Houssain
Pr. BENCHEKROUN Laila
Pr. BENKIRANE Souad
Pr. BENSNGHIR Mustapha*

Pharmacologie *Doyen de la Faculté de Pharmacie de*
Toxicologie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Réanimation Médicale
Anesthésie-Réanimation
Biochimie-Chimie
Hématologie
Anesthésie Réanimation

Pr. BENYAHIA Mohammed*	Néphrologie
Pr. BOUATIA Mustapha	Chimie Analytique et Bromatologie
Pr. BOUABID Ahmed Salim*	Traumatologie orthopédie
Pr. BOUTARBOUCH Mahjouba	Anatomie
Pr. CHAIB Ali*	Cardiologie <i>Président de la Ligue N. de L. contre les M. CV</i>
Pr. DENDANE Tarek	Réanimation Médicale
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Mohamed Ali	Anesthésie Réanimation
Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Najwa	Radiologie
Pr. ELFATEMI NIZARE	Neuro-chirurgie
Pr. EL GUERROUJ Hasnae	Médecine Nucléaire
Pr. EL HARTI Jaouad	Chimie Thérapeutique
Pr. EL JAOUDI Rachid*	Toxicologie
Pr. EL KABABRI Maria	Pédiatrie
Pr. EL KHANNOUSSI Basma	Anatomie Pathologique
Pr. EL KHLOUFI Samir	Anatomie
Pr. EL KORAICHI Alae	Anesthésie Réanimation
Pr. EN-NOUALI Hassane*	Radiologie
Pr. ERRGUIG Laila	Physiologie
Pr. FIKRI Meryem	Radiologie
Pr. GHFIR Imade	Médecine Nucléaire
Pr. IMANE Zineb	Pédiatrie
Pr. IRAQI Hind	Endocrinologie et maladies métaboliques
Pr. KABBAJ Hakima	Microbiologie
Pr. KADIRI Mohamed*	Psychiatrie
Pr. LATIB Rachida	Radiologie
Pr. MAAMAR Mouna Fatima Zahra	Médecine Interne
Pr. MEDDAH Bouchra	Pharmacologie
Pr. MELHAOUI Adyl	Neuro-chirurgie
Pr. MRABTI Hind	Oncologie Médicale
Pr. NEJJARI Rachid	Pharmacognosie
Pr. OUBEJJA Houda	Chirurgie Pédiatrique
Pr. OUKABLI Mohamed*	Anatomie Pathologique
Pr. RAHALI Younes	Pharmacie Galénique <i>Vice-Doyen à la Pharmacie</i>
Pr. RATBI Ilham	Génétique
Pr. RAHMANI Mounia	Neurologie
Pr. REDA Karim*	Ophthalmologie
Pr. REGRAGUI Wafa	Neurologie
Pr. RKAIN Hanan	Physiologie
Pr. ROSTOM Samira	Rhumatologie
Pr. ROUAS Lamiaa	Anatomie Pathologique
Pr. ROUIBAA Fedoua*	Gastro-Entérologie
Pr. SALIHOUN Mouna	Gastro-Entérologie
Pr. SAYAH Rochde	Chirurgie Cardio-Vasculaire
Pr. SEDDIK Hassan*	Gastro-Entérologie
Pr. ZERHOUNI Hicham	Chirurgie pédiatrique
Pr. ZINE Ali*	Traumatologie orthopédie

AVRIL 2013

Pr. EL KHATIB MOHAMED KARIM*

Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale

MAI 2013

Pr. BOUSLIMAN Yassir*

Toxicologie

JUIN 2013

Pr. BENALI Bennaceur

Médecine du Travail

MARS 2014

Pr. ACHIR Abdellah

Chirurgie Thoracique

Pr. BENCHAKROUN Mohammed*

Traumatologie- Orthopédie

Pr. BOUCHIKH

Mohammed Chirurgie Thoracique

Pr. EL KABBAJ Driss*

Néphrologie

Pr. EL MACHTANI IDRISSE Samira*

Biochimie-Chimie

Pr. HARDIZI Houyam

Histologie- Embryologie-Cytogénétique

Pr. HASSANI Amale*

Pédiatrie

Pr. HERRAK Laila

Pneumologie

Pr. JEAIDI Anass*

Hématologie Biologique

Pr. KOUACH Jaouad*

Généco-logie-Obstétrique

Pr. RHISSASSI Mohamed Jaafar

CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE

Pr. SEKKACH Youssef*

Médecine Interne

Pr. TAZI MOUKHA Zakia

Généco-logie-Obstétrique

DECEMBRE 2014

Pr. ABILKASSEM Rachid*

Pédiatrie

Pr. AIT BOUGHIMA Fadila

Médecine Légale

Pr. BEKKALI Hicham*

Anesthésie-Réanimation

Pr. BOUABDELLAH Mounya

Biochimie-Chimie

Pr. DERRAJI Soufiane*

Pharmacie Clinique

Pr. EL AYOUBI EL IDRISSE Ali

Anatomie

Pr. EL GHADBANE Abdedaim Hatim*

Anesthésie-Réanimation

Pr. EL MARJANY Mohammed*

Radiothérapie

Pr. FEJJAL Nawfal

Chirurgie Réparatrice et Plastique

Pr. JAHIDI Mohamed*

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE

Pr. LAKHAL Zouhair*

Cardiologie

Pr. OUDGHIRI NEZHA

Anesthésie-Réanimation

Pr. RAMI Mohamed

Chirurgie pédiatrique

Pr. SABIR Maria

Psychiatrie

Pr. SBAI IDRISSE Karim*

Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

AOÛT 2015

Pr. MEZIANE Meryem

Dermatologie

Pr. TAHIRI Latifa

Rhumatologie

JANVIER 2016

Pr. BENKABBOU Amine
Pr. EL ASRI Fouad*
Pr. ERRAMI Noureddine*

Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Oto-Rhino-Laryngologie

JUN 2017

Pr. ABI Rachid*
Pr. ASFALOU Ilyasse*
Pr. BOUAITI El Arbi*
Pr. BOUTAYEB Saber
Pr. EL GHISSASSI Ibrahim
Pr. HAFIDI Jawad
Pr. MAJBAR Mohammed Anas
Pr. OURAINI Saloua*
Pr. RAZINE Rachid
Pr. SOUADKA Amine
Pr. ZRARA Abdelhamid*

Microbiologie
Cardiologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Oncologie Médicale
Oncologie Médicale
Anatomie
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Chirurgie Générale
Immunologie

PROFESSEURS AGREGES :

MAI 2018

Pr. AMMOURI Wafa
Pr. BENTALHA Aziza
Pr. EL AHMADI Brahim
Pr. EL HARRECH Youness*
Pr. EL KACEMI Hanan
Pr. EL MAJJAOUI Sanaa
Pr. FATIHI Jamal*
Pr. GHANNAM Abdel-Ilah
Pr. JROUNDI Imane
Pr. MOATASSIM BILLAH Nabil
Pr. TADILI Sidi Jawad
Pr. TANZ Rachid*

Médecine interne
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Urologie
Radiothérapie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie-Réanimation
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Oncologie Médicale

NOVEMBRE 2018

Pr. AMELLAL Mina
Pr. SOULY Karim
Pr. TAHRI Rajae

Anatomie
Microbiologie
Histologie-Embryologie-Cytogénétique

NOVEMBRE 2019

Pr. AATIF Taoufiq*
Pr. ACHBOUK Abdelhafid*
Pr. ANDALOUSSI SAGHIR Khalid
Pr. BABA HABIB Moulay Abdellah*
Pr. BASSIR Rida Allah
Pr. BOUATTAR Tarik
Pr. BOUFETTAL Monsef
Pr. BOUCHENTOUF Sidi Mohammed*
Pr. BOUZELMAT Hicham*
Pr. BOUKHRIS Jalal*
Pr. CHAFRY Bouchaib*
Pr. CHAHDI Hafsa*
Pr. CHERIF EL ASRI ABAD*
Pr. DAMIRI Amal*
Pr. DOGHMI Nawfal*
Pr. ELALAOUI Sidi-Yassir
Pr. EL ANNAZ Hicham*
Pr. EL HASSANI Moulay El Mehdi*
Pr. EL HJOUJI Abderrahman*
Pr. EL KAOUI Hakim*
Pr. EL WALI Abderrahman*
Pr. EN-NAFAA Issam*
Pr. HAMAMA Jalal*
Pr. HEMMAOUI Bouchaib*
Pr. HJIRA Naouafal*
Pr. JIRA Mohamed*
Pr. JNIENE Asmaa
Pr. LARAQUI Hicham*
Pr. MAHFOUD Tarik*
Pr. MEZIANE Mohammed*
Pr. MOUTAKI ALLAH Younes*
Pr. MOUZARI Yassine*
Pr. NAOUI Hafida*
Pr. OBTEL MAJDOULINE
Pr. OURRAI ABDELHAKIM*
Pr. SAOUAB RACHIDA*
Pr. SBITTI YASSIR*
Pr. ZADDOUG OMAR*
Pr. ZIDOUH SAAD*

Néphrologie
Chirurgie réparatrice et plastique
Radiothérapie
Gynécologie-Obstétrique
Anatomie
Néphrologie
Anatomie
Chirurgie-Générale
Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Traumatologie-Orthopédie
Anatomie Pathologique
Neuro-chirurgie
Anatomie Pathologique
Anesthésie-Réanimation
Pharmacie-Galénique
Virologie
Gynécologie-Obstétrique
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Anesthésie-Réanimation
Radiologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Oto-Rhino-Laryngologie
Dermatologie
Médecine interne
Physiologie
Chirurgie-Générale
Oncologie Médicale
Anesthésie-Réanimation
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Ophtalmologie
Parasitologie-Mycologie
Médecine préventive, santé publique et Hygiène
Pédiatrie
Radiologie
Oncologie Médicale
Traumatologie-Orthopédie
Anesthésie-Réanimation

NOVEMBRE 2020

Pr. LALYA ISSAM*

Radiothérapie

SEPTEMBRE 2021

Pr. ABABOU Karim*	Chirurgie Réparatrice et Plastique
Pr. ALAOUI SLIMANI Khaoula*	Oncologie Médicale
Pr. ATOUF OUAFA	Immunologie
Pr. BAKALI Youness	Chirurgie Générale
Pr. BAMOUS Mehdi*	CHIRURGIE CARDIO-VASCULAIRE
Pr. BELBACHIR Siham	Psychiatrie
Pr. BELKOUCH Ahmed*	Médecine des Urgences et des Catastrophes
Pr. BENNIS Azzelarab*	Traumatologie-Orthopédie
Pr. CHAFAI ELALAOUI Siham	Génétique
Pr. DOUMIRI Mouhssine	Anesthésie-Réanimation
Pr. EDDERAI Meryem*	Radiologie
Pr. EL KTAIBI Abderrahim*	Anatomie Pathologique
Pr. EL MAAROUFI Hicham*	Hématologie Clinique
Pr. EL OMRI Naoual*	Médecine Interne
Pr. EL QATNI Mohamed*	Médecine Interne
Pr. FAHRY Aicha*	Pharmacie Galénique
Pr. IBRAHIM RAGAB MOUNTASSER Dina*	Néphrologie
Pr. IKEN Maryem*	Parasitologie
Pr. JAAFARI Abdelhamid*	Anesthésie-Réanimation
Pr. KHALFI Lahcen*	Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Pr. KHEYI Jamal*	Cardiologie
Pr. KHIBRI Hajar	Médecine Interne
Pr. LAAMRANI Fatima Zahrae	Radiologie
Pr. LABOUDI Fouad	Psychiatrie
Pr. LAHKIM Mohamed*	Radiologie
Pr. MEKAOUI Nour	Pédiatrie
Pr. MOJEMMI Brahim	Chimie Analytique
Pr. OUDRHIRI Mohammed Yassaad	Neurochirurgie
Pr. SATTE AMAL*	Neurologie
Pr. SOUHI Hicham*	Pneumo-phtisiologie
Pr. TADLAOUI Yasmina*	Pharmacie Clinique
Pr. TAGAJDID Mohamed Rida*	Virologie
Pr. ZAHID Hafid*	Hématologie
Pr. ZAJJARI Yassir*	Néphrologie
Pr. ZAKARYA Imane*	Pharmacognosie

(*) Enseignants Chercheurs Militaires

2 - ENSEIGNANTS-CHERCHEURS SCIENTIFIQUES PROFESSEURS DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR :

Pr. ABOUDRAR Saadia	Physiologie
Pr. ALAMI OUHABI Naima	Biochimie-Chimie
Pr. ALAOUI KATIM	Pharmacologie
Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma	Histologie-Embryologie
Pr. ANSAR M'hammed	Chimie Organique et Pharmacie Chimique
Pr. BARKIYOU Malika	Histologie-Embryologie
Pr. BOUHOUCHE Ahmed	Génétique Humaine
Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz	Applications Pharmaceutiques
Pr. DAKKA Taoufiq	Physiologie <i>Vice-Doyen chargé de la Rech. et de la Coop.</i>
Pr. FAOUZI Moulay El Abbas	Pharmacologie
Pr. IBRAHIMI Azeddine	Biologie moléculaire/Biotechnologie
Pr. RIDHA Ahlam	Chimie
Pr. TOUATI Driss	Pharmacognosie
Pr. ZAHIDI Ahmed	Pharmacologie

PROFESSEURS HABILITES :

Pr. AANNIZ Tarik	Microbiologie et Biologie moléculaire
Pr. BENZEID Hanane	Chimie
Pr. CHAHED OUZZANI Lalla Chadia	Biochimie-Chimie
Pr. CHERGUI Abdelhak	Botanique, Biologie et physiologie végétales
Pr. DOUKKALI Anass	Chimie Analytique
Pr. EL BAKKALI Mustapha	Physiologie
Pr. EL JASTIMI Jamila	Chimie
Pr. KHANFRI Jamal Eddine	Histologie-Embryologie
Pr. LAZRAK Fatima	Chimie
Pr. LYAHYAI Jaber	Génétique
Pr. OUADGHIRI Mouna	Microbiologie et Biologie
Pr. RAMLI Youssef	Chimie Organique Pharmaco-Chimie
Pr. SERRAGUI Samira	Pharmacologie
Pr. TAZI Ahnini	Génétique (<i>mis en disponibilité</i>)
Pr. YAGOUBI Maamar	Eau, Environnement

*Mise à jour le 20/02/2023 KHALED Abdellah
Chef du Service des Affaires Administratives FMPR*

Le Doyen



Dédicaces



A mon Père l'Éternel Dieu, mon Seigneur, Sauveur et frère Jésus Christ, et mon ami le Saint Esprit.

Je te remercie pour l'amour duquel tu m'as aimé dès le commencement, et ta présence à mes côtés tous les jours de ma vie, me donnant la force par ton esprit d'accomplir les projets que tu as prévu pour ma vie. Cette thèse en faisait partie et fidèle en tes promesses tu ne m'as jamais abandonné tout au long de ces longues années. Que toute la gloire te revienne et que ce travail contribue à mettre encore plus en lumière la gloire de Christ aux yeux du monde.

A mon Père, ZIDA Hamado

Je vous dedie très particulièrement cette thèse avec toute l'affection que je vous porte. Vous êtes une référence, un grand modèle d'amour d'un Père pour ses enfants. Vous m'avez toujours aimé, protégé, soutenu, mis à ma disposition tout le nécessaire pour ma réussite. Vous m'avez communiqué l'amour d'enseigner, la rigueur dans mon raisonnement, et les valeurs qui aujourd'hui font ma gloire. Je vous remercie et j'espère vous rendre fier par cette thèse car elle est la vôtre. Je vous aime profondément.

A ma Mère, KIENTAGA Emilie Nabonswindé

Je vous dedie ce travail à vous qui êtes ma source d'inspiration. J'ai pu tirer dans votre amour et votre tendresse une force et une motivation profonde durant ces années d'études loin de la famille. Je vous remercie pour l'homme que je suis aujourd'hui, pour tout l'amour et les valeurs que vous avez enracinés en moi en me donnant l'exemple, et j'espère vous rendre fier par ce travail. Je vous aime profondément.

A mon grand frère ZIDA Franck Bienvenu

Tu représentes tant pour moi. Merci pour le modèle que tu as été et que tu continues d'être au-delà des liens fraternels qui nous unissent. Tu as été depuis notre jeune enfance un frère protecteur, aimant, inspirant, ingénieux, et la grande confiance que tu as toujours eue en moi m'a toujours poussé à donner le meilleur de moi-même. Tu as ouvert le chemin pour tes frères Dr ZIDA et que l'amour de Christ qui nous unit nous garde ensemble.

A mon petit frère ZIDA Eddie Nathan

J'ai toujours voulu représenter un modèle à suivre pour toi dans tous les domaines, dans la foi dans notre Seigneur Jésus, dans l'attitude, et les études. Je te dedie ce travail et j'espère avoir été jusqu'à présent un exemple pour toi.

Ta grande intelligence m'a toujours sidéré et je suis certain qu'il s'agit d'un don de Dieu. Puisse ce travail te motiver à toujours donner le meilleur de toi-même et que l'amour de Jésus demeure pour toujours dans ton cœur. Je t'aime beaucoup.

A mes grands-parents, Albert KIENTEGA, Martine KIENTEGA, et Claire KAFANDO

Je vous remercie du fond du cœur pour tout l'amour et l'affection que vous avez toujours manifesté à l'égard de votre petit fils que je suis. Que le Seigneur vous bénisse et prolonge encore plus vos jours.

Spécialement à mon Oncle Passam Manegre ZIDA

Je vous remercie du fond du cœur mon cher oncle pour toute votre affection et votre soutien à tout égard pour moi.

Vous avez toujours cru en moi et m'avez motivé pendant très longtemps à donner le meilleur de moi-même dans mes études. Vous êtes un père et un modèle de générosité pour moi et je vous dedie affectueusement ce travail en espérant vous rendre heureux par ce parcours.

A mes oncles et tantes

J'espère par cette thèse vous rendre fier de votre neveu que vous avez vu grandir et que vous avez comblé de toutes sortes d'affection. Merci beaucoup tantie Béné, tonton Koudougou, tonton Lassané, tantie Rosine, tantie Edith, tantie Tété, tantie Edwige, tantie Sandrine. Que le Seigneur vous bénisse.

Aux familles Thiombiano et Oulé

De simples mots ne sauraient exprimer ma gratitude envers vous pour tout le bien que vous m'avez fait durant toutes ces années. Puisse le Seigneur que je sers vous le rendre au-delà de vos attentes.

A ma famille spirituelle à Bassinko de l'Eglise temple évangélique de la parole, et au Pasteur Nikiéma

Merci infiniment pour le soutien que vous m'avez apporté par vos prières durant ces années loin de la famille. Puisse la parole de Dieu demeurer abondamment dans vos cœurs et nos cœurs constamment préparé au retour de notre Seigneur Jésus Christ.

A mes partenaires de Destinées

Soumaila Nikiema : *De simples mots ne sauraient suffir pour te témoigner ma gratitude pour l'amour authentique de Christ que tu as témoigné pour moi depuis mon arrivée au Maroc. Je te remercie et puisse le Seigneur terminer et achever glorieusement l'œuvre qu'il a commencé.*

Elimelec Jean Toguyeni : *Merci mon ami pour tout l'amour et le soutien témoigné à mon égard. Je rends toujours grâce à Dieu pour le précieux ami que tu es. Puisse sa grace te conduire à accomplir les projets qu'il a prédestinés dans sa prescience pour ta vie. Que ton grand amour et ton zèle pour le Seigneur ne s'épuisent point.*

Josias KOLOGO : *Merci beaucoup mon ami pour l'affection que tu me portes et ton soutien tout au long de ces années. Puisse le Seigneur te conduire dans le parfait accomplissement de ta destinée.*

A mes frères et sœurs de la Génération du Reveil

Laurent, Pélagie, Joel..., *je vous remercie infiniment du fond du cœur et je rends grâce à Dieu de vous avoir. Sans doute le fardeau et la vision que nous partageons pour cette génération est grande et glorieuse mais l'auteur de la vision elle-même Christ Jésus veillera à son accomplissement.*

A mes ami(e)s

KABRE Fatim : *Je te remercie pour ton soutien et ton aide dans mes rapports de stage et également dans ce travail pour lequel tu m'as beaucoup motivé et apporté ton expertise dans son élaboration. Que mon Seigneur Jésus Christ te bénisse et nous garde ensemble.*

SAWADOGO Ben Yachir : *Merci beaucoup très cher ami et compagnon de route. Ta présence tout au long de ces années n'a cessé de me stimuler dans mes études et accroître l'admiration que j'ai toujours eu pour toi non seulement à cause de ta grande intelligence mais aussi pour la merveilleuse personne que tu es. Sans doute le meilleur reste à venir Docteur. Merci beaucoup.*

Ma Binome SILI Akouwa Xolali Luck : *Que dire très cher binome. Cette faculté nous a vu grandir ensemble dans ces longues manipulations et ces longues heures de synthèses chimiques. Tu as été une binome extraordinaire et une amie fidèle. Puisse notre Seigneur Jésus Christ te le rendre abondamment Dr SILI.*

Ma marraine : DOSSA Sandra : *Merci pour ton aide tout au long de ces années. Merci pour l'intégration à la Faculté de Pharmacie et pour ton implication sans faille dans parours universitaire.*

A tous mes promos de 2e promotion de Pharmaciens Nouveau régime,

Merci. Que le Seigneur fructifie vos années d'études chers Docteurs.

A toutes les personnes formidables de ma vie

Je vous dedie ce travail, et je vous aime de l'amour de Christ.



Remerciements



A notre cher maitre, encadrant et rapporteur cette thèse :

Professeur Yassir Bousliman :

Je ne pourrai vous remercier suffisamment pour la confiance en mon égard concernant ce travail et votre inlassable bienveillance en mon égard. Recevez de ma part toute la gratitude et l'honneur qui ne saurait être à la hauteur de votre dévouement.

A notre cher maitre et Présidente du Jury,

Professeur AIT EI CADI Mina :

C'est un honneur pour nous de vous avoir comme présidente du jury de notre thèse. Recevez nos remerciements les plus profonds pour le merveilleux professeur que vous avez été tout au long de ces années et pour votre engagement dans ce travail

A notre Cher maitre et membre du jury, Professeur Soufiane Derraji, :

C'est avec joie et honneur que nous avons reçu votre approbation pour faire partie du jury de notre thèse.

Je ne saurai tarir d'éloges à votre égard concernant votre engagement dans notre formation tout au long de ces années. Recevez chaleureusement nos remerciements.

A notre Cher maitre et membre du Jury,

Professeur NEJJARI Rachid :

Je vous remercie du fond du cœur d'avoir accepté de faire partie du jury de notre thèse et cela un grand honneur pour nous. Je vous remercie pour votre implication ardente dans notre formation aussi bien en cours magistral que durant tous mes stages de pharmacie hospitalière que j'ai effectués dans votre service.

LISTE DES ABREVIATIONS

ADH	: Hormone antidiurétique
AINS	: Anti inflammatoire non stéroïdiens
ANSES	: Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation
ANSM	: Agence Nationale de Sécurité du Médicaments
AOD	: Anticoagulants oraux directs
ARA II	: Antagoniste de la rénine angiotensine
AUC	: Aire sous la courbe
AVK	: Anti Vitamine K
BCS	: Biopharmaceutics Classification System
CA	: Cefuroxime axetil
C_{max}	: Concentration maximale
CP	: Cefpodoxime proxetil
DFG	: Débit de Filtration Glomérulaire
DHA	: acide docosahexaénoïque
ECG	: Le gallate d'épicatéchine
EFSA	: European Food Safety Authority
EG	: L'épicatéchine
EGC	: L'épigallocatechine
EGCG	: Le gallate d'épigallocatechine
ETP	: Education thérapeutique
HDL	: High Density Lipoprotein
IC	: Inhibiteurs calciques
IEC	: Inhibiteurs de l'enzyme de conversion
IMAO	: Inhibiteurs de la Mono Amine Oxydase

INR	: International Normalized Ratio
IPP	: Inhibiteurs de la pompe à proton
IV	: Intraveineuse
LDL	: Low Density Lipoprotein
MAO	: Mono Amine Oxydase
MMTE	: Médicaments à marge thérapeutique étroite
NAQPI	: N-acétyl-p-benzoquinone imine
NMDA	: N-Méthyl-D-Aspartate
OATP	: Organic Anion Transporting Polypeptide
OMS	: Organisation Mondiale de la Santé
PAF	: Platelet Activating Factor
P-gp	: Glycoprotéine P
pH	: Potentiel d'hydrogène
PVC	: Polyvinyle chloride
RCP	: Résumé des caractéristiques du produit
SNC	: Système Nerveux centrale
T MAX	: Temps maximal pour atteindre Cmax
UHT	: Ultra Haute Température
Vd	: Volume de distribution



Liste des illustrations



LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1: Les 4 classes de la Biopharmaceutics System	7
Tableau 2: Facteurs influençant l'absorption.....	10
Tableau 3: Facteurs influençant la distribution.....	12
Tableau 4: Facteurs influençant l'élimination.....	16
Tableau 5: Mécanisme des interactions pharmacocinétiques	18
Tableau 6: Facteurs liés aux repas susceptibles de modifier la vidange gastrique	25
Tableau 7: Tmax et Cmax moyen en situation de jeune et de prise alimentaire des AINS	27
Tableau 8: Tmax et Cmax moyen en situation de jeune et de prise alimentaire du paracétamol	29
Tableau 9: Tmax et Cmax moyen en situation de jeune et de prise alimentaire du Chlorambucil	30
Tableau 10: Taux d'augmentation de la biodisponibilité du cefpodoxime proxetil suivant le moment de prise par rapport à un repas.....	32
Tableau 11: Répartition de quelques principes actifs en fonction de leur caractères acides ou basiques.....	40
Tableau 12: Variations de la distribution de l'acide acétyle salicylique en fonction du pH (38)	41
Tableau 13: Répartition des différentes vitamines K dans les aliments.....	45
Tableau 14: Aliments riches en Vitamine K.....	46
Tableau 15: Travaux relatifs à l'influence de la vitamine K sur les AVK.....	47
Tableau 16: Teneur des aliments en calcium.....	50
Tableau 17: Impact du moment de prise des biphosphonates par rapport au repas sur leur biodisponibilité.....	55
Tableau 18: Médicament substrat du CYP1A2	58
Tableau 19: Principaux résultats de l'étude de Healy et al.....	59
Tableau 20: Recommandations RCP pour l'interaction quinolones caféine.....	60
Tableau 21: Composition de 100g de lait UHT	67

Tableau 22: Médicaments substrats des OATP	73
Tableau 23: Aliments riches en acides aminés	75
Tableau 24: Aliments et boissons riches en tyramine	77
Tableau 25 : Tableau du seuil de tyramine en fonction du traitement du patient.....	80
Tableau 26: Composés considérés comme des fibres alimentaires.....	81
Tableau 27: Teneurs des aliments en fibres par catégories	82
Tableau 28: Interactions aliments médicaments les plus prescrits en pédiatri	106
Tableau 29: Modification de la demie vie d'élimination de certains médicaments en fonction de l'âge.....	109
Tableau 30: Exemples de modifications physiologiques entraînant un risque pour les personnes âgées lors de la prise de certains médicaments	110
Tableau 31: Exemples d'aliments et substances ayant une influence sur la pression artérielle	111
Tableau 32: Interactions aliments bêtabloquants.....	112

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Phase d'absorption d'un médicament administré par voie orale.....	8
Figure 2: Évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps, après une administration orale unique d'un médicament hypothétique	9
Figure 3: Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption	10
Figure 4: Représentation des différentes enzymes impliquées dans les réactions de phase I	13
Figure 5: Les sites d'action des interactions médicamenteuses.....	17
Figure 6: Voies métaboliques de la caféïn.....	57
Figure 7: Schématisation de l'effet de premier passage d'un médicament pris par voie orale chez l'Homme CYP3A4 : cytochrome P450 3A4 ; P-gp : P-glycoprotéine ; D : drogue (médicament) ; M : métabolite.....	69
Figure 8: Schéma du métabolisme de la tyramine alimentaire	78
Figure 9: Nombre de maladies chroniques en fonction de l'âge.....	107
Figure 10: Profil de distribution des différents compartiments de l'organisme.....	108
Figure 11: Etapes de l'éducation thérapeutique.....	117



Sommaire



SOMMAIRE

INTRODUCTION	1
I. RAPPELS DE PHARMACOLOGIE	5
I.1 Rappels de pharmacocinétique	5
I.1.1 Etapes de la pharmacocinétique	5
I.1.1.1 L'absorption	5
I.1.1.2 La distribution	11
I.1.1.3 La métabolisation	13
I.1.1.4 L'élimination	15
I.1.2 Les interactions pharmacocinétiques	17
I.2 Rappels de pharmacodynamie	19
I.2.1 Généralités	19
I.2.2 Interactions Pharmacodynamiques.....	20
II. IMPACT GENERAL DE L'ALIMENTATION SUR LE MEDICAMENT.....	22
II.1 Généralités sur les interactions aliments médicaments	22
II.1.1 Classification.....	23
II.1.2 Conséquences des interactions médicaments aliments	24
II.2 Interactions proprement dite	25
II.2.1 Modification de la motilité gastrique ou de la vidange gastrique	25
II.2.2 Impact de la modification des débits sanguins splanchniques et hépatiques	33
II.2.3 Impact de la libération des sels biliaires	36
II.2.4 Impact de la modification du pH gastrique.....	39
III. INTERACTIONS SPECIFIQUES ENTRE MEDICAMENTS ET ALIMENTS EN PARTICULIERS	43
III.1 Interactions vitamine K médicaments	43
III.1.1 Rappel général sur les AVK et la vitamine K	43
III.1.2 Interaction AVK et vitamine K	46
III.2 Interactions aliments riches en calcium et médicaments	49
III.2.1 Interaction Calcium quinolones	50
III.2.2 Interaction calcium tétracyclines.....	52
III.2.3 Interaction Calcium Biphosphonate	54

III.3	Interactions boissons médicaments	56
III.3.1	Interaction eau médicaments	56
III.3.2	Interaction médicaments café	56
III.3.2.1	Interactions caféine médicament	57
III.3.2.2	Interaction pharmacodynamique	61
III.3.3	Interaction Thé médicaments	62
III.3.3.1	Interaction tanins médicaments	63
III.3.3.2	Interaction caféine médicaments	65
III.3.3.3	Interaction liée aux catéchines	65
III.3.4	Interaction lait médicament	66
III.3.4.1	Interaction due à sa teneur en calcium	67
III.3.4.2	Interaction liée à la teneur en lipides	67
III.3.4.3	Interaction liée à la Xanthine Oxydase	68
III.3.5	Interactions jus de fruits médicaments	69
III.3.5.1	Interactions liées au cytochrome CYP3A4	70
III.3.5.2	Interaction liée à la Glycoprotéine P	72
III.3.5.3	Interaction liée aux OATP	72
IV.	AUTRES TYPES D'INTERACTIONS ALIMENTS MEDICAMENTS	75
IV.1	Aliments riches en acides aminés et médicaments	75
IV.1.1	Interaction acides aminés – lévodopa	75
IV.2	Aliments riches en tyramine et médicaments	77
IV.2.1	IMAO et aliments riches en tyramine	78
IV.3	Interactions aliments riches en fibres et médicaments	80
IV.3.1	Généralités sur les fibres alimentaires	80
IV.3.2	Interactions fibres alimentaires médicaments	82
IV.4	Interactions alcool et médicaments	84
IV.4.1	Médicaments affectant le SNC	85
IV.4.2	Médicaments agissant en dehors du SNC.....	86
IV.5	Interactions plantes médicaments	89
IV.5.1	Le millepertuis	89
IV.5.1.1	Pharmacocinétique	89

IV.5.1.2	Interactions millepertuis médicaments	90
IV.5.2	Le Ginko	93
IV.5.2.1	Pharmacocinétique	93
IV.5.2.2	Interactions Ginko Médicaments	93
IV.5.3	L'ail	94
IV.5.3.1	Pharmacocinétique	94
IV.5.3.2	Interaction pharmacodynamique ail médicaments	95
IV.6	Interaction nutrition entérale / médicaments.	96
IV.6.1	Composition des mélanges nutritifs.	96
IV.6.2	Interactions médicaments/nutrition entérale.....	97
IV.6.3	Interactions médicaments/sondes de gavage	100
V.	MEDICAMENTS ET TERRAINS PARTICULIERS	102
V.1	Interactions chez la femme enceinte	102
V.2	Interaction chez le nourrisson et l'enfant.....	104
V.3	Médicament et alimentation chez le sujet âgé	107
V.3.1	Influence des modifications physiologiques sur la pharmacocinétique	108
V.3.2	Influence des modifications physiologiques sur la pharmacodynamique	110
V.3.3	Interactions Aliments / Médicaments les plus prescrits chez les sujets âgés ..	111
V.4	Interactions aliments/médicaments dans certaines pathologies courantes	113
V.4.1	Sujets diabétiques	113
V.4.2	Sujets souffrant d'ulcères gastriques et duodénale	114
V.4.3	Sujets asthmatiques	114
VI.	ROLE DU PHARMACIEN DANS LA GESTION DES IAM	116
VI.1	Rôle du pharmacien d'officine	116
VI.2	. Rôle du pharmacien hospitalier	118
	Conclusion	119
	Résumés	122
	Annexes	126
	Bibliographies	138



Introduction



Les médicaments de nos jours occupent une place centrale dans la stratégie de prise en charge des maladies tant en ambulatoire qu'en milieu hospitalier. Le médicament, comme il est dit dans sa définition au travers d'une action pharmacologique, immunologique, ou métabolique, sera utilisé pour diagnostiquer, restaurer ou corriger les fonctions physiologiques. Cependant l'action curative recherchée n'est pas toujours observée car l'effet des médicaments peut être influencé par de nombreux facteurs comme les erreurs médicamenteuses, de posologie, les interactions médicamenteuses. En effet la capacité d'une substance à influencer les propriétés d'un médicament est un fait établi depuis longtemps. Les interactions entre médicaments sont de loin le domaine le plus exploré mais il ne s'agit pas des seules sources d'interactions. Les aliments que nous consommons sont également dotés de la capacité d'influencer les propriétés pharmacocinétiques et pharmacodynamiques des médicaments. Ce type d'interactions est appelé plus couramment IAM (Interactions Aliments Médicaments). Les modifications physiologiques induites par l'alimentation ou encore la composition même des repas sont à l'origine de ces interactions.

Ces interactions médicaments aliments se manifestent par des modifications des taux sanguins des principes actifs, de la toxicité, et de l'efficacité du traitement. Ces modifications dans certaines situations sont responsables d'un échec thérapeutique. Cependant les connaissances dans le domaine des IAM sont très peu vulgarisées jusqu'à présent et les recommandations les plus souvent données concernent les horaires et les délais de prise du repas et des médicaments.

La gestion du risque associé aux interactions médicaments aliments constitue donc un levier stratégique dans l'optimisation de la prise en charge des patients. Pour cela une bonne connaissance des mécanismes de ces interactions semble indispensable.

Dans le cadre de notre travail nous avons choisi de nous intéresser aux interactions aliments médicaments en partant des aliments, c'est-à-dire en déterminant les médicaments susceptibles d'interagir avec un aliment ou un groupe d'aliments donné. Pour cela nous avons organisé notre travail en distinguant les interactions causées par les modifications physiologiques dues à la digestion des repas indépendamment de leur contenu, et les interactions spécifiques à un aliment en particulier. Les travaux disponibles dans le domaine

des IAM sont parfois divergents et ne s'accordent pas toujours en termes de recommandations. Nous avons donc choisi d'articuler notre travail autour de la compréhension des mécanismes à l'origine des interactions, et de la synthèse sous forme de recommandations personnelles encadrées en bleue tout au long de notre travail.



Rappels de pharmacologie



I. RAPPELS DE PHARMACOLOGIE

I.1 Rappels de pharmacocinétique

La pharmacocinétique consiste en l'étude du devenir du médicament dans l'organisme. Elle est aussi décrite comme l'action de l'organisme sur le médicament. Ce devenir est la résultante de quatre phases bien distinctes couramment désignées par l'acronyme ADME que sont :

- ❖ L'absorption
- ❖ La distribution
- ❖ La métabolisation
- ❖ L'élimination

Chaque phase est caractérisée par des étapes et des paramètres pharmacocinétiques bien définis.

I.1.1 Etapes de la pharmacocinétique

I.1.1.1 L'absorption

On appelle absorption l'ensemble des mécanismes permettant le passage d'un médicament dans la circulation sanguine après son administration. Il s'agit de la première phase de la pharmacocinétique.

Après une étape de libération du principe actif de son support galénique ou phase biopharmaceutique, le médicament passe du compartiment intestinal au compartiment vasculaire en franchissant les barrières biologiques.

Elle est la résultante de deux phénomènes : la résorption, et les effets de premier passage hépatique.

a) La résorption

Elle désigne le passage du principe actif à travers les couches de cellules qui séparent le site d'administration de la circulation sanguine. Lorsqu'un médicament est pris par voie orale, sa résorption peut s'effectuer à plusieurs niveaux du tube digestif, mais en grande majorité cette dernière a lieu dans l'intestin grêle.

Les membranes cellulaires, composées principalement de bicouches phospholipidiques, de cholestérol et de protéines constituent une barrière au passage dans le compartiment sanguin du principe actif. De ce fait ce passage s'effectuera soit par diffusion passive ou par transport actif.

❖ Diffusion passive : Il s'agit d'un mécanisme non saturable qui s'opère selon le gradient de concentration d'après la loi de Fick du milieu le plus concentré vers le milieu le moins concentré. Le passage des molécules est corrélé aux propriétés physico chimiques du médicaments. Le passage des médicaments liposolubles est plus important à cause de la nature lipidique de la membrane cellulaire.

Ces notions sont reprises par la Biopharmaceutics Classification System (BCS) qui classent les molécules en 4 classes en fonction de leur degré de solubilité, et de perméabilité. Cette classification sert en routine à déterminer l'éligibilité des molécules à des études in vivo de bioéquivalence. Par ailleurs elle peut s'avérer utile dans la prédiction de l'impact des aliments sur certains médicaments comme nous le verrons tout au long de notre travail.

Tableau 1: Les 4 classes de la Biopharmaceutics System (1,2)

Classe I	Classe II
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Solubilité élevée et une perméabilité élevée. ➤ Bonne dissolution ➤ Traversent facilement les barrières. ➤ Leur vitesse d'absorption dépend de la vitesse de vidange gastrique. <p><u>L'alimentation n'aura que peu d'effet sur leur absorption.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Faible solubilité avec une perméabilité élevée. ➤ Leur dissolution est l'étape leur absorption. <p><u>L'alimentation améliorera leur solubilité et leur absorption (sauf exception).</u></p>
Classe III	Classe IV
<ul style="list-style-type: none"> ➤ Solubilité élevée mais de faible perméabilité. ➤ Leur résorption est l'étape limitant leur absorption. <p><u>L'alimentation a un effet négatif sur leur absorption.</u></p>	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Solubilité faible et une perméabilité faible. ➤ Ils présentent des difficultés importantes pour une administration par voie orale. <p><u>Il est difficile de prédire l'effet de l'alimentation sur leur absorption</u></p>

❖ **Transport actif** : C'est un moyen de transport sélectif qui implique une dépense d'énergie, indépendamment du gradient de concentration. Le transport actif utilise des protéines transmembranaires en nombre limité, ce qui rend ce phénomène saturable. Sont éligibles au transport actif les molécules présentant une similitude structurale avec les ligands d'origine.

b) Le premier passage hépatique

Après sa résorption, le principe actif avant de rejoindre la circulation générale, est conduit jusqu'au foie par l'intermédiaire de la veine porte. A ce niveau ce dernier sera soumis à l'action de certaines enzymes, ce qui a pour conséquence directe de réduire l'absorption de la molécule initiale : C'est l'effet de premier passage hépatique. Le principe actif peut alors seulement rejoindre la grande circulation par l'intermédiaire de la veine hépatique. : Ce phénomène ne concerne que les médicaments administrés par voie orale

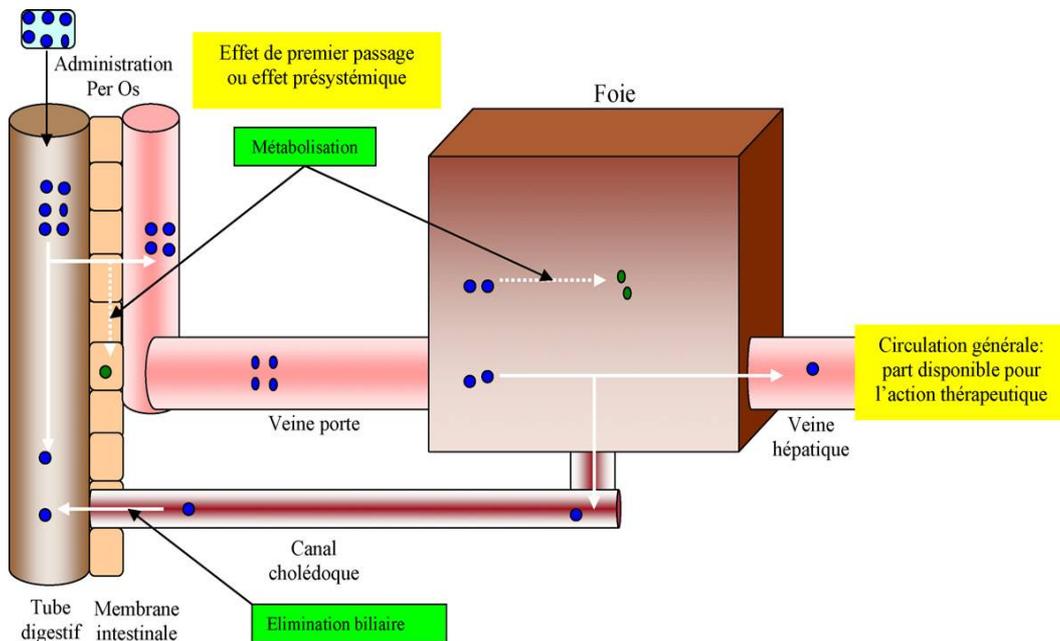


Figure 1 : Phase d'absorption d'un médicament administré par voie orale (3)

c) Les paramètres de l'absorption

On distingue 03 principaux paramètres caractéristiques de l'absorption.

- ❖ **La concentration plasmatique maximale** : La concentration plasmatique du médicament augmente avec le degré d'absorption, la concentration plasmatique maximum (le pic) est atteinte lorsque la vitesse d'élimination du médicament est

égale à sa vitesse d'absorption.

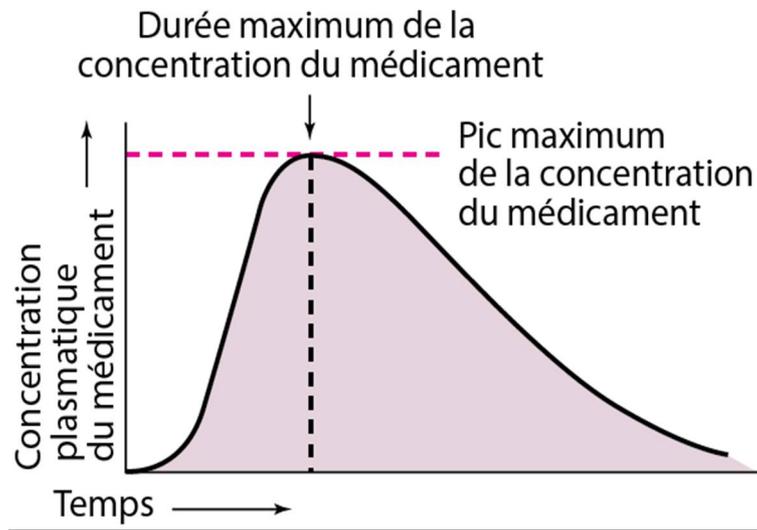


Figure 2: Évolution des concentrations plasmatiques en fonction du temps, après une administration orale unique d'un médicament hypothétique (4)

- ❖ **T_{max}** : Le temps requis pour atteindre la concentration maximale : Avec la C_{max}, le T_{max} permet d'étudier **la vitesse de l'absorption**.
- ❖ **AUC** : (L'aire sous la courbe) : Il s'agit du paramètre de l'absorption qui permet de déterminer la **biodisponibilité** du principe actif.

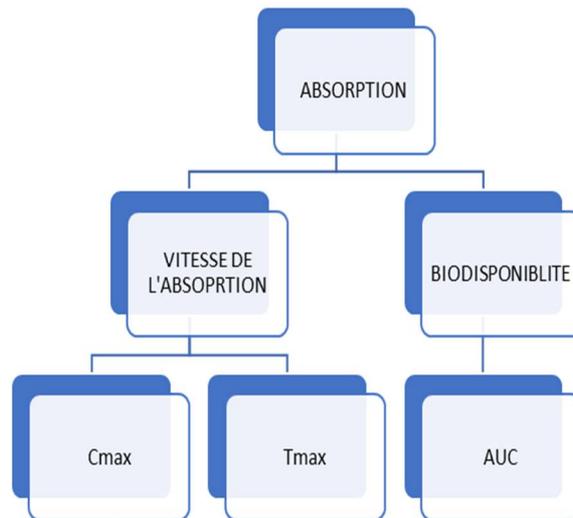


Figure 3: Paramètres pharmacocinétiques de l'absorption (4)

Le phénomène d'absorption peut être influencé par plusieurs facteurs.

Tableau 2: Facteurs influençant l'absorption (5)

Facteurs liés au Principe actif	Facteurs liés à La phase galénique	Facteurs liés au Terrain
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Son hydrophilie ✚ Sa lipophilie ✚ Stabilité en milieu acide ✚ Sa constante d'acidité pKa. ✚ La taille et le poids moléculaire 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Sa vitesse de libération ✚ Sa vitesse de dissolution 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ L'âge ✚ Le polymorphisme génétique ✚ Les pathologies associées ✚ La motilité intestinale ✚ La vidange gastrique ✚ Le Ph gastrique et intestinal ✚ Les flux sanguins splanchniques et hépatiques ✚ Les effets de premier passage hépatique et intestinal

I.1.1.2 La distribution

La distribution correspond au transport du principe actif dans le plasma et à sa répartition dans l'ensemble des tissus et organes. La distribution est généralement inégale tenant compte des différents débits sanguins irriguant les tissus, du pH environnant, ainsi que de la perméabilité des membranes biologiques. Il s'agit d'un processus réversible.

a) Le transport plasmatique

Une fois au sein de la circulation, le principe actif est transporté jusqu'au tissus sous deux formes :

- ❖ Une **forme libre** qui est directement dissoute dans le plasma et possède une excellente diffusion dans les tissus et les organes. C'est la seule forme pharmacologiquement active.
- ❖ Une **forme liée** aux protéines plasmatiques qui ne diffuse pas dans les organes et les tissus et qui est en équilibre avec la forme libre pharmacologiquement inactive. Il existe un nombre important de protéines plasmatiques. Celles qui sont les plus impliquées dans le transport plasmatique sont :
 - L'Albumine : Elle permet le transport de plusieurs molécules à cause de sa relative abondance et de ses multiples sites de fixation.
 - L' α 1 glycoprotéine
 - Les lipoprotéines
 - Les γ globulines

Cette liaison aux protéines plasmatiques dépend fortement des caractéristiques physicochimiques du principe actif qui déterminera son degré d'affinité à la molécule.

b) La diffusion tissulaire

Il s'agit du processus de répartition du médicament dans l'ensemble des tissus et organes (6).

La forme libre de la molécule traverse des barrières cellulaires et des mécanismes de diffusion passive, et de transport actif sont encore mis en jeu.

Remarque : Il existe un équilibre entre la forme liée et la forme libre, l'une étant inversement proportionnelle à l'autre, et le principe actif peut passer de la forme libre à la forme liée. L'intensité de la liaison est donc un facteur modulant la distribution tissulaire.

c) Les paramètres de la distribution

Le paramètre utilisé dans l'étude de la distribution est le Volume de distribution Vd.

Le volume de distribution apparent est le volume théorique de liquide dans lequel la totalité du médicament administré devrait être diluée pour obtenir une concentration plasmatique donnée (6). Elle permet d'obtenir une indication de la concentration plasmatique attendue pour l'administration d'une dose donnée.

Plusieurs facteurs peuvent influencer la distribution

Tableau 3: Facteurs influençant la distribution (5)

Facteurs liés à la molécule	Facteurs liés au tissu ou à l'organe
<ul style="list-style-type: none">• Son hydrophilie• Sa lipophilie• L'état d'ionisation• Sa taille et son poids moléculaire• La concentration de la forme libre• Sa liaison aux protéines plasmatiques	<ul style="list-style-type: none">• La structure des capillaires• Le débit sanguin• La présence d'un transporteur

I.1.1.3 La métabolisation

Idéalement, un principe actif atteint son site d'action et est éliminé lorsque son action pharmacologique n'est plus requise. Certains médicaments sont éliminés du corps sous forme intacte (sans modification structurale due au métabolisme), cependant la plupart des médicaments subissent des transformations chimiques pour augmenter leur solubilité et faciliter ainsi l'élimination. Ce processus de modification est appelé métabolisme.

En dehors du métabolisme hépatique il peut également y avoir d'autres sites de métabolisme tel que l'intestin, les poumons, le rein, la peau. Ces réactions sont regroupées en deux grandes phases :

❖ **La phase I** : Les réactions de fonctionnalisation.

❖ **La phase II** : Les réactions de conjugaison.

a) Les réactions de phase I

En grande majorité il s'agit de réactions d'oxydation et dans certains cas des réactions de réductions et d'hydrolyses. Les réactions d'oxydation sont principalement : hydroxylation, N-oxydation, S-oxydation, alkylation et O-désalkylation.

Ces réactions sont catalysées par la superfamille d'isoenzymes des cytochromes P450. Il s'agit d'une famille d'hème monooxygénase avec plus de 8000 isoenzymes répertoriées(8).

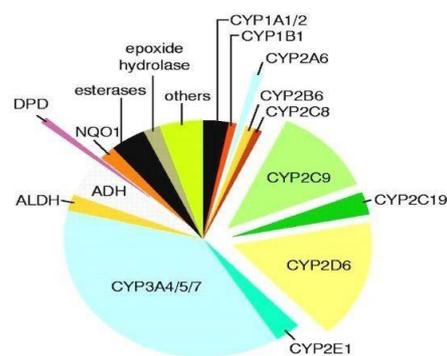


Figure 4: Représentation des différentes enzymes impliquées dans les réactions de phase I (9)

Les enzymes de la famille des cytochromes présentent une affinité différentielle vis-à-vis de leurs substrats et il existe des phénomènes de compétition entre deux substrats pour la même enzyme. L'activité des cytochromes p450 est susceptible d'être augmentée ou diminuée par certaines molécules : On parle d'inducteurs et d'inhibiteurs enzymatiques.

b) Les réactions de phase II

Les réactions de phase II se produisent principalement dans le foie. Il s'agit d'une phase de conjugaison dont l'objectif est d'aboutir à des produits conjugués hydrosolubles, éliminables par voie rénale.

Ces réactions sont la glucuroconjugaison, la sulfoconjugaison de méthylation d'acétylation

c) Facteurs influençant la métabolisation

❖ **L'induction enzymatique** : Elle est à l'origine de l'accroissement de l'activité et de la synthèse de certaines enzymes utiles à la métabolisation. L'induction n'est pas spécifique, et est observée après l'administration d'une substance inductrice enzymatique. À l'arrêt de l'inducteur, l'induction décroît de façon progressive et demeure plusieurs jours voire plusieurs semaines. L'effet inducteur peut se manifester par :

- Sur le métabolisme de l'inducteur : Il s'agit d'une auto induction. Un ajustement posologique peut être nécessaire.
- Sur d'autres médicaments pris concomitamment.
 - Généralement : Réduction des concentrations plasmatiques et par conséquent de l'activité du principe actif.
 - Augmentation des concentrations plasmatiques pour les prodrogues.
 - Effets indésirables dose-dépendants dus à la production de métabolites toxiques.

❖ **L'inhibition enzymatique** : Elle provoque une réduction de l'activité de certaines enzymes. L'inhibition est immédiate, et disparaît dès que la substance inhibitrice est éliminée. Ce mécanisme est responsable de nombreuses interactions avec des conséquences diverses.

➤ Généralement : Elévation des concentrations sanguines du médicament et donc de son activité. Cette interaction est fortement associée à un risque d'apparition d'effets indésirables dose-dépendants.

➤ Diminution des concentrations plasmatiques s'il s'agit de prodrogues.

❖ **Le polymorphisme génétique** : Au sein d'une population on observe des variabilités interindividuelles d'activités pour certaines enzymes. Ces variations sont dues à un polymorphisme génétique qui a été établi pour plusieurs cytochromes. Il est important de noter que l'âge et certaines pathologies sont tout aussi des facteurs influençant la variabilité de métabolisme des médicaments.

I.1.1.4 L'élimination

Pour être complètement éliminé dans les urines le principe actif ou son métabolite ne doit pas seulement être hydrosoluble mais il ne doit pas être de grande taille ni avoir de fortes liaisons avec les protéines de transport du plasma.

En dehors de l'excrétion rénale, il existe d'autres voies d'élimination telle que la voie biliaire, la voie pulmonaire ; salivaire, sudoripare qui ne seront pas abordées ici.

a. Les paramètres de l'élimination

Les principaux paramètres pharmacocinétiques de l'élimination sont le temps de demie vie et la clairance.

❖ **Le temps de demie vie** : Il correspond au temps requis pour que, après l'administration d'un principe actif, sa concentration plasmatique diminue de moitié. Elle est exprimée en unité de temps et peut varier de quelques minutes à plusieurs semaines selon la nature du principe actif.

- ❖ **La clairance** : La clairance est la capacité d'un tissu, organe ou organisme à débarrasser un liquide biologique (le sang, la lymphe,) d'une substance donnée. Elle représente un coefficient d'épuration plasmatique.

Dans l'étude de la fonction rénale il est question de la **clairance de la créatinine**.

C'est le coefficient d'épuration plasmatique ou nombre de ml de plasma complètement épurés de créatinine par le rein, par unité de temps. Elle permet d'estimer la filtration glomérulaire (DFG) et de façon plus général la fonction rénale.(10)

b. Facteurs influençant l'élimination

Tableau 4: Facteurs influençant l'élimination (11)

FACTEURS LIES A LA MOLECULE	
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Taille et poids moléculaire ✚ Sa polarité 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ L'état d'ionisation ✚ Concentration de la forme libre
FACTEURS LIES AU METABOLISME ET A L'ELIMINATION	
<ul style="list-style-type: none"> ✚ Flux sanguin hépatique ✚ Le polymorphisme génétique ✚ Pathologie rénale ou hépatique sous-jacente ✚ Le débit et le pH urinaire 	<ul style="list-style-type: none"> ✚ Induction et inhibition enzymatique ✚ Etat nutritionnel du patient ✚ Compétition entre deux médicaments ✚ Le cycle entero-hépatique

I.1.2 Les interactions pharmacocinétiques

Il s'agit d'interactions où un médicament va modifier la pharmacocinétique d'un autre médicament. Elles peuvent avoir lieu durant tout le devenir du médicament dans l'organisme à savoir l'absorption ; la distribution ; le métabolisme et l'élimination. Ces interactions sont importantes sur le plan clinique en particulier pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Le principe actif peut donc facilement passer de la dose efficace à la dose toxique par surdosage, ou à la dose inefficace par sous dosage.

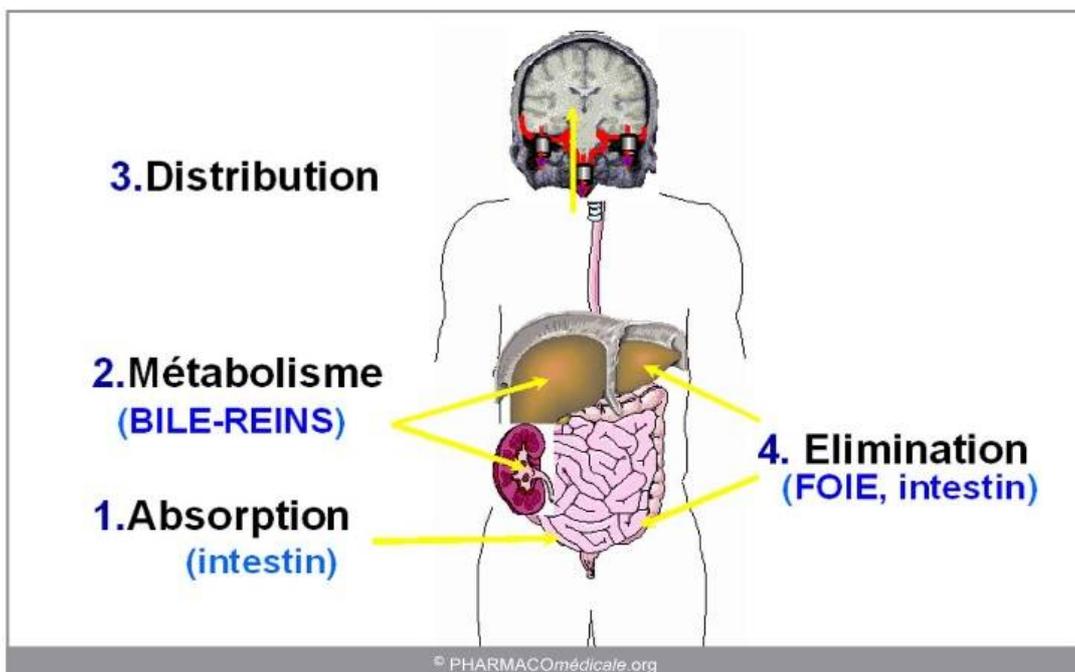


Figure 5: Les sites d'action des interactions médicamenteuses (12)

Tableau 5: Mécanisme des interactions pharmacocinétiques (12)

Etapes	Mécanismes	Conséquences
ABSORPTION	Ralentissement du transit intestinal	Augmentation de la biodisponibilité, Cmax ; demi vie inchangée <u>TOXICITE ACCRUE</u>
	Augmentation du pH intestinal et diminution des fractions non ionisées	Diminution de F, AUC, Cmax, demi-vie inchangée <u>INEFFICACITE</u>
	Barrière physique gastroduodénale (pansements gastriques)	Diminution de F, AUC, Cmax, demi-vie inchangée <u>INEFFICACITE</u>
	Inhibition du métabolisme intestinal	Augmentation de F, AUC, Cmax, demi-vie inchangée
	Inhibition d'un transporteur d'efflux	Augmentation de F, AUC, Cmax, demi-vie inchangée <u>TOXICITE ACCRUE</u>
DISTRIBUTION	Inhibition (ou induction) de transporteurs (BHE)	Augmentation des concentrations dans un organe Toxicité accrue <u>EFFICACITE ACCRUE</u> (anticancéreux, antirétroviraux)
METABOLISME	Inhibition ou induction du métabolisme hépatique	Diminution(inducteurs) ou augmentation(inhibiteurs) de AUC Cmax ET Demie vie <u>TOXICITE ACCRUE</u>
ELIMINATION	Inhibition de sécrétion rénale ou biliaire	Augmentation de AUC Cmax et demi vie <u>TOXICITE ACCRUE</u>

I.2 Rappels de pharmacodynamie

I.2.1 Généralités

La pharmacodynamie est la branche de la pharmacologie qui s'intéresse aux effets du médicament sur l'organisme, c'est-à-dire à la fois les bénéfices et les effets indésirables. L'objectif étant d'expliquer par quel mécanisme un effet se produit sur une cellule, un tissu ou un organe (13).

Le principe actif une fois dans l'organisme peut agir de 03 manières différentes :

- ❖ **Agoniste** : Le principe actif engendre après fixation une réaction similaire à la substance endogène.
- ❖ **Agoniste partiel** : Désigne un agoniste dont la réponse, identique à la substance endogène, est incomplète. Son affinité pour le récepteur est moindre par rapport à l'agoniste pur.
- ❖ **Antagoniste** : Le principe actif après liaison au récepteur, la réponse cellulaire est nulle.

Dans le corps, les cibles possibles du principe actif sont principalement : les enzymes, les récepteurs membranaires, les récepteurs intracellulaires (récepteurs membranaires canaux, couplés aux protéines G, couplés à une enzyme), les récepteurs nucléaires, l'acide désoxyribonucléique (ADN).

La liaison d'un médicament à sa cible est généralement sélective. De ce fait, modifier la dose du principe actif, peut permettre l'apparition d'autres effets que ceux recherchés à l'origine. Ces derniers ont alors qualifié d'effets secondaires utiles ou indésirables, voire toxiques. Cela implique aussi que plusieurs médicaments peuvent agir sur un même récepteur.

L'évaluation de la relation concentration – effet permet la mesure de l'effet du principe sur l'organisme. Pour cela, des représentations graphiques semi-logarithmiques sont souvent exploitées.

I.2.2 Interactions Pharmacodynamiques

Ce sont des interactions au cours desquelles l'activité pharmacodynamique d'un principe actif va amplifier ou au contraire, s'opposer à celle d'un autre principe actif. On peut distinguer les interactions par addition d'un même effet, et des interactions dont la pharmacodynamie d'un médicament va potentialiser celle d'un autre.

- ❖ **Les IM synergiques** : l'effet de l'association est supérieur à celui obtenu avec l'un des principe actif administré seul. Cette interaction résulterait de l'interaction des deux molécules au sein d'un même système.
- ❖ **Les IM par potentialisation** l'effet de l'association est supérieur à l'addition des effets de chaque molécule utilisée seule. Cette interaction est observée quand les deux médicaments agissent sur deux systèmes différents.
- ❖ **Les IM par antagonisme** : les effets des deux molécules sont opposés. L'antagonisme peut être due à une interaction sur une même cible cellulaire, dans le même système ou dans des systèmes convergents.



Impact général de l'alimentation sur le médicament



II. IMPACT GENERAL DE L'ALIMENTATION SUR LE MEDICAMENT

Une fois ingérés, les médicaments sont sujets à plusieurs réactions tant chimiques que mécaniques qui ont pour but final la transformation des aliments en substances et molécules assimilables par l'organisme. L'ensemble de ces modifications constituent la digestion. La première étape de ce processus est la transformation de l'aliment en bol alimentaire. Ce bol alimentaire de par sa composition provoque des modifications physiologiques et physicochimiques très importantes le long du tube digestif. Ces modifications concernent principalement.

- La motilité intestinale ou vidange gastrique
- Le pH gastrique
- Les sécrétions biliaires
- Les débits sanguins splanchniques et hépatiques

Ces modifications qui sont secondaires à la prise alimentaire ne sont pas sans conséquences sur la biodisponibilité d'un principe actif pris de façon concomitante. Après avoir évoqué quelques généralités importantes sur les IAM, une grande partie de ce chapitre sera consacrée à l'influence que les modifications citées ci-dessus ont sur le médicament.

II.1 Généralités sur les interactions aliments médicaments

Une interaction aliment médicament est définie comme une modification par un ou plusieurs aliments, des caractéristiques pharmacocinétiques et pharmacodynamiques d'un principe actif (14). Ces modifications affectent la biodisponibilité, l'efficacité et la toxicité du principe actif.

En guise de rappel la biodisponibilité est la fraction de la dose administrée susceptible d'atteindre la circulation générale et la vitesse avec laquelle elle l'atteint.

Ces interactions peuvent être classées de plusieurs manières. Une classification assez simple consiste à les regrouper en interactions pharmacocinétiques, pharmacodynamiques et physicochimiques.

Pour la suite de notre étude nous n'utiliserons pas pour de raisons pratiques le classement ci-dessus, mais plutôt un classement plus adapté que nous avons retrouvé dans deux études différentes et prenant en compte le mécanisme et le lieu de l'interaction. On distingue ainsi quatre catégories.

II.1.1 Classification

Comme dit plus haut en fonction de la nature du lieu et du mécanisme de l'interaction nous distinguerons quatre catégories (15).

❖ **Type I** : Bio inactivation ex vivo. Elle fait référence à des interactions entre le médicament et l'aliment par des réactions purement chimiques telle que l'hydrolyse, la complexation, l'oxydation, la précipitation. Ces interactions ont souvent lieu au sein du dispositif d'administration mais peuvent parfois avoir lieu au sein du tube digestif.

Exemple :

- Chélation par les cations divalents des tétracyclines, des biphosphonates, didanosine et des quinolones si prise simultanée.
 - Inactivation de la digoxine par adsorption sur des fibres non digestibles.
- ❖ **Type II** : Affecte l'absorption et cause soit une augmentation ou une diminution de la biodisponibilité. En fonction du mécanisme on distingue trois sous catégories.
- **Type A** : Implique les enzymes du métabolisme intestinal tel que les cytochromes par des mécanismes d'induction et d'inhibition.
 - **Type B** : Implique les mécanismes de transport au niveau intestinal.
 - **Type C** : L'absorption est modifiée par les variations physiologiques due à la prise alimentaire, les variations du pH, de la vidange gastrique, la dissolution.
- ❖ **Type III** : Les interactions de type III concernent les interactions au niveau systémique après que l'aliment ait été absorbé depuis le tractus gastrointestinal. Ces interactions sont celles qui affectent la distribution et la pharmacodynamie du principe actif.

- ❖ **Type IV** Il s'agit des interactions qui se produisent au niveau de l'élimination de l'aliment ou du médicament et va modifier la clairance de ce dernier.

Ces interactions peuvent être classées de différentes manières. Une classification assez simple consiste à les regrouper en :

- Interactions pharmacocinétiques
- Interactions pharmacodynamiques
- Interactions physicochimiques.

Pour la suite de notre travail nous allons effectuer une distinction entre les interactions ne concernant pas un aliment en particulier mais qui sont plutôt dues à la prise alimentaire en général puis nous étudierons les interactions provoquées par un aliment ou un groupe d'aliments bien définis qui possèdent des caractéristiques particulières tels que les antivitamines K (AVK) ou les produits laitiers.

Plusieurs mécanismes pouvant être impliqués dans le cadre d'une IAM nous choisirons pour ne pas alourdir ce travail, le mécanisme le plus important menant à la conséquence biologique la plus importante.

II.1.2 Conséquences des interactions médicaments aliments

Les interactions aliments médicament de par leur effet sur la biodisponibilité du principe actif peuvent être à l'origine de plusieurs conséquences néfastes principalement :

- **L'échec thérapeutique due à une baisse de l'efficacité du médicament.**
- **L'apparition d'effets indésirables due à la toxicité.**

L'effet des aliments sur le médicament n'est pas toujours délétère. Ce dernier peut avoir un impact positif sur l'efficacité du médicament. C'est le cas du posaconazole, un anti mycosique utilisé dans le traitement des candidoses buccales et dont la biodisponibilité est quasi nulle tant qu'il n'est pas administré de façon simultanée avec un repas riche en graisse.

Un autre exemple de ce genre de situation serait le cas de l'atovaquone qui associé avec le proguanil sert de chimioprophylaxie contre le paludisme dans les zones chloroquino-résistantes. Elle a une biodisponibilité assez faible et est très peu soluble dans l'eau. Cependant associé avec un repas quelconque cette biodisponibilité peut s'élever jusqu'à 21% et associé avec une diète riche en graisse son AUC est 3 fois plus grande et le Cmax multiplié par 5. (16)

II.2 Interactions proprement dite

II.2.1 Modification de la motilité gastrique ou de la vidange gastrique

Le temps de vidange gastrique est prolongé par la présence d'aliments dans le tube digestif. De ce fait les médicament pris soit simultanément ou à proximité des repas ont un séjour gastrique plus long et donc un délai d'action prolongé. Ce temps est proportionnel à certaines caractéristiques du bol alimentaire tel que la composition du repas ; son volume, la solidité des aliments, sa viscosité.

Tableau 6: Facteurs liés aux repas susceptibles de modifier la vidange gastrique (17)

Facteurs impliqués	Conséquences sur la motilité intestinale
Composition du chyme gastrique	La teneur calorique, les lipides ; l'acidité hypertonique
Volume de l'aliment	Le temps de vidange gastrique augmente avec le volume
Taille et solidité des aliments	Plus les aliments sont grands plus le VG augmente Les liquides franchissent rapidement l'estomac
Viscosité de l'aliment	Plus la viscosité augmente plus le VG augmente

VG : Vidange gastrique

Les aliments riches en matières grasses à contenu calorique élevé retardent la vidange gastrique par rapport aux glucides ou aux protéines. La teneur élevée en matières grasses stimule la sécrétion de cholécystokinine, ce qui ralentit la motilité gastro-intestinale et augmente le temps de contact entre le principe actif et l'intestin. (18)

Cette modification du temps de séjour gastrique peut avoir des effets délétères comme bénéfiques.

II.2.1.1 Effet délétère

a. Prolongation du délai d'action du médicament

Elle est rencontrée surtout pour les molécules de la classe I de la BCS. Elles ont un excellent temps de dissolution et traversent aisément la membrane des entérocytes. Le facteur limitant leur vitesse d'absorption est le temps mis pour qu'elles arrivent au site de résorption. De ce fait, si le temps de vidange gastrique augmente, leur délai d'action est augmenté parallèlement.

Aussi, quelques molécules de la classe II de la BCS, comme les AINS, sont aussi influencés par ce phénomène. Cette classe comporte plusieurs principes actifs acides faibles qui voient leur coefficient de solubilité s'améliorer lorsque l'acidité baisse. Dans ce cas, cette dernière n'est donc plus un facteur limitant leur absorption, ce qui les rapproche des molécules de la classe I (19).

Sur le plan clinique, cette interaction concerne généralement des principes actifs impliqués dans un traitement de l'aigu, comme la prise en charge d'une douleur aiguë. En effet, dans le cas d'un traitement chronique, il peut éventuellement y avoir une incidence lors de la mise en route du traitement. Mais une fois l'équilibre atteint, la prolongation du délai d'action du médicament n'a presque plus de répercussions cliniques (20).

Nous évoquerons dans cette partie deux classes de médicaments indispensables dans la prise en charge de la douleur aiguë : les AINS et le paracétamol.

❖ Cas de l'interaction repas AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens souvent abrégés AINS sont une classe de médicaments très répandue qui possèdent des propriétés antalgiques ; anti-inflammatoires et antipyrétiques. Cette famille de médicaments comporte plusieurs molécules et occupe une place importante dans l'arsenal thérapeutique contre la douleur.

Une étude sur l'impact de la vidange gastrique sur les AINS montre que la prise alimentaire influence l'absorption des AINS en prolongeant le T_{max}(21).

Tableau 7: Tmax et Cmax moyen en situation de jeune et de prise alimentaire des AINS (21)

Molécules	Tmax à jeun (h)	Tmax après repas(h)	Cmax à jeun (mg/L/mg)	Cmax après repas (mg/L/mg)
Aspirine	1.74	2.65	0.093	0.079
Diclofénac	0.52	1.45	0.041	0.022
Indométacine	1.60	2.95	0.065	0.030
Ibuprofène	1.34	1.96	0.076	0.059
Kétoprofène	1.89	4.76	0.153	0.094
Celecoxib	2.72	3.19	0.0041	0.0065
Entericoxib	1	3	0.020	0.013
Naproxen	1.90	.193	0.146	0.136

Ces résultats sont appuyés par les études de Klueglich et al dans lesquelles la prise d'un repas retarde respectivement de 45 et 15 minutes le Tmax du lysine d'ibuprofène et de l'ibuprofène Il ressort que les formulations galéniques à libération rapide semblent plus impactées par ce ralentissement de la vidange gastrique(22).

Il est généralement recommandé dans le conseil donné aux patients sous AINS de les prendre au cours des repas en vue limiter les effets indésirables gastro intestinaux. Ce conseil est donc grandement remis en cause, quand on considère l'impact du repas sur la vitesse d'apparition de l'effet antalgique. Plusieurs travaux scientifiques dont ceux de Rainford et al estiment que ce conseil possède de nombreuses limites de nos jours(20). Les arguments de ces auteurs sont centrés autour de l'importance capital du délai d'action dans les douleurs aiguës, le risque que le patient double sa dose en cas de retard de l'analgésie, et enfin le fait que le repas même en fonction de sa composition peut constituer un facteur pourvoyeur de lésions gastriques. Il est donc important pour eux d'établir clairement par des études le bénéfice du repas sur la diminution des lésions gastrointestinales.

En guise de recommandation, nous conseillons une prise d'AINS au cours des repas pour les raisons suivantes :

- Bien qu'il semble avantageux de conseiller une prise en dehors des repas pour raccourcir le délai d'action, cela ne serait être d'aucune utilité pour le confort du patient s'il manifestait des douleurs dues à des lésions digestives. Cette approche ne lui aura servi qu'à délocaliser sa douleur.
- Le retard causé par l'absorption concomitante des AINS avec le repas pour un médicament comme l'ibuprofène est de 15 min selon Klueglish et al. Comparé au temps de remissions des douleurs gastrointestinales, il semble plus recommandable de préconiser la sécurité du patient malgré la prolongation du délai d'action.

Nous conseillons également l'éviction des aliments acidifiants enfin de préserver l'effet protecteur du repas.

❖ **Cas de l'interaction repas paracétamol**

Le paracétamol occupe une place très importante dans l'arsenal thérapeutique contre la douleur. Son utilisation est étendue à plusieurs groupes et n'est pas contre indiquée chez la femme enceinte. Son absorption est prolongée par l'allongement du temps de la vidange gastrique (23)

Le temps de vidange gastrique du paracétamol est d'autant plus prolongé que celui est absorbé en concomitance avec un repas riche en calories. Ceci est cohérent avec les notions de physiologie évoquées plus haut qui stipulent que plus le repas est riche en calories plus la vidange gastrique est ralentie et comme pour les autres médicaments les formes solides sont les plus impactées par ce ralentissement (17).

**Tableau 8: Tmax et Cmax moyen en situation de jeune
et de prise alimentaire du paracétamol (21)**

Molécules	Tmax à jeun (h)	Tmax après repas(h)	Cmax à jeun (mg/L/mg)	Cmax après repas (mg/L/mg)
Paracétamol	1.58	2.08	0.019	0.011

Cette modification influence le Cmax du paracétamol sans pour autant diminuer l'AUC de ce dernier. Ce phénomène pourrait être expliqué par un phénomène d'encapsulation et d'effets barrières des médicaments (21).

A l'inverse des AINS, le paracétamol garantit une excellente sécurité vis-à-vis des muqueuses gastriques. De ce fait, bien que le paracétamol peut être pris au cours ou à distance des repas selon le RCP, dans le cas de figure d'une douleur aiguë nous recommandons une prise à jeun. L'accent est donc ainsi mis sur la précocité de l'effet antalgique sans pour autant courir le risque des effets gastrointestinaux des AINS. En cas de douleur chronique ou la vitesse de l'analgésie ne constitue pas un facteur déterminant, nous conseillons une prise pendant ou en dehors des repas.

a. Elévation de la dégradation gastrique des médicaments

Parmi les effets délétères de la prolongation du séjour gastrique du principe actif on note sa dégradation chimique due à l'acidité qui règne au sein de l'estomac. Cette dégradation aura pour conséquence une diminution de la concentration de la molécule et donc une réduction de la biodisponibilité qui est proportionnelle au taux de dégradation.

❖ Cas de l'interaction repas chlorambucil

Il s'agit d'un agent alkylant anticancéreux par voie orale, très instable en milieu acide par hydrolyse. De ce fait un allongement du temps de séjour gastrique à inéluctablement pour conséquences une aggravation de la dégradation de l'anticancéreux. Cette dégradation a pour conséquences directe une augmentation du Tmax et une diminution très significative du Cmax et de l'AUC (24,25).

**Tableau 9: Tmax et Cmax moyen en situation de jeun
et de prise alimentaire du Chlorambucil (24)**

Molécules	Tmax à jeun (h)	Tmax après repas (h)	Cmax à jeun (mg/L/mg)	Cmax après repas (mg/L/mg)	AUC à jeun (µg • h/ml)	AUC après repas (µg • h/ml)
Chlorambucil	0.64	1.90	1.46	0.46	1.99	1.57

Par ailleurs, des travaux antérieurs avaient mis en évidence avec le repas, une diminution de l'intensité de l'absorption du chlorambucil sans variation significative de sa biodisponibilité. Ces travaux indiquaient alors que le moment de prise est indifférent (26).

Le conseil que nous donnons aux patients quant à la prise du chlorambucil est de la prendre à jeun afin de réduire son temps de séjour gastrique. Ce conseil est également celui retrouvé dans le RCP du médicament. (27)

❖ **Cas de l'interaction érythromycine repas**

L'érythromycine est une molécule instable en milieu acide. Sa vitesse de dégradation augmente avec l'acidité, et la prolongation du temps de séjour gastrique a un impact significatif sur la quantité réelle de principe actif qui quitte l'estomac (28,29).

L'érythromycine a une efficacité et une biodisponibilité limitées en raison de son instabilité et de sa conversion dans des conditions acides via une réaction de déshydratation intramoléculaire. Pour améliorer la stabilité de l'érythromycine, plusieurs analogues ont été développés, tels que l'azithromycine et la clarithromycine, qui diminuent le taux de déshydratation intramoléculaire.

Cependant, dans la bibliographie, nous avons retrouvé certaines sources médicales qui suggèrent de prendre de l'érythromycine pendant les repas pour réduire les effets secondaires gastro-intestinaux associés à ce médicament. Par exemple, la National Library of Médecine des États-Unis indique que l'érythromycine peut être prise avec ou sans nourriture, mais que la prise avec de la nourriture peut réduire les effets secondaires gastro-intestinaux. (30)

Le ralentissement de la vidange gastrique n'est pas le seul mécanisme à l'origine de la diminution de la biodisponibilité de l'érythromycine. Comme nous le verrons plus loin dans ce travail, outre cela, les aliments ont la capacité d'inhiber l'absorption de ce médicament. En termes de conseil nous recommandons malgré la possibilité d'apparition d'effets gastro-intestinaux, une prise à distance des repas de l'érythromycine pour un maintien des taux sériques.

II.2.1.2 Effets bénéfiques

❖ Cas de l'interaction repas spironolactone

Une étude menée par Overdiek et al à consister à déterminer les concentrations sériques de spironolactone et de ses métabolites 7 alpha-thiométhylspiro lactone, 6 bêta-hydroxy-7 alpha-thiométhylspiro lactone et canrénone par HPLC pendant 24 heures après l'administration.(31)

Les résultats ont été les suivants : En prenant de la spironolactone avec de la nourriture, l'AUC moyenne (+/- écartype) entre (0 à 24 heures) du médicament est passée de 288 +/- 138 ng/ml.h (estomac vide) à 493 +/- 105 ng/ml.h. L'augmentation moyenne en pourcentage de l'AUC de la spironolactone lorsqu'elle était administrée avec de la nourriture, par rapport à l'ingestion à jeun (95,4 % +/- 66,9 %), était beaucoup plus prononcée que l'augmentation de ses métabolites. (31)

Ces observations indiquent que les aliments favorisent l'absorption de la spironolactone et diminuent éventuellement son métabolisme de premier passage.

Ces résultats peuvent être expliqués par la prolongation du temps de séjour gastrique de la spironolactone. La molécule étant peu hydrosoluble, ce temps supplémentaire permet à une

plus grande fraction du principe actif de se solubiliser. Cette variation ne possède pas d'impact clinique à long terme sur la pression artérielle (31,32).

Ces travaux mettant en l'avant l'avantage d'une prise au cours du repas sont contrebalancés par l'avis mentionné par la National Library of Médecine américaine qui ne rapporte aucun avantage associé à la prise de la spironolactone avec la repas (33)

Le RCP de ce médicament est exempt de recommandations quant à la prise par rapport au repas. Nous conseillons en vue d'améliorer la biodisponibilité de ce médicament, une prise de spironolactone en concomitance avec le repas en attendant des études plus approfondies.

❖ **Cas de l'interaction repas pro drogues : Esters de céphalosporines**

Certaines molécules de la famille des céphalosporines ont été modifiées dans le but d'améliorer leur perméabilité en augmentant leur lipophilie. Il existe donc des esters sous forme de prodrogues comme le cefpodoxime proxetil (CP) et le cefuroxime axetil (CA). Ces médicaments appartiennent à la classe IV de la classification BCS.

Tableau 10: Taux d'augmentation de la biodisponibilité du cefpodoxime proxetil suivant le moment de prise par rapport à un repas (34,35)

	Augmentation par rapport à une prise à jeun	
	AUC	Cmax
400 mg pendant le repas	36%	45%
400 mg 2h après le repas	43%	46%
200 mg au milieu des différents repas	21% à 33%	15% à 24%
200 mg de CP suspension avec le repas	11%	/

Nous constatons au premier abord par ces résultats, que l'effet bénéfique de la prise de ce médicament en concomitance avec le repas est plus important lorsque les doses sont élevées.

Aussi, ce bénéfice est davantage plus important pour la forme solide que pour la forme suspension voire solution de cefpodoxime proxetil (36) . L'augmentation constatée dans le cas où le comprimé est pris en concomitance avec le repas est très importante tandis que celle de la suspension est identique que celle-ci soit prise à jeun ou pendant un repas. (36)

En ce qui concerne le CA, son AUC et sa Cmax sont augmentés lorsqu'il est pris après un repas : sa biodisponibilité, de 30-40% lors d'une prise à jeun, s'accroît jusqu'à 50-60% (37)

Cette interaction n'intervient cependant qu'avec la forme comprimée du CA : la biodisponibilité de sa forme suspension, qui est de 20-25% inférieure à celle de la forme comprimée, n'est en effet pas influencée par la prise alimentaire (37). En effet, plus la dose en solution est élevée, plus il faudra de temps au système pour solubiliser la totalité du principe actif. La prolongation du temps de vidange gastrique fournira donc un délai supplémentaire. La biodisponibilité est augmentée car il y a plus d'esters disponibles pour être résorbés au niveau intestinal. Bien évidemment, si l'on améliore la solubilité du médicament, en l'administrant sous forme de suspension, le temps nécessaire à sa solubilisation diminue. Le bénéfice du ralentissement de la vidange gastrique est donc plus significatif pour les formes solides que pour les formes suspensions. La biodisponibilité du comprimé est ainsi significativement améliorée par le repas alors que celle de la suspension buvable est équivalente indépendamment d'une prise alimentaire ou pas.

En conseil, on préconisera aux patients une prise de ces céphalosporines au cours des repas afin d'améliorer à la fois leur biodisponibilité et leur tolérance digestive pour les formes comprimés et une indifféremment du moment de prise du repas pour les suspensions.

II.2.2 Impact de la modification des débits sanguins splanchniques et hépatiques

Comme évoqué auparavant, parmi les modifications physiologiques engendrées par les mécanismes de digestion on a l'augmentation des débits sanguins hépatiques et splanchniques.

Les débits sanguins hépatiques et splanchniques sont augmentées quelques heures après la prise alimentaire. L'alimentation stimule le flux sanguin splanchnique entraînant ainsi le principe actif dans la circulation systémique. La conséquence directe de cette stimulation est la réduction de l'effet de premier passage hépatique.(14)

La composition des aliments est déterminante dans ce type d'interactions. Ainsi une prise alimentaire riche en protéines augmente le flux sanguin hépatique tandis qu'une diète riche en glucides en matières grasses n'a aucune influence sur ce dernier.

L'intensité du flux sanguin hépatique, la fraction liée aux protéines, et le coefficient d'extraction hépatique déterminent la quantité de principe actif éliminée par le foie, lors du premier passage hépatique.

La clairance hépatique des molécules à fort coefficient d'extraction hépatique est liée à la quantité parvenant au foie, en d'autres termes du flux sanguin hépatique. Un tableau de quelques médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique est disponible en annexe (26,38)

Par ailleurs l'élévation du débit sanguin hépatique peut être directement imputable à la prise alimentaire. Pour les molécules à fort coefficient d'extraction hépatique ; l'effet de premier passage hépatique est augmenté et s'accroît jusqu'à saturation. La limitation des capacités du foie en termes de métabolisme induit de ce fait une augmentation de la biodisponibilité de ces principes actifs.

Remarque : La valeur de référence du flux sanguin étant comprise entre 1,1 et 1,81.ln/m²).

- Pour une prise alimentaire **riche en sucres** : le flux sanguin varie de 1,065 à 0.9751.ln/m² en moins d'heure avant de se normaliser.
- Pour une prise alimentaire **riche en protéines** : le flux sanguin varie de 1,161.ln/m² à 1.571.ln/m² au cours de l'heure suivant la prise avant de se normaliser.

Ces observations indiquent une augmentation du flux sanguin au niveau du foie et de l'intestin au bout d'une heure notamment au cours de repas riches en protéines et en glucides

❖ Cas de l'interactions repas propranolol/métoprolol

La biodisponibilité du propranolol pris en concomitance avec le repas passe de 40% à 80% tandis que celle du métoprolol augmente de 50%. Après une prise pendant les repas, la biodisponibilité d'une dose orale augmente d'environ 30 à 40 % (39).

Les repas riches en protéines ayant la capacité d'induire une augmentation du débit sanguin hépatique, cette augmentation de la biodisponibilité s'explique car le propranolol est un médicament à fort coefficient d'extraction.

Cela peut s'expliquer par le fait que l'ingestion de ce type de repas, en entraînant une augmentation des flux sanguins, ait entraîné une saturation de l'effet de premier passage hépatique auquel sont soumis ces médicaments, ce qui se traduit par une augmentation de leur biodisponibilité.

Cependant les formes à libération prolongée ne sont pas concernées par cette interaction (14)

Ces types de présentation galénique délivrent le principe actif progressivement. On peut ainsi estimer que, même si le principe actif arrive avec une vitesse relativement importante, il se retrouve en proportion insuffisante pour que l'effet de premier passage hépatique soit shunté. Aussi, l'élévation des débits sanguins splanchnique et hépatique suite à une prise alimentaire est un phénomène transitoire : une partie du médicament ainsi libéré n'en bénéficie donc pas. Cela explique pourquoi, dans notre cas, les formes à libération prolongée ne sont pas influencées par la variation des débits sanguins hépatiques et splanchniques.

L'impact clinique de ces modifications est insignifiant, néanmoins une prise métoprolol au cours du repas est recommandée en vue d'améliorer sa biodisponibilité pour les formes orales uniquement. Ce conseil n'est pas valable pour les formes à libération prolongée (39)

II.2.3 Impact de la libération des sels biliaires

De par sa nature relativement hydrophile le tractus digestif est un environnement où les principes actifs lipophiles sont très peu solubles.

Dans le duodénum, sous l'action des sels biliaires libérés par le pancréas, la solubilité de ces principes actifs peut néanmoins être augmentée. Si leur effet de premier passage hépatique et leur perméabilité membranaire ne sont pas des facteurs trop limitants, cet apport de solubilité améliorera alors leur biodisponibilité.

Les principes actifs lipophiles sont eux incorporés par les sels biliaires dans des micelles pour permettre leur transport en milieu hydrophile. Ces micelles sont des agrégats sphéroïdaux de molécules amphiphiles ; c'est-à-dire possédant une chaîne hydrophile et une chaîne lipophile.

Un repas standard, comportant une proportion suffisante de lipides et de protéides, est susceptible d'améliorer la solubilité de ces principes actifs lipophiles pris de façon simultanée.

Toutefois, une alimentation riche en graisse est capable de potentialiser cette interaction de l'alimentation sur la solubilité de ces médicaments. En effet, bien que l'action des sels biliaires soit le mécanisme prédominant, ce type de diète possède autres avantages.

D'abord, les acides gras forment dans l'estomac, des gouttelettes lipidiques. Ces structures permettent à une fraction d'un principe actif lipophile de se dissocier. De plus, la présence de lipides dans l'estomac allonge le temps de vidange gastrique par rapport aux glucides ou aux protéines ce qui représente un atout supplémentaire pour les médicaments peu hydrosolubles.

Par ailleurs, sachant que la quantité de sels biliaires libérée est proportionnelle à la quantité de matières grasses, on peut donc considérer que, pour certains médicaments, l'ensemble des bénéfices apportés par les repas riches en lipides soient requis pour améliorer leur solubilité ces et donc leur biodisponibilité.

❖ Cas de l'interaction repas griséofulvine

La griséofulvine est un antifongique utilisé uniquement par voie orale chez l'homme et chez l'animal pour traiter les dermatophytoses de la peau et les phanères (ongles, poils, cheveux). Il s'agit d'une molécule lipophile, qui appartient à la classe II de la BCS, dont la taille des particules est importante.

Quand ce médicament est pris respectivement avec un repas pauvre et riche en graisses, on observe des augmentations de 70% et 120% de son absorption, comparé à une prise à jeun (40).

De nombreux facteurs peuvent expliquer ce phénomène : La prolongation du séjour gastrique de l'aliment, le brassage du bol alimentaire et surtout l'influence des sels biliaires. Ces mécanismes, enclenchés par la prise alimentaire, favorisent la dissolution et la solubilité de la griséofulvine induisant donc une absorption plus importante (41).

Pour améliorer la dissolution du principe actif, des industriels ont élaboré des formulations pour lesquelles la taille des particules de griséofulvine était considérablement réduite. Néanmoins, l'impact positif du repas sur l'absorption de cette molécule reste le même et est proportionnelle à la teneur en graisses (41).

Les travaux de Olsen publiés en 2022 rapportent également un avantage significatif de l'administration de la griséofulvine avec des repas riches en gras. (42)

Au vu de ces résultats le conseil qui préconise la prise de la prise de la griséofulvine avec des aliments riches en gras semble être avantageuse. Cependant l'action des sels biliaires dont l'excrétion est stimulée par les aliments gras n'est pas le seul mécanisme favorisant l'absorption de la griséofulvine. Avec un simple repas d'une teneur faible en graisses on observe une augmentation de 70% de la biodisponibilité contre 120% pour un repas riche en graisse (41). Pour que ce conseil ne soit pas contraignant pour les patients nous recommandons une prise de la griséofulvine au cours des repas que celui-ci soit riche en graisse ou pas.

❖ Cas de l'interaction repas lapatinib

Le lapatinib, utilisé sous forme de ditosylate de lapatinib, est un médicament actif par voie orale utilisé pour le cancer du sein et d'autres tumeurs solides.

Lorsque ce médicament est pris en concomitance avec une alimentation pauvre en lipides, sa C_{max} et son AUC sont multipliés par 2,5 comparée à une prise à jeun. Cette augmentation déjà considérable de la biodisponibilité reste néanmoins moindre par rapport à celle observée avec une diète riche en matière grasses. Dans ce dernier cas, la C_{max} est multipliée par 3 et l'AUC par 4 comparé à une prise en dehors du repas. (43)

La prise alimentaire induit une précipitation précoce du lapatinib, dès l'estomac. Néanmoins, en provoquant la libération de sels biliaires, il augmente en général la solubilité de ce dernier qui est de base une molécule lipophile, et de sa biodisponibilité.

La potentialisation observée avec les repas riches en graisses peut s'expliquer par une stimulation plus puissante de la libération des sels biliaires par les repas riches en matières grasses. On peut également considérer que la présence de gouttelettes lipidiques au sein du chyme gastrique, après un repas contenant des matières grasses, joue un rôle primordial dans la solubilisation du lapatinib.

Selon Koch et al., l'influence des sels biliaires ne serait toutefois pas l'unique mécanisme en jeu dans ce type d'interaction. L'hypothèse d'une saturation de la glycoprotéine P et du CYP3A4 présents dans les entérocytes est ainsi évoqué. En effet le fonctionnement de ces enzymes induit une diminution de l'absorption du lapatinib(44).

En raisonnant de la même manière, la saturation de l'effet de premier passage hépatique pourrait également être responsable de l'augmentation de la biodisponibilité bien que le lapatinib soit pris en charge à la fois par les cytochromes CYP3A4 et CYP3A5. L'amélioration de la biodisponibilité de ce médicament est néanmoins très variable d'un individu à l'autre. Aussi, les variabilités de composition des diètes entre deux patients et celles entre les repas d'un même individu constituent une source de variabilité supplémentaire (25,44)

De ce fait , malgré la possibilité de réduire les doses prises par le malade en tenant compte de l'effet des graisses alimentaires sur la biodisponibilité, nous recommandons strictement une prise en dehors des repas à cause de la grande variabilité de cette interaction en fonction des patients (44). Ce conseil constitue une excellente alternative aux recommandations officielles qui préconise une prise au moins 1 heure avant ou 1 heure après l'alimentation, afin de minimiser la variabilité intra-individuelle du lapatinib (43).

❖ Cas de l'interaction repas bicalutamide

Le bicalutamide, est un médicament anti-androgène principalement utilisé pour traiter le cancer de la prostate. Il s'agit d'une molécule peu soluble qui bénéficie de l'effet des sels biliaires sur sa solubilité (24,25).

Cette interaction illustre bien un cas particulier. Prise parallèlement avec un repas riche en lipide, la Cmax du bicalutamide est augmentée tandis que sa biodisponibilité reste inchangée par rapport à une prise à jeun (25). Cela s'explique par la pharmacocinétique de ce principe actif qui est absorbé à la fois au niveau de l'intestin grêle et du gros intestin : De ce fait même si à jeun son absorption est relativement lente, la molécule a largement le temps nécessaire pour être correctement absorbée .

Bien que les aliments contribuent à augmenter la solubilité du bicalutamide, nous ne recommandons pas particulièrement une prise avec le repas. Le patient pourra prendre ce médicament avec ou sans repas car l'avantage définitif sur sa biodisponibilité est négligeable.

II.2.4 Impact de la modification du pH gastrique

La sécrétion acide est initiée par la nourriture de diverses manières : le goût ; l'odorat ; la pensée au travers d'un stimuli vagale. L'acide est sécrété par les cellules pariétales en vue de faciliter la digestion en créant un pH optimal pour l'action de la pepsine et des lipases gastriques. (45). Cet effet tampon a pour conséquence, une élévation transitoire du pH gastrique. Cette élévation de pH n'est pas sans conséquences sur les médicaments à caractères ionisables aussi bien acides que basiques tant ces derniers représentent une partie relativement importante des médicaments mis sur le marché.

Tableau 11: Répartition de quelques principes actifs en fonction de leur caractères acides ou basiques (38)

Molécules bases faibles	Molécules acides faibles
<ul style="list-style-type: none"> • Macrolides • Quinidine • Neuroleptiques • Cimétidine • Morphine 	<ul style="list-style-type: none"> • AINS • AVK • QUINOLONES • SULFAMIDES • PENICILLINES

❖ **Modification de l'état d'ionisation et de la solubilité**

L'absorption d'un médicament dans le tube digestif, se faisant principalement par diffusion passive, seule la fraction non ionisée est capable de franchir les membranes biologiques qui sont constituées de phospholipides. L'état d'ionisation de nombreux principes actifs est fonction du pH dans lequel ces derniers se trouvent.

L'acidité gastrique constitue donc le facteur limitant l'absorption des principes actifs ionisables, sachant qu'en l'absence de biotransformation pré-systémique hépatique et intestinal, le facteur influençant la biodisponibilité est la quantité absorbée à travers les muqueuses du tube digestif (26)

Ainsi, l'élévation du pH induite par l'arrivée du bol alimentaire est susceptible de provoquer une modification de l'état d'ionisation du principe actif et donc une modification de la capacité de diffusion de celui-ci à travers la membrane biologique. Comme exemple l'acide acétylsalicylique ($pK_a = 3,5$) est quasiment sous forme non ionisée à un pH de 1,5 (à jeun). Ainsi les acides faibles comme l'érythromycine et les pénicillamine sont très sensibles aux fluctuations du pH, et une prise alimentaire peut décroître leur biodisponibilité de 50% (46).

D'après l'équation d'Henderson-Hasselbach, la distribution des principes actifs dans un milieu aqueux, c'est-à-dire le rapport de concentration de leur formes ionisées et non ionisées, est reliée au pH de ce milieu (26).

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

Voici le profil de distribution de l'acide salicylique pour quelques valeurs de pH sachant que son PKA est de 3.5.

Tableau 12: Variations de la distribution de l'acide acétyle salicylique en fonction du pH (26)

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

Il ressort que plus le pH est élevé plus la forme ionisée est prédominante par rapport à la forme moléculaire du principe actif.

En ce qui concerne la solubilité des principes actifs, elle est liée au pH du milieu dans lequel celui se trouve. Ainsi la solubilité des acides faibles est réduite en milieu acide tandis que celles des bases faibles et réduite en milieu basique. Ces modifications de solubilités provoquées par la variation du pH gastrique due à l'arrivée du bol alimentaire peuvent avoir des effets considérables sur la biodisponibilité du principe actif.

Par exemple l'augmentation du pH gastrique suite à l'arrivée du repas précipitent les bases faibles comme l'indinavir et l'itraconazole tandis que la solubilité des acides faibles est augmentée. (26)



***Interactions spécifiques entre
médicaments et aliments en
particuliers***



III. INTERACTIONS SPECIFIQUES ENTRE MEDICAMENTS ET ALIMENTS EN PARTICULIERS

Comme nous l'avons précisé plus haut, la 2^e partie de notre a été consacrée à l'étude des interactions rencontrées lors d'une prise alimentaire indépendamment de la nature de celle-ci : Les interactions induites par les modifications physiologiques dues à la digestion. Le prochain chapitre de notre travail consistera à étudier les interactions qui sont directement liées à la nature même de l'aliment.

III.1 Interactions vitamine K médicaments

III.1.1 Rappel général sur les AVK et la vitamine K

a) Rappel sur les AVK

Les antivitamines K sont utilisées comme traitement de référence en relai à l'héparinothérapie dans la prise en charge des thromboses veineuses profondes et dans la prévention des traitements thromboemboliques chez les malades atteints d'arythmies cardiaques. Parmi les molécules les plus utilisées dans cette classe on compte l'acenocoumarol ; la fluindione et la warfarine.

Il s'agit de la classe de médicament la plus impliquée dans l'iatrogénie à cause de sa marge thérapeutique très étroite Elle constitue la première cause d'hospitalisations pour effets indésirables. On estime entre 5000 et 6000 le nombre d'accidents hémorragiques mortels dus aux AVK (47).

En 2013, les chiffres de l'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament) indiquait que plus de 1.13 millions de Français étaient traités par des AVK, les personnes âgées représentant une part importante dans ce chiffres avec plus de 14% des personnes âgées sous AVK(47).

On assiste de plus en plus ces dernières années, à une augmentation drastique du nombre de personnes traitées par les AVK. La base de données française de consommation des médicaments rapporte que le nombre de boîtes a doublé en une décennie entre 1996 et 2007(48).

Cette observation est corrélée par une étude américaine qui prévoit une multiplication par 2.5 du nombre de malades sous AVK d'ici 2050 (49). Le vieillissement constant des populations et la prévalence des maladies cardiovasculaires sont les principales raisons de cet accroissement.

❖ **Indications**

Le traitement a pour objectif la prise en charge préventive de la formation ou de l'extension d'une embolie ou d'une thrombose.

- Les cardiopathies emboligènes, c'est-à-dire dans la prévention des complications thrombo-emboliques en rapport avec certains troubles du rythme auriculaire (FA, flutter, tachycardie atriale), certaines valvulopathies mitrales et les prothèses valvulaires.
- Le traitement des TVP, de l'EP et de la prévention de leurs récurrences, en relais de l'héparine.
- La prévention des complications thrombo-emboliques des IDM compliquées d'insuffisance cardiaque, de trouble du rythme ou d'anévrisme ventriculaire, et en cas d'embolies systémiques récurrentes.(51)

❖ **Surveillance biologique**

Les effets des AVK sont sujets à une variabilité interindividuelle qui impose une surveillance biologique afin d'ajuster la posologie en fonction de chaque patient et de prévenir ainsi le surdosage. Cette surveillance se fait à l'aide de l'INR qui permet d'évaluer l'activité anticoagulante.

L'INR ou International Normalized Ratio est un mode d'expression du temps de Quick afin de pallier aux variations dues à l'usage de thromboplastines dans les laboratoires d'analyses.

Chez un patient qui n'est pas traité par les AVK, l'INR est de 1 ce équivaut à un taux de prothrombine intact c'est-à-dire 100%.

La prise d'AVK provoque une augmentation de l'INR qui doit être compris entre 2 et 3 en dehors de certaines situations particulières à haut risque thrombogènes. Ces situations sont principalement le cas des patients portant des valves mécaniques et les prothèses. Dans ce cas l'INR cible est exceptionnellement au-dessus de 3. (52)

b) Rappel sur la vitamine K

Il s'agit d'un groupe de vitamines liposolubles indispensables dans la synthèse de certains facteurs de coagulations. On distingue 3 formes de vitamines K(53,54).

- **La vitamine K1 ou Phylloquinone** : Uniquement synthétisée par les plantes ; elle constitue la principale source alimentaire de vitamine K. Elle a une bonne stabilité vis à vis de l'air et de l'humidité mais pas à la lumière du jour. Elle résiste à la congélation et à plusieurs modes de cuisson.
- **La vitamine K2 ou ménaquinone** : Synthétique par la flore endogène. Elle existe cependant en faible quantité dans les aliments.
- **La vitamine K3 ou ménadione** : Il s'agit d'une forme synthétique et précurseur de la vitamine K2 dans l'organisme.

Tableau 13: Répartition des différentes vitamines K dans les aliments (55)

Aliments	N	Teneurs en vitamines K (100g ou g/100ml)		
		K1	MK2	MK3
Viande	49	0,5-5	1-30	ND
Poisson	18	0.1-1	0.1-2	0.1-2
Fruits	12	0.1-3	ND	ND
Légumes verts	12	100-750	ND	ND
Natto	3	20-40	ND	900-1200
Céréales	12	0.5-3	ND	ND
Fromages	19	0.5-10	0.5-10	40-80
Autres produits laitiers	34	0.5-15	0.2-15	0-35
Œuf	14	0.5-2.5	10-25	ND
Margarine	12	50-200	ND	ND
Vin et bières	19	ND	ND	ND

La vitamine K se retrouve dans plusieurs aliments à des teneurs différentes. Le tableau suivant indique les principales sources de vitamines K.

Tableau 14: Aliments riches en Vitamine K (53,56)

Teneurs en VITAMINE K (en µg/100g)			
<i>Chou fris</i>	817	<i>Kiwi</i>	40
<i>Epinard</i>	420	<i>Choucroute</i>	25
<i>Blette</i>	327	<i>Viande et volaille cuites</i>	
<i>Brocoli, chou de Bruxelles</i>	140	<i>Haricot vert, artichaut, chou-fleur, carotte, raisin</i>	16 -13.7
<i>Salade (cresson laitue)</i>	300	<i>Poire, abricot</i>	6.4- 4.4
<i>Chou vert</i>	109	<i>Asperge, pruneau sec, soupe froide type Gaspach</i>	65-50

Certains aliments comme les herbes aromatiques possèdent une teneur importante en vitamine K mais elles ne figurent pas dans notre tableau compte tenu de leur faible proportion dans les repas ordinaires.

Il est important de noter que la quantité de vitamine K ingérée est sujette à une forte variabilité interindividuelle. En effet la teneur dans chaque aliment dépend de nombreux paramètres : Le lieu où la plante a été cultivée, les conditions environnementales, l'espèce, le niveau de maturité ; et la partie de la plante utilisée (54,57).

III.1.2 Interaction AVK et vitamine K

Dans le foie, les AVK maintiennent un stock limité de vitamine K active, leur permettant ainsi d'exercer leur activité anticoagulante. Il existe alors une interaction d'ordre pharmacodynamique entre les AVK et la vitamine K qui est utilisée comme antidote en cas de surdosage en AVK. L'administration d'une dose donnée de vitamine K permet de corriger l'activité anticoagulante en la ramenant dans les valeurs cibles(58). De ce fait, étant donné que la vitamine K est ingérée sous forme active, cet apport est donc théoriquement capable d'influencer le stock hépatique et de perturber la prise en charge par les AVK. Le patient est donc confronté à deux risques : Un risque de sous dosage exposant à des complications thrombotiques, ou un risque de surdosage l'exposant aux complications hémorragiques.

Il s'agit d'une IAM qui a été beaucoup explorée et nous ferons la synthèse des rapports des différents travaux sur le sujet.

Tableau 15: Travaux relatifs à l'influence de la vitamine K sur les AVK

<p>Etude de Karlson et al.(59)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Des prises journalières consécutives de 250 g de brocoli ou d'épinard intensifient la coagulation de patients traités par la warfarine.
<p>Etude de Pedersen et al(60)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ La prise d'aliments riches en vitamine K décroît l'effet anticoagulant chez les patients sous warfarine. ▪ Cette diminution est d'autant plus accentuée quand ils sont consommés durant 7 jours consécutifs. ▪ Une consommation journalière est suffisante pour faire passer l'activité coagulante de certains malades au-dessus de la zone thérapeutique.
<p>Etude de Lubetsky et al.(61)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lors de l'instauration d'un traitement par warfarine, des sujets consommant plus de 250 µg/j de vitamine K ont eu des INR plus bas que ceux qui en consommaient moins. ▪ Ces patients qui ingéraient en moyenne 505 µg/j de vitamine K ont nécessité des doses plus élevées de warfarine.

A ces différentes études se rajoutent celui de Halkin et al sur l'effet de la vitamine K en début de traitement pendant le traitement et en cas de surdosage (62).

a) Statut de la vitamine K en début de traitement

L'effet de l'apport en vitamine K sur l'anticoagulation de la warfarine a été ciblée plus spécifiquement dans plusieurs observations et des études interventionnelles, chez des patients débutant un traitement. L'association entre le statut en vitamine K et la sensibilité à la warfarine a été étudiée chez des patients orthopédiques commençant un traitement par la warfarine. Le statut en vitamine K était évalué par la vitamine K1 et la vitamine K2 et basés sur un questionnaire, estimant l'apport alimentaire en vitamine K.

Une consommation supérieure à la moyenne a été significativement associée à une augmentation plus lente de la prothrombine sous-carboxylée, qui ne s'est toutefois pas reflétée dans les variations de l'INR. Une concentration plasmatique initiale plus élevée de vitamine K1 était associée à une augmentation plus lente de l'INR, mais pas avec une augmentation plus lente de la prothrombine sous-carboxylée. L'étude n'a pas abordé une éventuelle corrélation entre apport en vitamine K et le temps pour atteindre l'INR thérapeutique (63). Dans une autre étude, des patients consommant plus de 250 mg le jour a présenté une diminution de la sensibilité à la warfarine, se manifestant par une INR plus faible au jour 5 et une warfarine à l'état d'équilibre plus élevée (64)

b) Statut de la vitamine K en cours de traitement

L'effet relatif de l'apport habituel en vitamine K sur la stabilité de l'anticoagulation thérapeutique à la warfarine varie d'une étude à l'autre. Des rapports antérieurs ont révélé que la consommation de vitamine K était un prédicteur indépendant de la variation de l'INR (65). À l'inverse, dans des études récentes qui incluent l'effet de certains génotypes à la dose de warfarine à l'état d'équilibre, l'effet relatif du statut en vitamine K semble négligeable (66)

En pratique cependant, une fois que les doses d'entretiens de warfarine sont déterminées empiriquement, les génotypes ne doivent pas être un facteur majeur influençant la stabilité thérapeutique fluctuante. Dans cette situation, on s'attendrait à ce que le statut en vitamine K joue un rôle plus déterminant. Ainsi, une étude récente portant sur des patients traités à long terme par la warfarine a démontré qu'une intervention basée sur une alimentation structurée en vitamine-K, pourraient améliorer le retour des niveaux d'INR à l'intérieur la gamme thérapeutique, après détection de valeurs sous-thérapeutiques (67).

Les rapports de toutes ces études sont en faveur d'un effet potentiellement important de la vitamine K sur l'efficacité des AVK.

En pratique, cette interaction est assez bien documentée et possède des répercussions cliniques significatives. Afin de diminuer son effet, il a été conseillé, depuis plusieurs années, aux patients sous AVK de diminuer les apports en vitamine K, afin d'améliorer la stabilité de l'anticoagulation, certains professionnels préconisant même d'éviter ces aliments (68).

A l'opposé les travaux de Park et al ont montré que de faibles apports en vitamine K sont à l'origine de l'instabilité de l'effet anticoagulant et donc de l'INR. Les effets des AVK associés à une diminution brutale et conséquente des apports en vitamine K exposent les patients à des risques hémorragiques importants (69). Il semble donc recommandable pour eux de minimiser les variations d'apports en vitamine K enfin de stabiliser l'INR.

Nous recommandons aux patients sous AVK de ne pas évincer de leur diète toutes les sources de vitamines K, ni effectuer des modifications de leur apport en vitamine K sauf si leur alimentation contient des aliments à fortes teneurs en vitamine K.

III.2 Interactions aliments riches en calcium et médicaments

Le calcium est capable de chélater certains principes actifs possédant des groupements chimiques pourvoyeurs d'électrons car il est un cation divalent, De ce fait la présence de calcium dans le tractus digestif en contact avec certains médicaments donne des chélates difficilement résorbables. La proportion de principe actif ainsi chélaté n'est donc plus disponible pour l'absorption, la biodisponibilité du médicament est alors réduite.

Tableau 16: Teneur des aliments en calcium (56)

Teneurs des aliments riches en Calcium en g pour 100 grammes			
<i>Fromages à pâte ferme (comté, gruyère, etc.)</i>	1100+750	<i>Fromage blanc, yaourt</i>	160-140
<i>Céréales pour petit-déjeuner, enrichies en vitamines et minéraux</i>	350	<i>Croque-monsieur, pizza, quiche</i>	250-110
<i>Sardines appertisées, égouttées</i>	350	<i>Epinards</i>	140
<i>Lait (250 ml)</i>	350	<i>1 œuf (suivant la cuisson)</i>	150-40
<i>Fromages à pâte molle (camembert)</i>	325	<i>Haricots (blancs ou verts)</i>	65-50
	300-150		

Certains aliments ont une teneur assez importante en calcium mais compte tenu de leur faible récurrence dans l'alimentation nous ne les avons pas mentionnés dans ce tableau comme les herbes aromatiques et les fruits secs, et oléagineux.

III.2.1 Interaction Calcium quinolones

Le calcium n'interagit pas avec la même intensité sur l'ensemble des quinolones. Les médicaments de ces classes présentent des degrés d'interaction différents avec le calcium. Les molécules les plus touchées par cette interaction sont la norfloxacin et la ciprofloxacine. La concentration, plasmatique de la ciprofloxacine est considérablement abaissée au cours des 10 heures suivant son absorption avec 300 ml de lait entier (360 mg de Ca²⁺) ou de yaourt (450 mg de Ca²⁺).

Le C_{max} et l'AUC, respectivement diminués de 30% et 36% (avec le lait) et de 36% et 47% (avec le yaourt) ont ainsi été rapportées (70).

Cependant, ces rapports sont opposés à ceux fournis par les études de Frost et al. qui ne retrouvent aucune variation significative de C_{max} et AUC. Menée auprès de 20 volontaires, cette étude était menée comme suit :

- (A) 750 mg de ciprofloxacine prise à jeun soit après un petit-déjeuner standard ;
- (B) Au milieu d'un petit-déjeuner riche en calcium et en graisses ;
- (C) 2 heures après un petit-déjeuner ;
- (D) A jeun.

Les résultats de cette étude sont comme suit :

❖ L'AUC à jeun mesurée dans cette étude était inférieure à celle rapportée par Neuvonen et al qui n'avaient pourtant utilisé qu'une dose de 500 mg de ciprofloxacine. Aussi, dans le cas (B) le T_{max} a été raccourci de 13 minutes comparé à une prise à jeun, alors que les cas (A) et (C) l'ont respectivement augmenté de 12 et 22 minutes (71)

En ce qui concerne la norfloxacine, on observe une diminution significative de sa concentration plasmatique pendant les 10 heures suivant son absorption avec du lait due à une diminution de 40% de sa C_{max} et de l'AUC (72).

Ces interactions avec des aliments à forte teneur en calcium peuvent être significatives sur le plan clinique. En effet, le traitement peut rester efficace si les bactéries ciblées sont sensibles à ces deux médicaments. Cependant, en cas de sensibilité modérée, cette interaction accroît le risque d'échec thérapeutique et favorise l'apparition davantage de résistances (70).

Les autres molécules de cette famille sont nettement moins touchées par cette interaction.

- ❖ 300 ml de lait entier (soit 360 mg de Ca²⁺) n'influence pas la C_{max} de 200 mg d'ofloxacine et ne diminue son AUC que de seulement 6%. Des diminutions plus significatives (diminution de 18% de la C_{max} et de 8% de l'AUC) sont rapportées lorsque cette même dose est prise avec 300 ml de yaourt (soit 450 mg de Ca²⁺). Cependant, ces réductions ne sont pas cliniquement significatives (73).

- ❖ La moxifloxacin e voit sa C_{max} très légèrement diminuée et son AUC inchangée lorsqu'elle est prise à la suite des produits laitiers ou juste après le déjeuner standard riche en graisses. (74).
- ❖ Un petit-déjeuner riche en graisses (contenant 180 ml de lait entier), bien que retardant d'une heure l'absorption de la lévofloxacin e, ne diminue sa C_{max} que de 14%, ce qui est considéré comme insignifiant du point de vue clinique (75).
- ❖ 240 ml de lait, pris 30 minutes avant de prendre 300 mg d'ofloxacin e, ne réduit que de 3% sa C_{max} et son AUC. Et lorsque cette même dose est prise une demie heure après un petit déjeuner ordinaire, des réductions plus considérables de l'ordre de 18% pour sa C_{max} et de 5% pour son AUC sont observées mais restent sans conséquences sur le plan clinique (76).

- Dans la perspective d'améliorer la tolérance digestive de ces antibiotiques il est conseillé au comptoir de prendre les fluoroquinolones pendant des repas.
- En ce qui concerne les aliments à forte teneur de calcium, il est conseillé d'éviter une prise simultanée ou à proximité des fluoroquinolones plus précisément du ciprofloxacin e et de la norfloxacin e.
- En ce qui concerne les autres molécules appartenant à la famille des fluoroquinolones ces mesures ne sont pas nécessaires. Néanmoins par mesure de précaution il serait judicieux d'éviter ces aliments dans le cas d'une faible sensibilité des bactéries à ces fluoroquinolones.

III.2.2 Interaction calcium tétracyclines

Les groupements hydroxyles présents dans la structure du noyau des tétracyclines sont responsables de cette interaction. Ces derniers leur accordent la capacité d'interagir avec les cations divalents comme le calcium. Cependant comme nous l'avons mentionné au niveau des quinolones, toutes les molécules de cette famille ne présentent pas le même niveau de sensibilité vis-à-vis de cette interaction.

D'abord, les premières générations de tétracyclines sont très sensibles à cette interaction. De ce fait, de petites quantités de calcium sont capables d'interagir avec cette famille : 16 ml de lait (soit 37,5 mg de Ca²⁺) sont largement suffisants pour réduire la biodisponibilité de 250 mg de tétracycline d'environ 40-50% (77). L'oxytétracycline et la métacycline voient leur biodisponibilité réduite de respectivement 64% et 63% lorsqu'elles sont prises avec 300 ml de lait (23).

Cette diminution n'est pas sans conséquences sur le plan clinique. Afin de palier à cela il est clairement recommandé d'éviter la prise d'aliments riches en calcium avec les tétracyclines.

Malgré ces mesures la forte affinité entre les groupements hydroxyles des tétracyclines et du calcium fait que même de faibles doses de calcium présentes dans des aliments reconnus pauvres en calcium sont susceptibles d'engager cette interaction (78). A cela il faut rajouter le fait que le calcium n'est pas le seul cation divalent présent dans l'alimentation

La biodisponibilité de la tétracycline et de l'oxytétracycline sont **réduites** de 41% et 46% lorsque elles sont prises en concomitance avec les repas standards (79)

Sur le plan clinique, ces antibiotiques sont temps dépendants. Or d'après les travaux de Welling et al., la concentration plasmatique de 250 mg de tétracycline, pris à jeun chaque 6h, est d'environ 4,5 µg/ml alors que celle observée lors d'une prise en simultanée avec un repas est de 2,4 µg/ml. Cette concentration est alors de loin insuffisante pour atteindre l'objectif thérapeutique (80).

Somme toute il est recommandé en dépit des effets indésirables digestifs de prendre les tétracyclines de 1^{ère} génération à distance des repas (81).

En outre d'autres molécules appartenant à d'autres générations de tétracyclines comme la doxycycline et la minocycline ne sont pas très influencées par cette interaction. La biodisponibilité de ces molécules n'est réduite que de respectivement 26% et 14% quand elles sont prise à proximité des repas (79) Lorsque le repas contient des aliments riches en calcium cette réduction est respectivement de 30% et de 27%. Il est donc néanmoins conseillé d'éviter les aliments très riches en calcium avec ces médicaments.

La doxycycline et la minocycline sont donc moins impactées par le calcium : Sur le plan clinique, Welling et al ont rapporté que la concentration plasmatique de 200 mg/jour de doxycycline à jeun est d'environ 4,4 µg/ml et de 4,0 µg/ml avec un repas. Cette faible réduction est sans répercussions cliniques. (80)

Au sein de la famille des tétracyclines, le degré d'interaction avec le calcium varie avec la molécule utilisée. Il est donc judicieux de faire la part des choses en termes de recommandations :

- D'abord pour les tétracyclines de première génération nous recommandons une éviction des aliments riches en calcium et une prise à distance des repas (les faibles taux de calcium dans le repas étant capables d'induire l'interaction).
- Pour les autres molécules comme la minocycline, la doxycycline, on préférera une prise au cours des repas pour minimiser les troubles digestifs tout en veillant à ce que ces repas ne soient pas trop riches en calcium.

III.2.3 Interaction Calcium Biphosphonate

Tout comme les tétracyclines, les biphosphonates possèdent des groupements hydroxyles capables de fixer les cations. Leur forte affinité au tissu osseux permet leur fixation au calcium présent dans l'hydroxyapatite osseuse. En présence de calcium, les biphosphonates forment des chélates dans certaines conditions de pH. Pour exemple à pH supérieur à 5 le calcium forme avec l'alendronate des sels insolubles difficilement résorbables.

La biodisponibilité des biphosphonates est très faible. Les molécules ne contenant pas d'atomes d'azote ont une biodisponibilité inférieure à 2.5% tandis que ceux qui en possèdent ont une biodisponibilité inférieure à 1%. Cette interaction est donc très préjudiciable au taux sanguin définitif de ces médicaments tant leur biodisponibilité de base est très faible.

Le calcium n'est pas le seul cation divalent capable de chelater les biphosphonates. Les autres cations présents dans l'alimentation tel que le fer principalement sont susceptibles d'induire le même type d'interaction. Il est donc conseillé de les prendre en dehors des repas même si ces derniers sont pauvres en calcium.

Des études plus précises sur 03 molécules de cette famille ont été menées dans le but d'établir une relation entre la diminution de la biodisponibilité et l'intervalle de temps entre le repas et la prise des biphosphonates.

Ces résultats sont présentés sous forme de tableau comme suit :

Tableau 17: Impact du moment de prise des biphosphonates par rapport au repas sur leur biodisponibilité (82–84)

	Alendronate	Clodronate	Risédrionate
4 heures avant le petit déjeuner	–	–	Reference
2 heures avant le petit déjeuner	Reference	Reference	–
1 heure avant le petit-déjeuner	Reduction de 40%	Reduction de 10%	Reduction de 32%
30 minutes avant le petit déjeuner	Reduction de 40%	Reduction de 31%	Reduction de 56%
Au cours du petit déjeuner	Souvent taux non mesurable	Reduction de 90%	–
2 heures après le repas	Reduction de 90%	Reduction de 66% (après un petit-déjeuner)	Reduction de 52% (après un diner)

Nous constatons par ce tableau que la prise à proximité des repas de ces trois molécules réduit lourdement la biodisponibilité de ces derniers. Cette réduction est d'autant plus importante quand le médicament est pris après le repas.

Il serait très contraignant de préconiser une prise de ces médicament 2 ou 4 heures avant le petit déjeuner. L'alternative trouvée est donc une prise des biphosphonates une demie heure avant le petit déjeuner ou tout au plus 1 heure.

III.3 Interactions boissons médicaments

III.3.1 Interaction eau médicaments

Il est très souvent conseillé de prendre les médicaments solides par voie orale avec de l'eau. Il s'agit de la boisson la plus consommée au monde. Cette dernière facilite la mise à disposition du principe actif. Il s'agit d'un solvant polaire qui permet la désagrégation de la molécule de son support galénique et la dissolution de celle-ci.

Cependant en fonction de la composition de l'eau ; et sa teneur en éléments minéraux certains médicaments peuvent être déconseillés. Comme nous l'avons vu dans l'étude de l'interaction des tétracyclines et du calcium, de faibles quantités de calcium sont susceptibles d'induire une diminution importante de la biodisponibilité de ces derniers. De ce fait il est important d'éviter les eaux riches en calcium et en éléments minéraux pour les malades sous tétracyclines ou sous biphosphonates.

Remarque : La prise de médicament avec une quantité insuffisante d'eau est susceptible de ralentir le transit œsophagien. Le temps de contact entre le médicament et l'œsophage est alors augmenté ce qui potentiellement conduit à une inflammation des muqueuses œsophagiennes.

Il est donc très important de prendre les formes solides à voie orale avec un grand verre d'eau pour une meilleure tolérance digestive. (26,38)

III.3.2 Interaction médicaments café

Le café avec le thé et l'eau fait partie des trois boissons les plus consommées au monde. Ses constituants sont assez complexes et varient en fonction de certains paramètres comme c'est le cas avec la plupart des substances issues de plantes. Ces paramètres sont : l'espèce, les conditions environnementales de cultures et les méthodes de préparations. La caféine constitue l'un des constituants principaux de cette boisson, et dans la suite de notre travail nous évoquerons les interactions entre la caféine et les médicaments.

III.3.2.1 Interactions Caféine Aliments

Cette interaction implique des mécanismes pharmacocinétiques et pharmacodynamiques. Autrement elle peut interagir avec les médicaments de plusieurs manières différentes.

❖ Interaction pharmacocinétiques liés au cytochromes CYP1A2

Le métabolisme hépatique de la caféine est sujette à une grande variabilité individuelle. Elle est assurée par le cytochrome CYP1A2, aboutissant à trois métabolites que sont la paraxanthine (84%), la théobromine (12%) et la théophylline (4%).

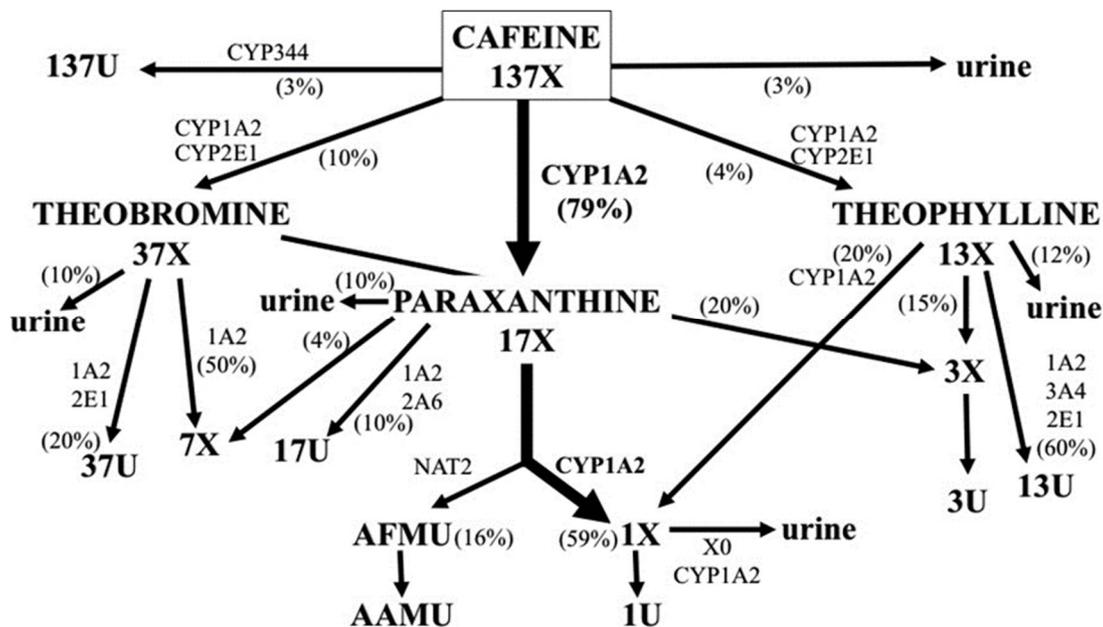


Figure 6: Voies métaboliques de la caféine(85)

Cependant la caféine n'est pas le seul substrat du CYP1A2. Ce cytochrome prend également en charge de nombreux médicaments.

Tableau 18: Médicament substrat du CYP1A2(86)

Médicaments substrats du CYP1A2			
Acenocoumarol	Clozapine	Miansérine	Terbinafine Théophylline
Caféine	Duloxétine	Lidocaïne	Zolmitriptan
Clomipramine	Imipramine	Ondansétron	

Il existe donc une compétition entre la caféine et les médicaments métabolisés par ce cytochrome pouvant se manifester de deux manières différentes.

- ❖ **Cas 1** : Dans ce cas la caféine inhibe le métabolisme des médicaments ; ce qui a pour conséquence une augmentation de la biodisponibilité de ces médicaments. Cela peut se traduire soit **par** une meilleure efficacité soit par une augmentation des évènements indésirables et de la toxicité.
- ❖ **Cas 2** : Le médicament impliqué inhibe le métabolisme de la caféine. Dans ce dernier cas c'est la biodisponibilité de la caféine qui sera augmentée, ce qui aura pour conséquence une majoration des effets de la caféine. Cette majoration peut se manifester par des symptômes comme les palpitations, les tremblements, les hallucinations et les sueurs.

Des classes de médicaments telles que les quinolones sont reconnues comme étant de puissants inhibiteurs du CYP1A2. Les médicaments de cette famille contribuent donc à cette interaction en augmentant la biodisponibilité de la caféine.

A cet effet une étude a été menée sur l'impact de la caféine sur la ciprofloxacine. Les résultats suivants ont été rapportés.

Tableau 19: Principaux résultats de l'étude de Healy et al (87)

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

L'absence de modifications significatives de C_{max} et de T_{max} nous permet de déduire que la phase d'absorption n'est pas impactée par cette interaction. Cependant la diminution de l'AUC est en faveur d'une interaction médicamenteuse de type inhibition enzymatique.

Des mécanismes pharmacocinétiques n'impliquant pas le CYP1A2 peuvent être à l'origine des interactions avec la caféine. C'est le cas du lithium. Une étude menée par Carillo et al sur l'impact de la caféine sur le lithium rapporte une élévation moyenne de 24% de la biodisponibilité du lithium suite à l'arrêt de la prise de caféine. (88)

Cette interaction est rapportée dans le RCP du lithium et il est préconisé d'effectuer une surveillance de la lithémie chez les patients consommateurs de café.

Quelques cas d'interactions café médicaments

➤ Caféine et contraceptifs oraux

La clairance de la caféine diminue et son temps de demi-vie s'accroît chez les femmes sous contraception orale. Cette observation s'explique par le phénomène de compétition entre la caféine et les contraceptifs oraux pour la même voie métabolique(86,87).

Des résultats identiques sont observés chez des femmes ménopausées sous traitement hormonal substitutif oestrogénique (91).

Conseil : La caféine ne provoque pas de diminution de la concentration des contraceptifs. Il n'y a pas d'indications à réduire l'apport en caféine. Il faut juste avertir les malades sur la possible majoration des effets de la caféine et l'apparition des symptômes.

➤ **Caféine et fluvoxamine**

C'est un antidépresseur appartenant à la famille des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine. Elle inhibe le cytochrome P450 1A2 chargé du métabolisme de la caféine. Ce phénomène induit une diminution du métabolisme de la caféine et une augmentation de sa biodisponibilité. La clairance de la caféine peut ainsi décroître jusqu'à 80% (92).

Conseil : le RCP préconise aux grands consommateurs de caféine de réduire leur consommation en cas de traitement par ce médicament. Ces recommandations sont aussi valables si des évènements indésirables liés à la caféine apparaissent (93)

➤ **Caféine et Quinolones**

Les quinolones sont des antibiotiques administrés par voie systémique ou par voie inhalée, utilisés pour traiter des infections bactériennes au cours desquelles le pronostic vital peut être engagé. Les molécules de cette classe sont des inhibiteurs enzymatiques de cytochrome P450 provoquant une baisse de la clairance, un allongement du temps de demie vie de la caféine. L'impact sur la clairance n'est pas le même pour chaque fluoroquinolone. Elle varie de 78% à 83% pour l'énoxacine, de 33% à 53% pour la ciprofloxacine, de 35% pour la norfloxacine et de 47% pour la pefloxacine (92)

La recommandation préconisée est d'éviter les aliments riches en caféine lors d'un traitement par les fluoroquinolones.

Tableau 20: Recommandations RCP pour l'interaction quinolones caféine (81)

Molécules	Recommandations RCP
Ciprofloxacine	Aucune recommandation
Ofloxacine	A prendre en compte
Enoxacine	Association Déconseillée

III.3.2.2 Interaction pharmacodynamique

La caféine, aux concentrations sanguines après une prise journalière constitue un antagoniste aux récepteurs de l'adénosine.

Parmi les 4 types de récepteurs, elle se fixe plus précisément sur les récepteurs A1 et A2. Ces derniers sont prédominants au niveau vasculaire ; cérébral et respiratoires, rénal, gastro-intestinal et dans les tissus adipeux. La caféine est susceptible d'agir sur l'organisme dans tous ces systèmes (94).

❖ Caféine et hypertension

La caféine peut avoir des effets sur la tension artérielle, bien que l'ampleur de ces effets puisse varier d'une personne à l'autre. En général, la caféine peut provoquer une élévation temporaire de la tension artérielle, mais cela dépend de la dose de caféine consommée et de la sensibilité individuelle à la caféine. Cependant, il est important de noter que la consommation de caféine peut également avoir des effets bénéfiques sur la santé cardiovasculaire, notamment une réduction du risque de maladie coronarienne, de fibrillation auriculaire et d'accident vasculaire cérébral.(95)

Une étude récente publiée en 2022, a démontré que la fonction endothéliale et la fonction des muscles lisses vasculaires étaient plus altérées chez les patients hypertendus qui ne buvaient pas de café que chez les patients hypertendus qui buvaient du café. Une quantité appropriée de café (par exemple, moins de 2,5 tasses/jour) pourrait avoir des effets bénéfiques sur la fonction endothéliale et la fonction des muscles lisses vasculaires chez les patients souffrant d'hypertension.(95). Le mécanisme par lequel la consommation journalière de caféine est bénéfique à la fonction vasculaire est la stimulation de la libération du NO dans les cellules endothéliales par les constituants du café.

En entendant davantage d'études confortant le bénéfice de la consommation du café dans l'hypertension, il est important pour les personnes souffrant d'hypertension artérielle et sous antihypertenseurs de surveiller leur consommation de caféine et de parler à leur médecin ou pharmacien de la quantité de caféine qu'ils peuvent consommer en toute sécurité. Dans certains cas, les médecins peuvent recommander une limite de consommation de caféine ou une restriction complète de la caféine en cas d'hypertension artérielle sévère.

❖ Autres interactions café médicament : Cas de la lévothyroxine

En dehors de la caféine, les autres constituants du café sont susceptibles d'induire des interactions avec les médicaments. Le café est connu pour perturber l'absorption de certains médicaments par un phénomène de complexation. Pour exemple, le café est incriminé dans la diminution de l'absorption de la lévothyroxine

Dans une étude menée en 2008, l'ingestion d'un comprimé de lévothyroxine avec du café à la place de l'eau entraîne une diminution de 31% de la C_{max} et de 35% de l'AUC du principe actif chez les malades.

Aussi, il a été observé plusieurs cas de malades dont l'efficacité du traitement a été améliorée quand celui est pris avec de l'eau à la place du café.

Pour certains d'entre eux, La reprise de la consommation du café a été suivi d'un échec thérapeutique, ce qui renforce davantage encore l'imputabilité du café dans cette interaction (89) . Ce mécanisme peut s'expliquer par la présence de fibres dans le café.

III.3.3 Interaction Thé médicaments

Avec le café et l'eau, le thé fait partie des 03 boissons les plus consommées dans le monde. Elle est consommée dans presque tous les pays du monde et il en existe de nombreuses variétés en fonction de l'espèce. Sa composition est assez complexe et est fonction de nombreux facteurs parmi lesquels on note l'espèce en question, le milieu de culture, l'environnement géographique, la récolte, la méthode de fabrication, et de préparation.

La composition d'une feuille de Théier est comme suit

- Des bases Xanthiques : Caféine, La théophylline, théothrombine
- Des polyphénols : Des acides phénols ; flavonoïdes ; des tanins
- 19 acides aminés, protéines, lipides glucides, vitamines, sels minéraux, composées aromatiques

Dans la suite nous nous intéressons aux principaux constituant responsables d'IAM à savoir la caféine et les tanins

III.3.3.1 Interaction tanins médicaments

Ce sont des substances d'origine végétale, de la grande famille des polyphénols le plus souvent hydrosolubles dotées d'une capacité importante de précipiter les alcaloïdes, **et** les protéines. Ils possèdent une masse moléculaire relativement importante et sont difficilement résorbables dans le tube digestif. Les substances protéiques et les alcaloïdes sont alors précipités par ces derniers dans le tractus digestif. La sensation de sècheresse ressentie après la prise d'une tasse de thé est expliquée par cette propriété des tanins. En effet le caractère astringent des tannins est dû à la précipitation des protéines lubrifiantes présentes dans la salive.

Cette propriété que possèdent les tanins sont à l'origine de leur effet pharmacologique antidiarrhéiques ; antiseptiques et vasoconstrictrices et aussi des multiples interactions aliments médicaments. En effet les complexes n'étant pas absorbables ; la quantité de médicament qui regagne la circulation sanguine se trouve réduite.

❖ Interaction thé fer

Il a été rapporté plusieurs cas de diminution de l'efficacité des suppléments oraux en fer suite à une prise de thé variant entre 1 à 2L par jour. Dans ces cas l'interruption de la consommation du thé a permis un retour à la normale de l'efficacité de la prise en charge (96,97).

D'autres études se sont particulièrement intéressées à l'effet de la consommation simultanée du thé sur l'absorption intestinale du fer. Les résultats suivants ont été observés (38,98).

- Une inhibition de la résorption du fer non héminique varie de 60% à 70%. Pour rappel on distingue deux types de fer. Le fer héminique d'origine animale et le fer non héminique d'origine végétale que l'on retrouve dans les céréales les fruits et les légumes.
- Seul le fer non héminique est impacté par cette IAM.
- La réduction de l'absorption du fer persiste dans le temps même si le thé est pris entre les repas.

Cette interaction est d'autant plus intéressante dans notre cas puisque la majorité du fer présent dans les médicaments existe sous forme de sels ferreux. Ce qui est davantage préjudiciable à l'absorption de ces derniers qui sont puissamment complexés par les tanins.

Il serait intéressant à cet effet de mener une étude spéciale sur les effets de la consommation de thé sur les compléments à base de fer.

Recommandation : Le fer et la vitamine C (favorisant l'absorption du fer) contenu dans le thé vert semblent constituer une raison suffisante de ne pas proscrire le thé lors de la consommation de supplément en fer. Cependant la quantité de fer contenue dans les feuilles de thé est très faible et le processus d'infusion contribue à la dégradation de la vitamine C thermolabile. Nous recommandons pour les patients sous suppléments d'éviter la prise concomitante du thé et d'espacer les deux prises d'au moins 2h. Le RCP des médicaments suppléments en fer classe cette interaction dans la catégorie associations déconseillées

III.3.3.2 Interaction Caféine Médicaments

La caféine est une molécule à l'origine de plusieurs IAM comme nous l'avons mentionné plus haut. Il s'agit d'une molécule présente aussi bien dans le café et dans le thé a des teneurs différentes. Historiquement, on a longtemps distingué la molécule contenue dans le café de celle retrouvée dans le thé et dénommée Théine. Ce n'est que par la suite que de études établirent qu'il s'agissait de la même molécule.

Toutefois on peut considérer que les effets des IAM augmentent avec la teneur en caféine de la boisson. La teneur en caféine du café étant bien plus élevée que celle du thé ; on peut envisager que certaines interactions majeures observées avec la prise du café ne seraient pas observées avec la même intensité avec la prise de thé à la place.

III.3.3.3 Interaction liée aux catéchines

Les catéchines sont des polyphénols de la famille des flavonoïdes présentes dans certains aliments, dont le chocolat et le thé vert. Elles possèdent donc des noyaux phénoliques. Dans la pratique courante on distingue 04 principales catéchines.

- Le gallate d'épigallocatechine (EGCG)
- Le gallate d'épicatéchine (ECG)
- L'épigallocatechine (EGC)
- L'épicatéchine (EC)

Toutefois il est important de noter que l'étape de fermentation pendant la fabrication du thé est à l'origine de la destruction des catéchines. La teneur de ces dernières se voit divisée par 6.(99) De ce fait les IAM liées aux catéchines ne concernent uniquement que le thé vert.

❖ Interaction thé médicaments hépatotoxiques

Plusieurs études ont rapporté des cas d'hépatotoxicité suite à la consommation de quantité importante d'infusion de thé vert. Les catéchines présentes dans les feuilles de thé vert seraient à l'origine de ces atteintes hépatiques. Cette interaction est d'autant plus importante que les individus sont génétiquement prédisposés.

A cet effet, en 2013, l'ANSES a exploré l'imputabilité de 17 cas (100) dont un seul d'entre eux était relatif à la consommation d'infusion de thé vert. Cependant son imputabilité a été jugée très vraisemblable.

Le cas s'intéressait à une jeune femme de 19 ans ayant ingéré 6 bols quotidiennement pendant un trimestre. Suite à ces analyses, la consommation du thé vert n'a pas été clairement incriminée par l'ANSES à cause des incertitudes toxicologiques et cinétiques parce que d'autres étiologies d'hépatotoxicité ne pouvaient être ignorées. Toutefois les éléments suivants ont été mis en lumière :

- L'infusion représente la forme la plus sécurisée en termes de sécurité d'emploi de préparations à base de thé vert.
- Les préparations à base de thé vert doivent faire l'objet d'une surveillance attentive.
- Les apports en EGCG ne doivent pas excéder les concentrations d'un usage traditionnel ou être dans la limite de 0,5 mg/kg/j.

Ainsi, la consommation de 4 à 6 tasses par jour, chez certains individus génétiquement prédisposés, pourrait être néfaste (101).

Chez les grands buveurs de thé vert, probablement génétiquement prédisposés, La consommation du thé vert pourrait donc induire une toxicité hépatique.

Pour ces patients, il est préconisé de limiter voire arrêter la consommation de thé vert au cours d'un traitement comportant un médicament potentiellement hépatotoxique. Une alternative intéressante seraient de remplacer le thé vert par du thé noir très pauvre en catéchines.

III.3.4 Interaction lait médicament

Le premier aliment dès la naissance est le lait maternel, composé de tous les nutriments requis pour une bonne croissance. Cet aliment demeure dans l'alimentation quotidienne de l'homme et constitue une importante source de nutriments au quotidien.

Il s'agit de l'un des aliments les plus consommés dans le monde. La grande majorité du lait consommé dans le monde provient du lait de vache. Sa composition est très complexe et elle est constituée en grande majorité d'eau, de glucides, de protéines, et de matières grasses. Dans le but de mieux comprendre les interactions liées à ce fluide biologique, nous verrons sa composition de plus près.

Tableau 21: Composition de 100g de lait UHT (102)

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

III.3.4.1 Interaction due à sa teneur en calcium

Le lait constitue une excellente et une très grande source de calcium. Le calcium présent dans le lait est plus disponible en comparaison du calcium présent en faible quantité dans les produits d'origine végétale. En effet contrairement au calcium d'origine animale ; le calcium d'origine végétale est soumis à des phénomènes de chélation par des matières comme les fibres organiques, l'acide phytique, ou oxalique le rendant insoluble. (103).

Les IAM entre les médicaments et le calcium ont été traitées dans notre travail précédemment.

III.3.4.2 Interaction liée à la teneur en lipides

En dehors du calcium et des autres minéraux, le lait est aussi composé de lipides avec une teneur exprimé environ à 3.3g par 100g.

Comme expliqué dans la partie traitant l'impact des sels biliaires, ces lipides sont capables d'augmenter la biodisponibilité des médicaments lipophiles. Toutefois, de même qu'il est difficile de déterminer si l'ingestion d'un repas standard serait suffisante pour influencer la biodisponibilité de ces médicaments, il est tout aussi difficile de savoir si la quantité de matières grasses présentes dans 17 cl de lait le serait.

Néanmoins pour l'atovaquone proguanil et l'association artéméther-luméfantrine, certaines indications sont données concernant la prise en concomitance avec le lait. En effet **leurs** RCP respectifs indiquent que ces médicaments sont à prendre avec un repas ou une boisson lactée afin d'augmenter leur biodisponibilité (104) (105): la prise de lait semble avoir un impact assez considérable, même si la quantité de boisson à ingérer n'est pas précisée.

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

III.3.4.3 Interaction liée à la Xanthine Oxydase

En dehors des interactions induite par le calcium dans le lait, d'autres constituants de nature enzymatique sont susceptibles d'induire des interactions, en particulier la Xanthine oxydase.

Pour rappel la Xanthine oxydase est une enzyme naturellement présente dans l'organisme ou ils ont un rôle important dans le métabolisme des purines. Elle catalyse la transformation de l'hypoxanthine en Xanthine, l'oxydation de cette dernière en acide urique. Son action ne s'arrête pas à ce niveau. Cette enzyme est aussi responsable de la métabolisation de la mercaptopurine en acide – thio purique.

Théoriquement, cette IAM peut bien avoir lieu. Pris simultanément, le contact entre le principe actif et le lait a lieu au sein du tube digestif ce qui entrainerait une dégradation précoce de la molécule et une diminution logique de la quantité de principe actif potentiellement résorbable. La biodisponibilité du médicament est ainsi donc diminuée Toutefois toutes les études autour de cette IAM ne s'accordent pas autour des mêmes conclusions. En effet, certaines études concluent à un effet du lait sur l'absorption du principe actif, alors que d'autres présentent des résultats contradictoires (106).

Par exemple d'après le Stockley, le lien entre la composition du repas notamment le lait et la diminution de la biodisponibilité de la mercaptopurine n'est pas relevé (92). A l'opposé, cette imputabilité est très bien relevée dans les travaux d'Astier et al. et de Singh et al (25,106). Néanmoins d'après le RCP du Purinethol, son effet n'est pas concentration dépendante (107).

De ce fait l'influence du lait sur l'efficacité thérapeutique et clinique de la mercaptopurine reste discutable. Néanmoins le RCP de cet anticancéreux préconise une prise à jeun de ce médicament.

III.3.5 Interactions jus de fruits médicaments

La recherche autour des IAM liés aux jus de fruit est un domaine très récent. Le jus de fruit le plus incriminé dans ces types d'interactions est le jus de pamplemousse. Cette dernière constituera l'objet de notre étude dans ce chapitre.

Depuis quelques années, plusieurs interactions liées au jus de pamplemousse avec plusieurs molécules ont été répertoriées. Les mécanismes responsables de cette interaction sont principalement le métabolisme intestinal des molécules par les cytochromes P450 et par une interaction avec certains transporteurs membranaires intestinaux et de la Glycoprotéines P.

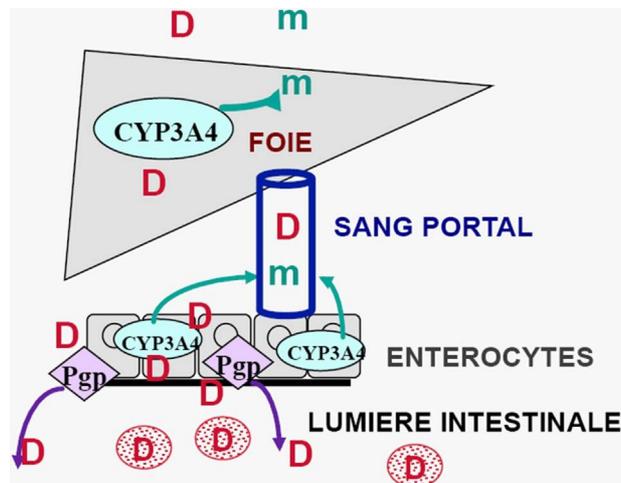


Figure 7: Schématisation de l'effet de premier passage d'un médicament pris par voie orale chez l'Homme CYP3A4 : cytochrome P450 3A4 ; P-gp : P-glycoprotéine ; D : drogue (médicament) ; M : métabolite (108)

Le pamplemousse est le plus volumineux fruit de la famille des agrumes. C'est un fruit dont la chair et le jus sont très appréciés. Elle possède des effets bénéfiques pour la santé à cause de la présence de nombreuses substances antioxydantes, mais elle peut être à l'origine d'effets délétères.

Historiquement, l'année 1989 est la date à laquelle des premiers travaux ont montré, de façon fortuite, que ce jus de fruit influençait le métabolisme de la félodipine alors qu'il était

utilisée comme véhicule de ce dernier, (109). Des lors, le nombre d'IAM recensé avec le jus de pamplemousse a considérablement augmenté : ce sont environ plus de 85 médicaments qui pourraient être concernés par cette interaction, accompagnés de répercussions cliniques variables (110).

III.3.5.1 Interactions liées au cytochrome CYP3A4

❖ Origine de l'interaction

Les premières théories sur l'imputabilité du cytochrome CYP3A4 dans les interactions avec le jus de pamplemousse sont nées dès 1987 à travers une étude sur la féléodipine(111). Il a été observé une élévation importante du Cmax et de l'AUC de ce principe actif sans que son temps de demie vie ne soit affecté. Etant donné que ces observations n'ont pas été rapportées lorsque ce médicament a été administré par voie intraveineuse, les recherches se sont plus focalisées sur la phase d'absorption. De plus la faible biodisponibilité orale et l'effet de premier passage hépatique et intestinale de ce médicament ont conduit à imputer cette interaction à la diminution des cytochromes CYP3A4. (111)

Ces résultats ont été confirmés plus tard par les observations suivantes (111):

- L'ingestion du jus de pamplemousse contribuerait à une réduction de 62% des cytochromes CYP3A4 dans l'intestin.
- Cette réduction est soumise à une grande variabilité interindividuelle expliquée par la variabilité de la quantité de CYP3A4 pour chaque individu.

Etant donné l'imputabilité des flavonoïdes dans l'inhibition des cytochromes, l'attention s'est vite portée sur eux. Néanmoins dans le cas de la féléodipine les rapports sont en défaveur d'une inhibition due aux flavonoïdes, En effet aucune augmentation du Cmax et de l'AUC n'a été rapportée lorsque le médicament est administré avec une dose de naringuine (principale flavonoïde du jus de pamplemousse) proportionnelle à sa concentration dans ce jus. De ce fait, cette molécule ne serait donc pas à l'origine de l'inhibition du CYP3A4. (111)

Par ailleurs les furanocoumarines contenus dans le jus de pamplemousse (bergamottine, 6-epoxybergamottine et 6,7-dihydroxybergamottine) semblent être les principaux responsables de cette interaction à travers une destruction des CYP3A4.

En effet, dans une étude, le jus d'orange de Séville et le jus de pamplemousse ont, tous deux, augmenté de la même manière la biodisponibilité de la félodipine contrairement au jus d'orange ordinaire qui servait de témoin. Or, les deux premiers contiennent de la bergamottine et de la 6,7- dihydrobergamottine, molécules non présentes dans le jus d'orange (111).

❖ Gestion de l'interaction

L'imputabilité du cytochrome CYP3A4 dans l'interaction avec le jus de pamplemousse est aujourd'hui un fait établi. Tous les médicaments pris en charge par ce cytochrome au niveau intestinal sont touchés à divers degrés par cette IAM (112,113) . Un tableau récapitulatif des interactions médicamenteuses en lien avec les cytochromes est disponible en annexe (114).

Les médicaments soumis à un effet de premier passage hépatique intestinal important sont les plus influencés par cette interaction. Un seul verre de jus est suffisant pour augmenter de façon considérable la biodisponibilité des médicaments substrats du cytochrome CYP3A4. Aussi un jus de pamplemousse consommé 24h avant la prise d'un de ces médicaments induit également la même interaction. En effet la production de novo de nouveaux cytochromes en remplacement de ceux dégradés est indispensable au rétablissement de l'action des cytochromes et par conséquent de l'effet de premier passage intestinal (111,115).

Il existe une grande variabilité interindividuelle autour des interactions liées au jus de pamplemousse. Elles sont fonction de l'âge du malade, du polymorphisme génétique du CYP3A4 de la biodisponibilité orale du principe actif et du volume et de la fréquence de consommation de la boisson par l'individu. La prédiction de cette interaction est donc quelque chose de difficile (108,113)

Pour une meilleure gestion de cette interactions Bailey propose un arbre décisionnel disponible en annexe afin d'évaluer si la consommation de ce jus doit être éviter ou pas ; avec une surveillance au besoin des effets indésirables potentiels.

III.3.5.2 Interaction liée à la Glycoprotéine P

Pour l'étude de l'influence de la glycoprotéine P il a été indispensable d'isoler des médicaments qui sont pris en charge par cette dernière uniquement sans être des substrats du CYP3A4 étudié ci-dessus pour éviter les interférences. La problématique rencontrée à ce niveau est assez importante. En effet au niveau intestinal le CYP3A4 et la glycoprotéine P sont couplés, la plupart des substrats de l'un, le sont également de l'autre (111).

Cependant malgré cette sélection minutieuse ; deux médicaments répondent à ces critères. La digoxine et la fexofenadine. Pour la digoxine la biodisponibilité orale est naturellement importante due à un très faible effet de premier passage hépatique et intestinal. De ce fait, l'effet de cette boisson sur l'activité de la P-gp est interrompu. Cela est la raison pour laquelle une étude sur 12 volontaires n'a relevé qu'une élévation insignifiante de l'AUC de la digoxine. Par ailleurs les études menées in vitro s'opposent à ces résultats ; ne permettant pas donc de tirer une conclusion sur l'inhibition de la glycoprotéine P par cette boisson. (111)

Quant à la fexofenadine elle répond elle aussi aux mêmes critères cités ci-dessus avec quelques avantages par rapport à la digoxine. Ces avantages sont l'absence d'une dégradation hépatique et une faible biodisponibilité orale de 33% (107,111).

Néanmoins, pris de façon concomitante avec cette boisson, la Cmax et l'AUC de ce principe actif ont été réduits sans affecter le temps de demie vie due à l'absence d'effet sur son élimination. Ces résultats sont contraires à ceux attendus car au lieu d'inhiber la glycoprotéine p et d'induire une augmentation de la biodisponibilité de la fexofenadine, elle la réduit au contraire par un mécanisme inconnu. (111)

Des recherches supplémentaires sont donc nécessaires pour établir la responsabilité de la Glycoprotéine P dans cette IAM.

III.3.5.3 Interaction liée aux OATP

Il s'agit de protéines de transport exprimées au niveau de la surface apicale de l'entérocyte et qui contrairement à la glycoprotéine P favorisent l'entrée de son substrat dans l'entérocyte.

Il a été montré que certaines substances présentes dans le jus de pamplemousse, notamment les flavonoïdes sont des inhibiteurs de ces transporteurs. Les principes actifs substrats de cette enzyme voient donc théoriquement leur biodisponibilité baissée. (111,116)

Pour l'instant la liste des médicaments substrat de ces transporteurs est assez courte et comporte

Tableau 22: Médicaments substrats des OATP (116)

Médicaments substrats des OATP			
Acebutolol	Céliprolol	Glibenclamide	Pravastatine
Aliskiren	Ciprofloxacine	Lévofloxacine	Répaglinide
Aténolol	Fexofenadine	Montelukast	Thyroxine

- Médicament dont l'absorption est diminuée par la prise de jus de fruit
- Médicament dont l'absorption ne serait pas diminuée par la prise de jus de fruit

L'inhibition des OATP par les jus de fruits dure environ **4 heures** dans plusieurs études : l'effet **de** la boisson sur la diminution de l'AUC de la fexofenadine passe ainsi de 52% (prise simultanée) à 38% lorsque la distanciation des prises est de 2h. L'effet s'annule au bout de 4h.

Par ailleurs, plus la quantité de jus ingérée est importante et plus sa prise est rapprochée de celle du principe actif, plus l'absorption est réduite de façon importante (111,116,117).



Autres types d'interactions aliments médicaments



IV. AUTRES TYPES D'INTERACTIONS ALIMENTS MEDICAMENTS

IV.1 Aliments riches en acides aminés et médicaments

Certains principes actifs, possèdent des similitudes conformationnelles avec certains acides aminés et sont susceptibles de traverser les barrières cellulaires au travers des transporteurs naturels des acides aminés. Ce phénomène de compétition constitue une source potentielle d'IAM. Avant de voir un exemple d'une interaction incriminant ce mécanisme nous verrons d'abord quels sont les principaux aliments dans lesquels on retrouve des teneurs importantes en acides aminés.

Tableau 23: Aliments riches en acides aminés (56)

Aliments riches en protéines associés à la quantité de protéines qu'ils contiennent en g/100g d'aliments			
Poissons à l'huile	20-24	Légumes secs (pesés cuits)	8
Viandes	17-22	Fromage de chèvre	6,5-14
Poissons	14-25	1 œuf (de poule calibre moyen)	7,5
Crustacés	15-20	Fromage blanc	7,5
Fromage affiné (50g)	10-15	Yaourt nature (125g)	5,5
Lait (250ml)	8,2	Riz (pesé cuit)	2,3-7,5

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

IV.1.1 Interaction acides aminés – lévodopa

Ce médicament est utilisé dans la prise en charge de la maladie de Parkinson. On observe un phénomène de compétition avec les acides aminés au niveau neuronal au niveau des sites d'action. Cette compétition s'opère premièrement au niveau des entérocytes dès l'étape d'absorption puis au niveau de la barrière hémato encéphalique.

De nombreux travaux renseignent qu'un apport quotidien riche en protéines diminue les effets de la L-dopa comparé à un apport faible en acide aminé (23). Aussi, une teneur en protéines supérieure à 1,6 g/kg/j ou une prise unique d'environ 28 g diminuerait l'impact clinique de ce principe actif (118,119). Par ailleurs l'évolution de la maladie laisse transparaître des fluctuations. Certains travaux ont permis de mettre en évidence la corrélation entre l'aggravation des fluctuations on off et le moment de prise des repas riches en acide aminé, par le biais d'une compétition au niveau des transporteurs membranaires. (120,121).

Les travaux de Fernandez *et al.*(118) stipulent que l'IAM ne s'opère pas au niveau du transport dans les entérocytes mais principalement au sein de la barrière hémato encéphalique. Cependant indépendamment du site où s'opère l'interaction celle-ci demeure une compétition entre le principe actif et les acides aminés.

Les recommandations retrouvées dans la bibliographie sont les suivantes :

Certains auteurs préconisent une prise une demie heure avant le repas à jeun chez un sujet débutant son traitement (120,121). La prise d'aliments réduisant le temps de vidange gastrique est fortement conseillée sans oublier de fractionner la ration journalière en plusieurs petites prises et d'éviter les aliments très riches en protéines.

La limitation des apports protéiques a fait l'objet d'études plus approfondies enfin d'en évaluer la pertinence (120–122). Ces travaux ont rapporté une corrélation entre la limitation des apports protéiques et l'efficacité du traitement. Cependant la question qui s'est posée était la faisabilité de telles mesures hygiéno-diététiques due aux problèmes de compliance des malades et au risque de carence nutritionnelle. Pour pallier à ce problème la recommandation de la répartition des apports protéiques sur les différents moments de prise alimentaire a été proposée.

Cette recommandation consiste à réduire les apports en acides aminés lors du petit déjeuner et du déjeuner pour compenser d'un second repas la nuit en plus du dîner. Par exemple une redistribution de 5% au petit déjeuner, 15% au déjeuner et 80% au dîner permet de limiter les risques de carences protéiques. Ce conseil est d'autant plus pertinent quand on sait que les sujets sont moins incapacités par leurs troubles moteurs la nuit. Toutefois cette IAM nécessite davantage que des études s'y intéressent pour évaluer la pertinence de ces conseils et améliorer la qualité de vie des malades.

IV.2 Aliments riches en tyramine et médicaments

La tyramine est une amine biogène retrouvée dans l'alimentation suite à la décarboxylation de la tyrosine.

La décarboxylation de la Tyrosine est assurée par des enzymes présentes dans des bactéries alimentaires. De ce fait la tyramine est retrouvée à de fortes concentrations dans les aliments soumis à une étape de fermentation, ou les produits avariés.

Tableau 24: Aliments et boissons riches en tyramine(23,123)

<u>Aliments et boissons riches en tyramine et leur teneur (en mg/kg ou mg/L)</u>			
<u>Poissons :</u>		<u>Produits laitiers :</u>	
Harengs fumés	30	Cheddar	8-1530
Poisson fermenté	49,1-47,2	Emmental	11-958
<u>Sauces :</u>		Fromage de lait caillé	335
Sauce de poisson	107-105	Fromage à pâte dure	83-113
		Fromage (moyenne)	68,5-104
<u>Viandes et volailles</u> Charcuterie fermentée Autres aliments à base de viande affinée	136 44	Bleu, roquefort	63-104
		<u>Boissons alcoolisées</u>	6
		Bière et vin liquoreux Vin blanc mousseux	4.9
Legumes	55	Chianti	1,8-25,4

Au sein de l'organisme, elle agit comme un sympathomimétique indirecte : En effet la tyramine neuronale stimule la libération au niveau synaptique de la noradrénaline. Pour pallier à ce phénomène, l'organisme possède un moyen de détoxification par le biais d'une enzyme : La monoamine oxydase MAO. Cette enzyme existe sous forme de deux isoformes : MAO A et MAO B. Les deux isoformes sont susceptibles de métaboliser la tyramine, cependant la MAO A est plus impliquée dans le métabolisme de la tyramine au niveau digestif et hépatique.

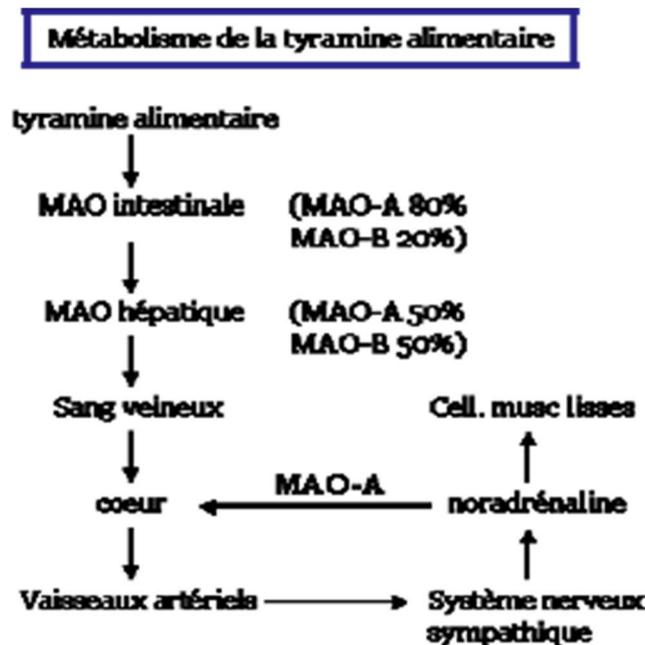


Figure 8: Schéma du métabolisme de la tyramine alimentaire (124)

IV.2.1 IMAO et aliments riches en tyramine

L'association entre les IMAO et les aliments riches en tyramine tels que le fromage a été à l'origine de nombreux cas d'hypertension depuis les années 60. L'imputabilité du fromage dans cette interaction lui a valu d'être qualifié de « **cheese effect** ». Cette interaction est due à l'inhibition des MAO par les inhibiteurs de la monoamine **oxydase**. La tyramine n'est donc plus métabolisée et se retrouve en quantité importante dans les synapses. Ces effets sont donc alors exagérés.

Les premières IMAO mises sur le marché agissent de façon irréversibles et non sélectives sur toutes les MAO indépendamment de leurs localisations.

Pour pallier à cette interaction chez les sujets sous IMAO de nombreuses recommandations ont été mises en place dont l'éviction de certains aliments.

Les travaux de Brown et al ont permis l'établissement d'une liste restreinte d'aliments à évincer totalement de manière justifiée (125). En effet ces derniers considéraient que la longue liste d'aliments à évincer constituent une barrière à la faisabilité des restrictions diététiques. Ces aliments sont :

- Le fromage fermenté et les fèves
- Les viandes et poissons marinés ou fumés
- Les levures des bières ou de suppléments vitaminiques

Des années plus tard, des IMAO sélectifs sur les MAO A et les MAO B ont été mis sur le marché. Cette innovation a permis de modérer le « *cheese effet* ».

De ce fait, un sujet recevant une dose de 900 mg/j de moclobémide, un IMAO-A n'est pas obligé d'exclure la tyramine alimentaire. Seulement, une portion du pool enzymatique étant inactive, les sujets ne peuvent ingérer des quantités similaires à celle d'un sujet sans traitement (126).

Cependant, cette sélectivité est assez relative. Ainsi des doses importantes d'IMAO sont capables d'inactiver les MAO A et la MAO B.

En 2011, l'EFSA a rendu publique les affirmations suivantes (123):

- Chez un individu sans traitement, l'ingestion de 600 à 2000 mg de tyramine au cours d'un repas serait nécessaire pour causer une augmentation d'au moins 30 mmHg de la pression sanguine systolique (1100 mg correspondant à la dose effective pour laquelle 50% des individus ont cette élévation).
- A l'opposé, les quantités de tyramine nécessaires seraient beaucoup plus petites lorsque les individus prennent un IMAO : la sensibilité à la tyramine serait multipliée d'un facteur allant de 20 à 56 avec des IMAO non sélectifs et irréversibles.
- La sélectivité des nouvelles générations se ressent aussi avec une sensibilité certes augmentée, mais dans une moindre mesure tout de même : de 2 à 5 fois pour la sélégiline et 5 à 7 fois pour le moclobémide

L'EFSA propose un seuil de tyramine par prise alimentaire à ne pas franchir.

Tableau 25 : Tableau du seuil de tyramine en fonction du traitement du patient (123)

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

IV.3 Interactions aliments riches en fibres et médicaments

IV.3.1 Généralités sur les fibres alimentaires

Les fibres alimentaires sont des composés polysaccharidiques non digérés par les enzymes de dégradation digestives. Ces derniers échappent à la dégradation grâce aux liaisons chimiques non hydrolysables reliant les différents oses. Bien qu'il existe à nos jours des fibres d'origine animale, une bonne partie des fibres alimentaires sont retrouvées dans le monde végétale plus précisément dans la paroi cellulaire. Les substances retrouvées dans ces fibres sont : la cellulose, l'hémicellulose, la pectine, les gommes de réserve comme la gomme arabique, la lignine, les carraghénanes et bien d'autres.

Tableau 26: Composés considérés comme des fibres alimentaires (127)

Polysaccharides et oligosaccharides	Analogues d'hydrates de carbone	Lignines et équivalents
Oligosaccharides	Dextrines indigestibles	Cires
Cellulose	Maltodextrines résistantes	Phytates
Hémicelluloses	Amidons résistants	Cutine
Arabinoxylanes	Polydextrose	Saponines
Arabinogalactanes	Méthylcellulose	Subérine
Polyfructoses	Hydroxypropylméthylcellulose	Tannins
Inuline		
Oligofructanes		
Galacto-oligosaccharides		
Gommes		
Mucilages		
Pectine		

Il est possible de classer les fibres alimentaires en fonction de leur solubilité. Ainsi on distingue les fibres solubles et les fibres insolubles. Les fibres solubles en milieu aqueux donnent des solutions visqueuses ou des gels utilisés comme épaississants ou émulsifiants. Il s'agit des hémicelluloses, de la pectine et de certaines gommes. Les fibres insolubles quant à elles restent en suspension et sont capables d'absorber des grandes quantités d'eau. Cette différence de propriétés en milieu aqueux est à l'origine des effets physiologiques diverses des fibres alimentaires.

Ces fibres possèdent des effets physiologiques importants sur l'organisme à savoir :

- L'augmentation du volume du bol fécal due à leur propriété de rétention d'eau importante. Ils participent également à la régulation du transit intestinal.
- Réduction de l'index glycémique due à l'allongement du temps de séjour gastrique et à la formation d'un film de gel limitant l'absorption.
- Régulation du métabolisme du cholestérol par ralentissement du cycle entero hépatique.

Ces fibres peuvent être retrouvées dans certains aliments que nous consommons couramment mais à des teneurs différentes

Tableau 27: Teneurs des aliments en fibres par catégories (128)

<u>Types d'aliments</u>	<u>Aliments</u>	<u>Teneurs g/100g</u>	<u>Types d'aliments</u>	<u>Aliments</u>	<u>Teneurs g/100g</u>
<u>Produits céréaliers</u>	Riz blanc cuit	0,5	<u>Légumes</u>	Brocolis	3,6
	Riz complet cuit	2		Epinards	3
	Pain baguette	3,5		Haricots verts	2,7
	Pain complet	5,6		Pomme de terre	2,5
	Biscuit petit beurre	2,2		Tomates	1,9
	Céréales sucrées pour petit déjeuner	1,7		Laitue crue	1,5
<u>Fruits secs et légumineuses</u>	Amandes	25	<u>Fruits</u>	Orange	1,4
	Haricots rouges	7,5		Pomme	2,1
	Haricots blancs	5,4		Poires	2,7
	Pois chiches	4,7		Fraises	2,2
	Noisettes	17,3		Pêche	1,1

IV.3.2 Interactions fibres alimentaires médicaments

IV.3.2.1 1 Interactions avec des médicaments agissant sur le système nerveux

En 1990, il a été rapporté que lorsqu'un patient traité par le lithium ingérait de l'ispaghula décortiqué (2 cuillères à café par jour), les taux sanguins du médicament diminuaient (48%), puis se normalisaient après l'éviction de l'écorce d'ispaghula (129). Des résultats similaires ont été obtenus dans une autre étude, qui a montré que cette fibre était à l'origine de la diminution de la biodisponibilité du lithium (14 %), chez 6 volontaires sains (130).

En 1992, on a observé qu'après avoir soumis 3 patients à un régime riche en fibres ces derniers sont devenus réfractaires au traitement par les tricycliques (amitriptyline, doxépine et imipramine), associé avec une réduction des taux sériques de ces drogues. La suppression de l'apport en fibres a été suivie du retour à des taux sériques normaux de principe actif et l'amélioration clinique des malades. (131)

Une interaction bénéfique a été documentée avec une fibre insoluble et la lévodopa, un médicament utilisé comme antiparkinsonien. Une consommation sur une durée de deux mois, d'un complément riche en fibres (son de blé, la pectine et le diméthylpolyoxyhexane) avec la dose habituelle de lévodopa (525 mg par jour) a entraîné une élévation des taux plasmatiques de lévodopa, en particulier à 30 et 60 minutes après la prise orale. Aussi, chez tous les patients, la gravité de la constipation s'est considérablement améliorée, ainsi que la coordination motrice. Les auteurs ont suggéré que cela était due à l'accélération de l'absorption du médicament par une vidange gastrique raccourcie et une augmentation de la motilité causée par la consommation de fibres alimentaires. Ce mécanisme a été mis en évidence plus tard en utilisant d'autres plantes comme sources de fibres tels que le *plantago ovata* et la pectine d'agrumes (118,132–135).

IV.3.2.2 Interactions avec les médicaments hypolipémiants

Chez 29 patients avec des hypercholestérolémies, le gemfibrozil a été administré seul (900-1200 mg/jour) ou avec gomme de guar (15 g/jour) et il a été observé que cette thérapie combinée entraînait un effet hypolipidémiant plus important par rapport à l'effet de chaque composé pris séparément. Après 3 mois de traitement, la réduction du taux de cholestérol total et les taux de cholestérol LDL étaient respectivement de 27% et 39 % en association et 14% et 10 % (lors de l'utilisation gemfibrozil seul). De plus, le rapport HDL/LDL a été augmenté de 95% et 72 %, respectivement.(136)

Un autre travail a évalué l'interaction entre la lovastatine, un hypocholestérolémiant, et la pectine, une fibre avec une efficacité connue pour abaisser la fraction LDL de cholestérol. Après l'association du principe actif et de la pectine, il a été constaté que les niveaux de LDL augmentaient significativement. Chez tous les patients, les niveaux de LDL, mesurés 4 semaines après l'arrêt de l'ingestion de la fibre étaient similaires aux valeurs de prétraitement. Ces résultats s'expliquent par la capacité de la pectine à réduire l'absorption intestinale de la lovastatine(137).

IV.3.2.3 Interactions avec les antidiabétiques oraux

Il a été montré par plusieurs études que les fibres alimentaires contribuent à la baisse de la biodisponibilité des antidiabétiques oraux en agissant au niveau de leur absorption. C'est le cas du glibenclamide qui a vu sa concentration abaissée de 50% en association avec du glucomannane, et de la metformine qui a vu sa biodisponibilité abaissée de 40% lorsque ce dernier a été pris avec de la gomme de guar. (138–140).

IV.4 Interactions alcool et médicaments

L'éthanol (alcool) est l'une des boissons les plus consommées dans le monde. L'éthanol est métabolisé par l'alcool déshydrogénase (ADH) et le cytochrome P450 (CYP2E1), enzyme métabolisant les médicaments et qui est aussi responsable de la biotransformation des xénobiotiques et des acides gras dans l'organisme. Les médicaments qui inhibent l'ADH ou le CYP2E1 sont très probablement des composés qui conduiraient théoriquement à une interaction pharmacocinétique cliniquement significative avec l'éthanol. Une consommation aigue d'éthanol modifie principalement la pharmacocinétique d'autres médicaments en modifiant le taux et l'étendue de l'absorption, avec des effets plus limités sur la clairance. L'utilisation aigue et chronique d'éthanol peut causer des changements transitoires à de nombreuses réponses physiologiques dans différents systèmes d'organes. Il peut s'agir d'une hypotension et d'une altération des fonctions motrices et cognitives, entraînant à la fois des interactions pharmacocinétiques et pharmacodynamiques.

L'évaluation des interactions médicamenteuses avec l'utilisation à long terme de l'éthanol est particulièrement difficile. Plus précisément, il est difficile de faire la distinction entre les effets à long terme de l'utilisation d'éthanol sur les pathologies hépatiques et la malnutrition chronique. Une maladie du foie induite par l'éthanol entraîne une diminution de l'activité des enzymes métaboliques hépatiques et des modifications des protéines de transport.

Notre étude de la littérature a montré qu'un volume significativement plus élevé d'études cliniques sont axés sur les interactions pharmacocinétiques de l'éthanol et d'autres médicaments. Les données sur les interactions pharmacodynamiques sont des recherches plus limitées et des études futures portant sur les interactions pharmacodynamiques avec l'éthanol, en particulier en ce qui concerne les effets sur les autres systèmes autres que le SNC sont très nécessaires.

IV.4.1 Médicaments affectant le SNC

➤ Opioides

Les effets agonistes des opioïdes sur les récepteurs μ sont facilités par l'alcool par l'intermédiaire du système gabaergique et des récepteurs NMDA(141). L'association de l'alcool avec les médicaments de ce groupe est à l'origine d'une dépression profonde et excessive du système nerveux ainsi que des troubles psychomoteurs pouvant conduire à une dépression respiratoire. Des cas mortels ont été rapportés suite à un surdosage de dextropropoxyphène (retiré du marché) associé à de l'alcool. Il s'agit d'une interaction d'ordre pharmacodynamique et il a été montré que la consommation d'alcool n'altère pas la pharmacocinétique des opioïdes. (142).

La recommandation est simplement d'éviter toute consommation d'alcool sous opioïdes.

❖ Antidépresseurs

Cas des tricycliques : l'amitriptyline :

L'amitriptyline est métabolisée par les cytochromes CYP2C9, le CYP2D6 et CYP3A4(143) . Scott et al(144) ont évalué l'interaction entre l'amitriptyline (75 mg) et l'éthanol (50 g) auprès de six sujets sains de sexe masculin. Il en est ressorti que le prétraitement à l'amitriptyline ne modifie pas la pharmacocinétique de l'éthanol. Cependant, l'amitriptyline a augmenté l'effet sédatif causé par l'éthanol et a entraîné une augmentation marquée **du** mouvement horizontal du centre de gravité même lorsque le sujet est immobile (balancement du corps). Cela suggère qu'il existe une interaction pharmacodynamique cliniquement significative avec l'amitriptyline et l'éthanol.

La présence d'interactions pharmacodynamiques entre l'amitriptyline et l'éthanol en l'absence d'effet pharmacocinétique est cohérente avec les résultats montrés par Warrington et al.(145). L'amitriptyline (50 mg) n'a pas réussi à modifier la pharmacocinétique de l'éthanol (0,5 mL/kg) et vice versa chez six sujets.

Ces observations sont opposées aux études de Dorian et al (146) qui ont rapporté une élévation des taux sanguins en amitryptiline lorsque celle-ci est prise en concomitance avec de l'alcool. Il se pourrait que l'alcool interfère avec le métabolisme de premier passage hépatique du principe actif. Cette étude met donc en évidence une possible interaction d'ordre pharmacocinétique entre l'alcool et l'antidépresseur. Des études supplémentaires sont nécessaires pour élucider les niveaux d'interaction entre les deux substances.

Cas des IMAO : Il existe une interaction entre les médicaments de cette classe et les boissons alcooliques contenant de la tyrosine. L'augmentation du taux de tyrosine est à l'origine d'une élévation de la pression sanguine et d'hypertension sévère. Il est recommandé d'arrêter la consommation d'alcool sous traitement. (147)

❖ **Anticonvulsivants/ Sédatif /Antipsychotique**

Il a été établi qu'une consommation chronique d'alcool induit le métabolisme hépatique de la phénytoïne. En ce qui concerne les barbituriques il existe une compétition de liaison avec l'alcool pour le CYP2E1 conduisant à une augmentation des taux sériques du principes actif et donc à une dépression profonde du SNC. L'alcool est également à l'origine d'une augmentation de l'absorption du diazépam et la réduction de son métabolisme hépatique. Cette interaction est cliniquement significative avec un impact sur les effets anxiolytiques avec risque de dépression du SNC. (147)

IV.4.2 Médicaments agissant en dehors du SNC

❖ **Médicaments du système cardiovasculaire**

La consommation d'éthanol est associée à une chute de la tension artérielle et à une vasodilatation de l'artère mésentérique supérieure. [113]. Cependant, comme l'hypertension est l'une des comorbidités les plus courantes, en particulier chez les personnes âgées, le potentiel d'interaction entre l'éthanol et les agents cardiovasculaires a fait l'objet d'enquêtes intenses dans les trois dernières décennies.

Cas de la féلودipine

La féلودipine est métabolisée par le CYP3A4. L'interaction entre la féلودipine et l'éthanol a été évaluée par Bailey et al (148) . Dix patients atteints d'hypertension non traitée ont reçu 5 mg de féلودipine avec un placebo ou 0,75 g/kg d'éthanol basé sur le poids corporel dans un essai randomisé croisé en double aveugle. Les changements de paramètres cardiovasculaires, telles que les indices cardiaques, la résistance périphérique totale, la tension artérielle et la fréquence cardiaque, ont été évaluées jusqu'à 4h. Par rapport au placebo, la co-administration de féلودipine avec de l'alcool a été associée à une plus grande réduction de la résistance périphérique totale et la tension artérielle diastolique avec une augmentation résultante de la fréquence cardiaque et de l'index cardiaque.

Plus de sujets ont ressenti des étourdissements avec la féلودipine associée à l'éthanol. La pharmacocinétique de la féلودipine ne semblait pas être affectée par la co-administration d'éthanol. Par conséquent, l'éthanol semble avoir plutôt une interaction pharmacodynamique.

Cas du Vérapamil

Le vérapamil est métabolisé par le CYP3A4, alors que son métabolite, le norvérapamil, semble être partiellement métabolisé par le CYP2E1(149) . Ceci est cohérent avec le constat d'études cliniques montrant un manque d'interaction entre éthanol et une dose unique de vérapamil (150). Cependant, lorsque de l'éthanol (0,8 g/kg) a été administré à dix sujets en bonne santé après avoir reçu plusieurs doses de vérapamil (80 mg) toutes les 8 h pendant 6 jours), on a pu observer ceci : Les taux d'éthanol sanguin sont significativement plus élevés avec une Cmax ($106,45 \pm 21,40$ contre $124,24 \pm 24,74$ mg/dL). Les valeurs d'AUC ($365,67 \pm 93,52$ contre $475,07 \pm 97,24$ mgh/dL) ont été trouvées par rapport à un placebo (151).

D'un point de vue pharmacodynamique, le vérapamil a également augmenté la perception visuelle du sujet mesurée par une simple échelle analogique visuelle. L'augmentation de l'AUC de l'éthanol corrélé à l'AUC du vérapamil suggèrent que le norvérapamil s'accumule au point d'induire une interaction cliniquement significative avec l'éthanol, probablement par inhibition du CYP2E1.

❖ Paracétamol et AINS

De faibles doses d'AINS retardent la vidange gastrique et l'aspirine inhibe l'ADH gastrique et est en concurrence pour les sites de liaison sur CYP2E1. La baisse des concentrations sanguines d'alcool intensifie les effets des AINS tels que les saignements digestifs. (152,153).

Les effets indésirables gastriques sont pires lorsque les AINS sont pris à jeun, il faut donc éviter les AINS dans les 8 à 10 heures suivants la consommation d'alcool. (147).

Le paracétamol est métabolisé par glucuroconjugaison et sulfatation avec un métabolisme mineur par le CYP2E1 et le CYP3A4. Il est bien documenté que la consommation chronique d'éthanol augmente le risque d'hépatotoxicité du paracétamol. Le mécanisme implique principalement l'induction du CYP2E1 par l'éthanol, qui augmente la fraction du paracétamol convertie en son métabolite toxique, la N-acétyl-p-benzoquinone imine (NAPQI).(154–156)

Bien que des études antérieures dans des modèles animaux ont suggéré que l'administration aiguë d'éthanol pourrait inhiber les activités du CYP2E1 et peut-être avait un effet protecteur sur l'intoxication aiguë au paracétamol, cette interaction est apparue plus complexe et dépendante sur le moment de l'administration des deux composés et des doses de paracétamol ingérées. Une étude ultérieure a montré que l'administration d'une seule dose de paracetamol **500 mg** 8 h après l'obtention d'un taux d'alcool dans le sang de 100 mg/dL, était également associée à une augmentation moyenne de la formation de NAPQI de 22% (157) . Ceci suggère que l'ingestion aiguë d'une grande quantité d'éthanol peut également augmenter le risque d'hépatotoxicité du paracetamol.

IV.5 Interactions plantes médicaments

Les interactions entre les plantes et les médicaments sont un domaine très vaste et constituent une source très importante d'interactions médicamenteuses. Ces interactions peuvent tant être d'ordre pharmacodynamiques que pharmacocinétiques. Celles d'ordre pharmacocinétiques ont plus tendance à toucher les mêmes systèmes avec des répercussions cliniques parfois significatives. Ces systèmes d'action comme nous l'avons évoqué dans le chapitre traitant les pamplemousses sont les groupes d'isoenzymes du cytochromes P450, et la glycoprotéine P.

Les interactions plantes médicaments sont très diverses et ce chapitre de notre travail ne consistera pas à évoquer de la manière la plus inclusive possible toutes ces interactions. Nous mettrons l'accent sur les mécanismes en jeu dans quelques-unes d'entre elles, et nous utiliserons un tableau récapitulatif incluant la majorité des plantes sujettes à ces interactions en annexe.

IV.5.1 Le millepertuis

Il s'agit d'une plante très connue dans le domaine des interactions plantes médicaments, de la famille des Hypericacées. Elle peut être utilisée par voie orale dans les pathologies dépressives légères et transitoires. Par voie locale elle sert également d'adouçissant, d'antalgique des douleurs de la cavité buccales et d'antiprurigineux.

Sa composition est très complexe et contient des Naphtodianthrones (hypericine et dérivés), des dérivés du phloroglucinol (hyperforine et dérivés), d'huiles essentielles, de flavonoïdes.

IV.5.1.1 Pharmacocinétique

a) Action sur les cytochromes P450

L'impact du millepertuis sur les isoenzymes du groupe cytochrome P450 a été établi par de nombreuses études aussi bien précliniques que cliniques. Ces études déduisent l'induction des cytochromes CYP3A4, le CYP2E1, et le CYP2C19 suite à une administration de millepertuis. (158,159).

L'induction provoquée par le millepertuis sur le CYP3A4 est moins prononcée par voie intraveineuse en comparaison à la voie orale. La conclusion de cette observation est que le millepertuis agit de façon prépondérante sur le CYP3A4 intestinale par rapport à celui hépatique. (158,160).

b) Action sur la Glycoprotéine P

Il a été prouvé que le millepertuis est responsable de la surexpression de la glycoprotéine P. Elle est responsable de la réduction de la biodisponibilité des substrats de cette dernière et cette interaction est d'autant plus importante que la teneur en hyperforine est élevée dans la plante. Cette observation prouve qu'elle est bien responsable de l'augmentation d'activité de la Glycoprotéine P (158,161,162). Le taux en hyperforine est très variable en fonction des extraits, du milieu de cultures et d'autres paramètres environnementaux qui rendent difficile la prédiction de cette interaction.

IV.5.1.2 Interactions millepertuis médicaments

a) Interaction pharmacodynamique : Addition d'effets sérotoninergiques

Cette interaction est établie sur la base de preuves cliniques. De nombreux cas d'interactions entre le millepertuis et les IRSS (Inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine) ont été observés. Ces interactions sont à l'origine de syndromes sérotoninergiques. (163,164). Cette interaction n'est pas appuyée par des preuves expérimentales, mais la quantité importante de preuves cliniques suffisent à l'affirmer.

L'interaction dont il est question est d'ordre uniquement pharmacodynamique car les IRSS ne sont pas des substrats des cytochromes P450 et de la glycoprotéine P. Il s'agit d'une addition d'effets due au fait que le millepertuis également agit sur le système sérotoninergique.

Les médicaments associés à cette interaction et pour lesquelles il existe suffisamment de preuves cliniques sont :

- Antidépresseurs inhibant la recapture de la sérotonine (fluoxétine, paroxétine, sertraline, venlafaxine)
- Autres antidépresseurs (Bupropion)
- Anxiolytiques (Buspirone)
- Triptans (Elétriptan)

Rappel : Le syndrome sérotoninergique est un tableau comportant agitation, myoclonies ; rigidité musculaire, hyperthermie, troubles du comportement, pouvant évoluer en coma. Elle est due à un excès de sérotonine au niveau cérébral.

L'association de ces médicaments avec le millepertuis est à éviter. Dans le cas des IRSS, une association exige une surveillance clinique et biologique précoce et régulière et dans le cas du Bupropion il est recommandé d'utiliser une autre alternative de sevrage nicotinique comme le patch.

a. Interactions pharmacocinétiques

Un large éventail de familles de médicaments sont touchés par les interactions avec le millepertuis. Cela s'explique par le fait que les isoenzymes du cytochrome sont responsables de la métabolisation d'une très grande majorité des médicaments. Dans cette partie nous évoquerons quelques médicaments concernés par cette interaction.

❖ **Immunosuppresseurs**

Observation : On observe une diminution des concentrations plasmatiques de la cyclosporine et du tacrolimus lorsque ceux-ci sont associés au millepertuis.

Preuves cliniques : L'interaction avec la cyclosporine est suffisamment documentée. Elle est prouvée par de plusieurs études qui rapportent une diminution importante de sa biodisponibilité. (158,165).

Une diminution de la biodisponibilité du tacrolimus a été rapportée en début de traitement chez un sujet âgé de 65ans et transplanté rénal. L'éviction du millepertuis s'accompagne d'un retour à la normale de la biodisponibilité (166). Nous avons retrouvé dans la bibliographie au moins deux études cliniques qui rapportent une diminution de l'AUC de ce médicament associé avec des extraits de millepertuis. (167,168)

Le mécanisme de cette interaction est une induction de la glycoprotéine P et du cytochromes CYP3A4.

Il existe un risque important de rejet de greffe en cas d'association du millepertuis avec ces médicaments. Leur association est donc contre indiquée.

❖ **Inhibiteurs de topoisomérases**

Observation : Réduction des concentrations plasmatiques de l'Irinotecan.

Preuve clinique : Une étude randomisée a été menée sur deux groupes de personnes traités par cet anticancéreux. L'un des groupes recavait du millepertuis et l'autre non. Une diminution très importante de la biodisponibilité de la molécule a été observée chez les patients recevant le millepertuis. Cette diminution a été accompagnée d'une répercussion clinique : diminution d'efficacité de l'Irinotecan. (169).

Preuve expérimentale : Des travaux menés sur des rats, ont rapporté une diminution du Cmax et de l'AUC de l'anticancéreux et de son métabolite.(170)

Le mécanisme impliqué est une induction du CYP3A4 et le Glycoprotéine P.

La liste des médicaments interagissant avec le millepertuis par le biais de mécanismes pharmacocinétiques est très longue. En dehors de ceux que nous avons listé et détaillés plus haut, on peut ajouter de manière brève : les médicaments pour lesquels on observe une diminution des concentrations plasmatiques : Digoxine, AVK et héparine, Carbamazépine, glyclazide, nifédipine, vérapamil, méthadone, l'etoposide, inhibiteurs de la tyrosine kinase... (171,172).

IV.5.2 Le Ginko

Du nom latin Ginko biloba, cette plante est inscrite à la pharmacopée française et Européenne et est principalement utilisée comme veinotonique. Elle est composée de flavonoïdes et de terpènes.

IV.5.2.1 Pharmacocinétique

Certaines études cliniques ont comparé la capacité d'inhibition du ginko à celui de la caféine comme témoin et ont rapporté une inhibition légère de cette isoenzyme. (173,174)

L'effet du ginko sur l'induction de la glycoprotéine P a également été mis en évidence par les travaux de Fan L et al. (175).

IV.5.2.2 Interactions Ginko Médicaments

❖ Antiagrégants plaquettaires

Observation : Interactions pharmacodynamiques par addition d'effets avec risque de saignements important.

Preuves cliniques : De nombreuses études sur l'effet du Ginko sur les antiagrégants plaquettaires ne relèvent pas de variations significatives de l'effet anticoagulant. Une étude récente s'étant intéressée à l'impact d'une coadministration d'extraits de ginko lors d'un traitement par la ticlopidine n'a relevé aucune variation du temps de saignement et donc aucune variation de l'effet anticoagulant du médicament lorsque celui-ci a été pris seul. Néanmoins la même étude a relevé une variation importante du temps de saignement lorsque le médicament utilisé a été le cilostazol. (176).

A ces études cliniques se rapportent plusieurs cas de troubles de la coagulation suite à une association de ginko et médicaments antiagrégants plaquettaires comme l'aspirine et l'ibuprofène, de saignements spontanés et en post opératoires (177–179)

Le mécanisme de cette interaction est relié aux propriétés fibrinolytiques du ginko et à l'inhibition par les ginko lipides du **PAF** (180).

Conseil : Si association, surveillance clinique des signes d'hémorragies. Il est préconisé d'arrêter le ginko au minimum 7 jours avant une interventions chirurgicales (181)

❖ **Inhibiteurs de la pompe à proton (Oméprazole)**

Observation : Diminution d'efficacité des **IPP** par induction enzymatique.

Preuves cliniques : Une réduction de l'AUC de l'oméprazole est observée suite à une administration d'extraits de ginko. Cette diminution est accompagnée par une augmentation des concentrations sanguine de son métabolite actif. Cette interaction s'explique par l'induction par le ginko du cytochrome CYP 2C19. (182).

Elle constitue une précaution d'emploi particulièrement chez les patients souffrant d'ulcères gastriques ou duodénales.

IV.5.3 L'ail

IV.5.3.1 Pharmacocinétique

In vivo certaines études rapportent une inhibition avec une intensité variable de nombreux cytochromes. Cependant bien que les études sur les animaux rapportent ces effets, les études cliniques quant à elle concluent un impact clinique non significatif de ces interactions. (183)

En ce qui concerne l'impact de l'ail et de ses constituants sur la glycoprotéine P, une induction a été rapportée indépendamment de son impact sur le CYP3A4 au niveau de l'intestin et du foie (184,185).

IV.5.3.2 Interaction pharmacodynamique ail médicaments

❖ Anticoagulant (AVK Héparine)

Observation : Synergie par potentialisation avec risque accrue de saignement.

Preuve clinique : De nombreux cas ont rapporté une augmentation de l'INR de malade sous warfarine suite à une prise d'ail. (186,187). Par contre, des investigations cliniques appuyés par des études cliniques de patients n'ont observés aucune modification de l'INR chez des patients sous warfarine(188,189)

Cette interaction trouve son origine dans les effets antiagrégants de l'ail qui peut conduire à des saignements même si ce dernier est pris seul. Il peut donc augmenter le risque d'hémorragies sans pour autant influencer l'INR. (190)

Une surveillance clinique des signes de saignement est requise.

❖ Antidiabétiques oraux et insuline

Observation : Synergie avec risque d'hypoglycémie

Cette interaction est possible sur une base théorique d'addition des effets hypoglycémiant. Nous ne disposons pas ici d'études cliniques et expérimentales. Il s'agit d'une interaction théoriquement possible. Il est néanmoins important de procéder à une surveillance de la glycémie.

IV.6 Interaction nutrition entérale / médicaments.

La nutrition entérale est une alimentation artificielle par voie digestive. Elle sert à conduire les aliments sous forme de mélange nutritionnel directement dans l'estomac ou l'intestin au travers d'une sonde. Ces aliments sont administrés sous forme de solutions nutritives.

Les interactions médicaments nutrition entérale peuvent être définies comme la modification des effets d'un médicaments suite à l'administration par sonde des nutriments et inversement.(191). Tout comme les autres types d'interactions elles peuvent être d'origine pharmacocinétiques ou pharmacodynamiques. Elles concernent surtout la phase d'absorption des médicaments. En effet il est indispensable pour le principe actif d'être en contact avec sa zone d'absorption pour être résorbé. Autrement les taux plasmatiques ne sont pas atteints à cause de la biodisponibilité abaissée. La dissolution de certains médicaments est tributaire du milieu acide de l'estomac et d'autre sont absorbés dans les parties supérieures du tube digestif. Dans ce cas particulier une administration par voie entérale est préjudiciable à l'efficacité du traitement si celui-ci est administré par jéjunostomie.

IV.6.1 Composition des mélanges nutritifs.

Les mélanges nutritifs étaient anciennement obtenus après mixage et homogénéisation d'aliments naturels. Ce mode de fabrication est aujourd'hui abandonné au profit de mélanges industriels. Ces derniers présentent l'avantage de la stérilité, de la reproductibilité, sont dépourvus de gluten et de lactose, avec un conditionnement qui permet de garantir une plus grande sécurité microbiologique. (192).

Sur le plan règlementaire, ils sont désignés comme des aliments diététiques destinés à des fins médicales spéciales. (193). Ces mélanges nutritifs doivent comprendre tous les éléments nutritifs requis, c'est-à-dire de l'eau, des macronutriments à fort potentiels caloriques (glucides et lipides), des protéines, des micronutriments (oligoéléments, électrolytes et vitamines.

Ces aliments sont regroupés en trois catégories sur la base du niveau de digestion ou de dégradation des aliments (192).

➤ Les produits polymériques : Constitués d'aliments peu ou pas dégradés. Il s'agit généralement de triglycérides à longues chaînes, de polysaccharides, et de protéines, de vitamines et d'oligoéléments. Ils sont préconisés en première intention pour les malades exempts d'anomalies digestives.

➤ Les produits semi-élémentaires : Il s'agit d'aliments dégradés : des di et tri peptides, des glucides simples et des acides gras à chaînes moyennes. La dégradation de ces aliments permet une meilleure absorption.

➤ Les produits élémentaires : Il s'agit d'éléments complètement dégradés.

IV.6.2 Interactions médicaments/nutrition entérale

IV.6.2.1 Phénytoïne sodique et nutrition entérale

Elle fait partie des interactions les plus documentées dans le domaine des interactions médicaments nutrition entérale. Il s'agit d'un médicament à index thérapeutique étroit dont l'absorption est impactée par les constituants de la solution entérale mais aussi par également par la sonde de gavage elle-même. Lorsque la phénytoïne est prise en concomitance avec les nutriments par sonde son absorption intestinale est réduite de **50 à 75%** (194).

Cette interaction serait imputable à la liaison du médicament aux sels de calcium ou aux caséines contenus dans la solution nutritive et ne concerne que la phénytoïne sodique. Par ailleurs la solubilité du principe actif serait influencée par le pH de la nutrition entérale. Enfin d'éviter l'échec thérapeutique il est important de surveiller les concentrations plasmatiques de l'anticonvulsivant.

Pour pallier à cette interaction il est conseillé d'arrêter la nutrition 2 heures avant et 2 heures après l'administration du médicament suivi d'un rinçage du dispositif d'administration par de 30 à 60 ml d'eau tiède après chaque dose. Pour maintenir un apport calorique normal il est important d'adapter la nutrition pour compenser les périodes d'interruption du gavage (194).

IV.6.2.2 Warfarine et nutrition entérale

La warfarine fait partie des médicaments interagissant avec les aliments pris par voie entérale. Plusieurs hypothèses sont émises pour expliquer cette interaction. L'une d'elle suggère que les quantités de vitamine K (à des doses quotidiennes de 150 à 500 ug) contenu dans les solutions pour nutrition entérale antagonisent les effets de l'anticoagulant. Une autre hypothèse est que le principe actif se lierait aux constituants même de la solution nutritive. Les constituants incriminés seraient les protéines de caséine et les protéines de soja. Une surveillance régulière de l'INR est nécessaire chez les patients présentant une résistance à l'AVK en cas de nutrition entérale. Dans le cas où il est impossible de maintenir l'intervalle thérapeutique, il est recommandé l'utilisation de doses plus importantes ou le passage à l'héparine de faible poids moléculaire. (195).

IV.6.2.3 Nutrition entérale et Antibiothérapie

➤ Ciprofloxacine

Les taux sanguins en ciprofloxacine sont significativement abaissés lorsque celle-ci est prise en parallèle avec une solution nutritive et le temps nécessaire pour atteindre son Cmax est également allongé. L'efficacité du traitement est donc compromise. Lorsque que le principe actif est administré par voie nasogastrique, sa biodisponibilité est très variable et oscille entre 31% et 82%. Le mécanisme de cette interaction n'est pas complètement élucidé mais il se pourrait qu'elle soit due à une fixation de la fluoroquinolone aux cations divalents présents dans la solution pour nutrition entérale.

Les recommandations proposées pour palier à cette interaction sont les suivantes :

- Arrêter la nutrition une heure avant et deux heures après l'administration de l'antibiotique.
- Envisager des doses plus élevées d'antibiotique.
- En cas d'échec envisager l'antibiothérapie par voie IV.

- **Lévofoxacine** : Tout comme la ciprofloxacine, elle appartient à la famille des fluoroquinolones et est donc susceptible d'être chélatée par les cations divalents. La biodisponibilité de cette dernière oscille entre 30% et 80% quand elle est administrée parallèlement avec une solution nutritive. La recommandation dans ce cas est d'arrêter la nutrition 2h avant et 4h après l'alimentation.
- **Pénicilline V** : La biodisponibilité de cette dernière oscille entre 30% et 80% quand elle est administrée parallèlement avec une solution nutritive. La recommandation dans ce cas est d'arrêter la nutrition 1h avant et 2h après l'alimentation.
- **Rifampicine** : Sa biodisponibilité est influencée par la nutrition entérale. On recommande l'arrêt de l'alimentation une demie heure avant et une heure après l'administration de la Rifampicine.
- **Tétracycline** : Leur capacité à chélater des cations divalents comme le magnésium les rendent éligibles aux interactions avec les composants de la solution nutritive. On observe donc une diminution de leur biodisponibilité. Il est donc important d'espacer les moments de prise alimentaire et l'administration des médicaments.

Recommandation : Il existe deux méthodes d'administration des médicaments et de la solution nutritive. L'une d'elle consiste à stopper la nutrition temporairement pour administrer le principe actif avant de reprendre la nutrition. L'autre méthode consiste à administrer le principe actif dans la solution elle-même. Les risques de contamination microbiologiques d'incompatibilités physico chimiques font que cette méthode est très peu recommandée.

Certaines recommandations en fonction du type de médicaments utilisés permettent de limiter ces interactions. Généralement, il faut effectuer une interruption de la nutrition une ou deux heures avant et après la prise du médicament, de même qu'une surveillance rapprochée de l'efficacité du traitement et l'apparition d'évènements indésirables. L'idéal est de trouver une alternative médicamenteuse en cas d'interaction.

IV.6.3 Interactions médicaments/sondes de gavage

On dispose aujourd'hui dans le monde hospitalier d'une gamme importante de sonde de gavage à base de matériaux distincts, caractérisée par des longueurs et des diamètres différents. Lorsqu'un principe actif est absorbé par voie entérale, il existe un risque d'adhésion de la poudre à la paroi. Ce phénomène a pour conséquence une perte de la quantité totale de médicament qui arrive au site de résorption et parfois une obstruction du dispositif. Il s'agit d'une interaction peu documentée. Néanmoins les travaux de Clark-Schmidt et al rapportent une diminution significative de la biodisponibilité de la carbamazépine quand cette dernière est administrée tel quel (196). Cette perte n'est pas observée lorsqu'elle administrée sous forme diluée. Cette interaction s'explique par l'adhésion du principe actif à la paroi de la sonde de gavage faite en PVC.

Par ailleurs, pour éviter l'apparition de telles interactions, il est préconisé le broyage des comprimés sous forme de poudre très fine. Et comme nous l'avons mentionné plus haut un rinçage abondant du dispositif de gavage avant et après chaque administration est indispensable.



Médicaments et terrains particuliers



V. MEDICAMENTS ET TERRAINS PARTICULIERS

La faible représentation d'un certain groupe de personnes dans les études cliniques est à l'origine du constat sur le terrain de certaines interactions chez ces derniers. Ces groupes de personnes sont généralement les personnes âgées, les enfants ; la femme enceinte et allaitante, et les patients atteints de plusieurs maladies chroniques ou polymédiqués. A ce niveau de nombreux facteurs peuvent être à l'origine de l'interaction. D'abord il y'a les modifications physiologiques dues soit au vieillissement, à la grossesse, et l'allaitement soient aux pathologies qui peuvent rendre le sujet susceptible à certains aliments ou groupes d'aliments et aussi à certains médicaments. Parfois il ne s'agit pas d'une modification physiologique proprement dite mais une immaturité de certains systèmes comme c'est le cas chez le nourrisson et l'enfant.

Ensuite dans certains cas ces modifications ou ces pathologies peuvent justifier des prises en charges médicamenteuses. Pour exemple la forte consommation d'antihypertenseurs chez le sujet âgé. Ces médicaments peuvent alors eux même indépendamment des modifications physiologiques naturelles être à l'origine d'interactions avec d'autres médicaments ou d'autres aliments sur ces terrains.

Dans ce chapitre nous traiterons les interactions dues à l'alimentation, au traitement, sur des terrains tels que les extrêmes d'âges, la grossesse et l'allaitement ainsi que certaines pathologies chroniques.

V.1 Interactions chez la femme enceinte

Dans toute grossesse normale, il y a plusieurs changements physiologiques que le corps maternel subit en réponse aux stimuli fournis par le fœtus. Ces adaptations sont essentielles pour s'adapter à la croissance et au développement du fœtus et du support de l'unité placentaire. Ils peuvent également modifier considérablement l'évolution de la maladie et du traitement. Dans cette section, nous nous concentrerons sur la façon dont les adaptations physiologiques des fonctions cardiovasculaire, respiratoire, rénale, gastro-intestinale et hépatique pendant la grossesse peuvent avoir des implications importantes sur l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination de certains médicaments.

La grossesse présente une situation unique car l'unité materno-fœtale subit des changements physiologiques importants. Cela entraîne à son tour une altération des propriétés pharmacocinétiques qui ont par ailleurs été établies chez la patiente non enceinte.

Impact des modifications physiologiques sur le médicament chez la femme enceinte.

➤ **Influence sur l'absorption**

Pendant la grossesse, l'absorption des médicaments peut être affectée de diverses façons. Les symptômes des nausées et les vomissements fréquents pendant la grossesse peuvent affecter l'absorption du médicament. La modification du schéma posologique afin que les médicaments soient pris lorsque le patient est le moins susceptible de vomir peut-être bénéfique pour garantir que les médicaments sont plus facilement absorbés.

Pendant la grossesse, une combinaison de la baisse de débit sanguin splanchnique et la diminution de la motilité intestinale induit par la progestérone entraîne un retard de la vidange gastrique et une augmentation du temps de transit, ce qui peut avoir un impact sur l'absorption (197,198). Le pH gastrique également augmente lors de la grossesse, ce qui pourrait théoriquement affecter l'absorption de médicaments acides et basiques faibles.(199)

Afin de palier à l'impact des modifications physiologiques sur les médicaments lors de l'absorption, nous conseillons pendant la grossesse : la consommation d'aliments accélérant la vidange gastrique comme les fibres solubles, les légumes, les fruits et les noix qu'une ainsi précaution particulière avec les aliments alcalinisants.

➤ **Influence sur la distribution**

Le volume de liquide augmente pendant la grossesse en partie en raison de l'activation médiée par les œstrogènes du système rénine-angiotensine-aldostérone. Au cours de la grossesse, le volume plasmatique augmente entre 1 200 et 1 600 ml, soit environ 40 % au-dessus de la valeur initiale, et cette augmentation est plus importante chez les femmes enceintes avec des grossesses gémellaires. L'augmentation du volume plasmatique commence dès à 6-8 semaines de gestation. En plus de l'augmentation du volume plasmatique, le liquide extracellulaire et l'eau corporelle totale augmentent au cours de la grossesse.

En ce qui concerne la fixation aux protéines, l'albumine se lie aux médicaments acides et neutres, tandis que la glycoprotéine se lie aux médicaments basiques. Les concentrations de ces deux protéines sont diminuées pendant la grossesse. Les taux d'albumine sont de 70% à 80 % inférieures à terme par rapport à l'absence de grossesse, tandis que α 1-glycoprotéine acide serait 52 % plus faible. Par conséquent, les médicaments fortement liés aux protéines auront généralement une plus grande fractions libres pendant la grossesse(200).

➤ **Influence sur le métabolisme**

Les changements des taux d'œstrogènes et de progestérone dans les grossesses normales ont de multiples effets sur le métabolisme hépatique. La progestérone stimule les microsomes et leur activité enzymatique, augmentant le métabolisme de médicaments tels que la phénytoïne. En revanche, la progestérone et l'estradiol inhibent les oxydases microsomiales, ce qui réduit l'élimination hépatique d'autres médicaments tels que la théophylline et la caféine(201).

➤ **Influence sur l'élimination**

La clairance rénale augmente de 30% à 50 % pendant la grossesse en raison de l'augmentation du débit sanguin rénal et de la filtration glomérulaire. Le débit plasmatique rénal augmente tôt et significativement pendant la grossesse, avec une augmentation du flux plasmatique d'environ 80% à la fin du premier trimestre. L'augmentation du débit cardiaque de la grossesse s'accompagne d'une augmentation du flux sanguin rénal, qui, en association avec l'hémodilution et une réduction de la pression oncotique, augmente le débit de filtration glomérulaire (DFG). Il en résulte une réduction des concentrations de médicaments éliminés et/ou leurs métabolites. (200).

V.2 Interaction chez le nourrisson et l'enfant

La prise en charge thérapeutique du nourrisson et de l'enfant est assez délicate car ces derniers ne sont pas ou sont très faiblement inclus dans les études cliniques qui précèdent la mise sur le marché des médicaments. A ce niveau les interactions entre aliments et médicaments sont rencontrées. Il est important d'avoir une bonne connaissance de ces interactions quand on sait le rôle primordial que jouent les l'aliments dans la croissance du nourrisson et de l'enfant.

Malheureusement on dispose de très peu de données explorant spécifiquement les interactions aliments médicaments chez les populations pédiatriques. Cependant ces interactions sont récurrentes à cause des difficultés rencontrées lors de la prise des formes solides chez l'enfant. En effet certaines pratiques visant à améliorer l'acceptabilité du médicament chez l'enfant sont susceptibles d'induire des interactions avec les aliments et diminuer ainsi l'efficacité du traitement. Ces pratiques sont l'écrasement des formes solides ou l'utilisation des contenus des capsules ou des gélules en vue de préparer des formes liquides, ainsi que le mélange direct des médicaments dans l'alimentation.

V.2.1 Effet des aliments sur l'absorption des médicaments chez l'enfant

La saveur des médicaments liquides est un autre problème qui est continuellement abordé dans la population pédiatrique. Pour masquer le goût des médicaments, ils sont souvent mélangés avec un liquide ou un aliment léger possédant une saveur acceptable. Par conséquent, l'effet des aliments sur l'absorption des médicaments doit être pris en compte. L'absorption des médicaments suivants est altérée lorsqu'ils sont associés à des aliments : Erythromycine base, érythromycine stéarate, fluoroquinolones, pénicillines, nitrofurantoin, itraconazole, griséofulvine, théophylline (201).

V.2.2 Impact du pH : Cas de l'oméprazole chez l'enfant

En altérant l'intégrité de la formulation disponible dans le commerce chez l'enfant, le médicament peut être affecté négativement par le pH dans l'estomac.

Un exemple classique est l'oméprazole, un médicament hautement acido-labile(201). L'oméprazole est formulé comme une capsule contenant des granules à enrobage entérique conçues pour protéger le médicament contre l'acidité gastrique jusqu'à ce qu'il puisse se dissoudre dans l'environnement plus alcalin de l'intestin où le médicament est absorbé. Broyer les granules ou les dissoudre dans un liquide alcalin nuira à l'intégrité de l'enrobage entérique et entraînera la dégradation du médicament dans l'acidité gastrique. Il existe deux options pour les patients qui ne peuvent pas avaler une capsule intacte.

La première consiste à ouvrir la capsule et à mélanger les granules au jus de fruits. La deuxième option consiste à préparer une suspension dans une solution sodique base de bicarbonate qui tamponne le contenu de l'estomac suffisamment longtemps pour que le médicament passe dans l'intestin

V.2.3 Interactions Aliments/Médicaments prescrit en pédiatrie

Tableau 28: Interactions aliments médicaments les plus prescrits en pédiatrie (201)

Maladies	Molécules	Observations
Asthme	Albuterol	La caféine potentialise les effets indésirables de l'albuterol
	Théophylline	L'alimentation accélère la libération des formes à libération prolongées
Maladies cardiaques	Digoxine	Absorption diminuée par les aliments riches en fibres
	Hydrazine	Induit des carences en pyridoxine
Epilepsie	Phénobarbital	La pyridoxine diminue les effets indésirables du phénobarbital
	Phénytoïne	Biodisponibilité réduite par la nutrition entérale
	Acide valproïque	Augmente les besoins en carnitine
Maladies infectieuses	Ciprofloxacine	Adhésion à la paroi des tubes de nutrition
Anti inflammatoires	Sulfasalazine	Alteration de l'absorption des folates
Médicaments de transplantation	Cyclosporine	Biodisponibilité abaissée par le jus de pamplemousse
	Tacrolimus	Biodisponibilité augmentée par le jus de pamplemousse

La majorité de la littérature disponible se concentre sur l'effet de l'alimentation sur l'absorption et la biodisponibilité des médicaments. Nous savons maintenant que les aliments et les composants nutritionnels peuvent avoir des effets sur le métabolisme des médicaments, comme c'est le cas avec l'effet du jus de pamplemousse sur le cytochrome P450. Il y a cependant moins d'informations concernant les effets d'autres nutriments sur le métabolisme des médicaments. Un autre domaine qui a besoin d'une enquête plus approfondie est le site d'absorption des médicaments.

V.3 Médicament et alimentation chez le sujet âgé

Le vieillissement est un processus physiologique naturel, influencé par des paramètres environnementaux et génétiques. Ce processus s'accompagne d'une altération des fonctions physiologiques et d'une augmentation du risque de certaines maladies. Ils sont généralement associés à la polyopathie. En effet le nombre de malades cumulant plusieurs maladies est corrélé à l'augmentation de l'âge, Des travaux ont montré que 32% des 65-69 ans et 52% des 85 ans et plus sont touchés par minimum trois pathologies chroniques.

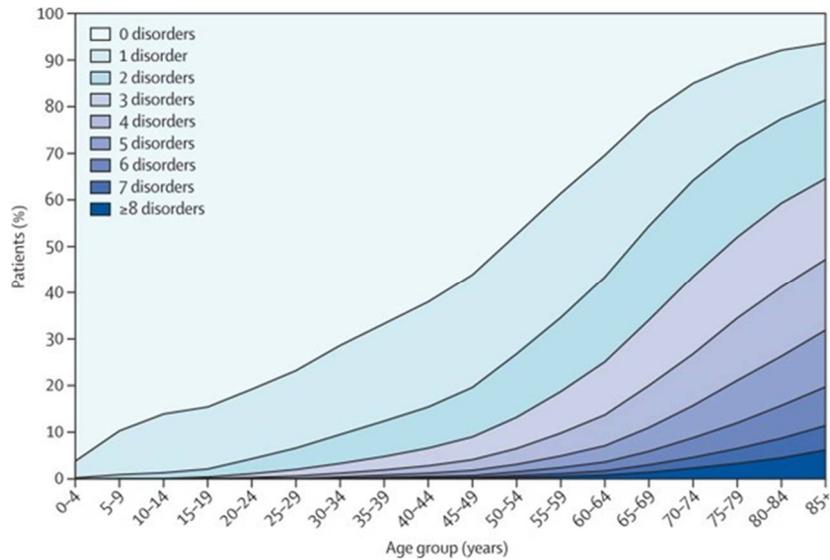


Figure 9: Nombre de maladies chroniques en fonction de l'âge (202)

V.3.1 Influence des modifications physiologiques sur la pharmacocinétique

V.3.1.1 Influence sur l'absorption

Le processus de vieillissement est accompagné d'un ensemble de modifications digestives notamment l'augmentation du temps nécessaire à la vidange gastrique. On peut donc observer une diminution de l'absorption et l'augmentation du T_{max}. La diminution de l'acidité de l'estomac quant à elle est susceptible d'altérer la solubilité de certains principes actifs ionisables. Enfin on observe une diminution du débit sanguin splanchnique et de la quantité générale des cellules de la muqueuse digestive.

Cependant l'impact clinique est considéré comme faible car il n'y a pas de diminution significative de la biodisponibilité dans la plupart des cas. Seul le T_{max} peut être allongé, ce qui ne constitue pas un problème majeur en dehors des médicaments utilisés pour le traitement des douleurs aiguës comme les antalgiques.

V.3.1.2 Influence sur la distribution

Chez les sujets âgés on observe une prépondérance de la masse grasseuse au détriment de la masse musculaire. Cette redistribution n'est pas sans conséquences sur la distribution des principes actifs. Les principes actifs lipophiles voient leur volume de distribution augmenté ce qui entraîne une accumulation de ces derniers dans les tissus grasseux avec un phénomène de relargage retardé. A l'opposé le volume de distribution des médicaments hydrophiles est réduit et leurs concentrations plasmatiques augmentées.

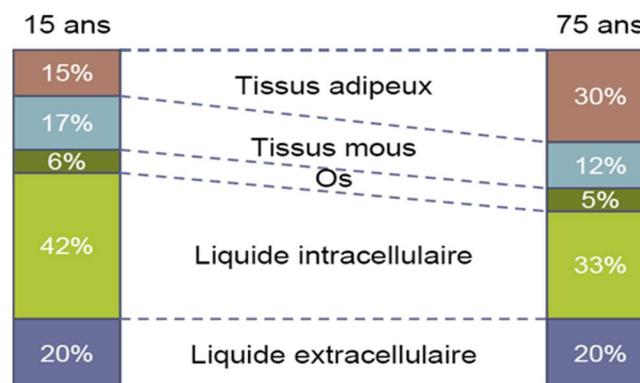


Figure 10: Profil de distribution des différents compartiments de l'organisme (202)

Par ailleurs la dénutrition notamment le faible apport protéique ainsi la baisse de capacité de synthèse protéiques du foie sont à l'origine d'une diminution des taux sanguins en protéines de transport. Cela affecte les principes actifs fortement liés aux protéines comme la warfarine et la phénytoïne. La proportion de médicament liés aux protéines de transport étant faible, la proportion de principe actif sous forme libre augmente avec un risque de toxicité plus important. Ce phénomène est d'autant plus à prendre en compte pour les principes actifs à marge thérapeutique étroite. (MMTE). Enfin, le débit cardiaque diminuant avec l'âge, les débits sanguins des organes et tissus sont réduits ce qui peut également affecter la distribution de certains médicaments.

V.3.1.3 Influence sur le métabolisme

Le foie constitue le site principal de métabolisation des médicaments. Le vieillissement modifie sévèrement la fonction hépatique au travers de la diminution de la masse, du débit sanguin et des quantités totales d'hépatocytes, (2,2kg à 20 ans à 1,2kg à 80 ans). Cette altération provoque une augmentation de la biodisponibilité et de la demi-vie de certaines molécules. Cependant les capacités d'induction et d'inhibition ne sont pas affectées.

Tableau 29: Modification de la demi vie d'élimination de certains médicaments en fonction de l'âge (202)

Médicaments	Demi- vie	
	Adulte jeune	Personne âgée
Diazépam	20h	80h
Indométacine	1,5h	3h
Paracétamol	2h	4h

V.3.1.4 Influence sur l'élimination

C'est l'étape où les variations pharmacocinétiques sont les plus déterminantes chez le sujet âgé. De nombreux principes actifs sont éliminés par voie rénale, certains sous forme inchangée d'autres sous formes de métabolites.

Le vieillissement s'accompagne des modifications suivantes :

- Baisse du flux sanguin rénal et donc une baisse du DFG
- Diminution du nombre de glomérule et de la masse rénale.
- Détérioration de la fonction rénale de réabsorption et de sécrétion

Ces modifications sont à l'origine d'une insuffisance rénale chez les sujets âgés. Néanmoins le degré de cette insuffisance est variable en fonction des individus. Il est donc important d'estimer le DFG enfin de procéder à une adaptation posologique pour les médicaments

V.3.2 Influence des modifications physiologiques sur la pharmacodynamique

Le vieillissement est à l'origine d'une diminution du nombre des récepteurs et de leur affinité aux principes actifs. Cela à des conséquences pharmacodynamiques importantes notamment pour les psychotropes et les médicaments du système cardiovasculaire(203).

Tableau 30: Exemples de modifications physiologiques entraînant un risque pour les personnes âgées lors de la prise de certains médicaments (204).

Modification chez le sujet âgé	Médicaments	Risque
Augmentation de la sensibilité des récepteurs du SNC	Benzodiazépines	Effet sédatif et effet dépresseur respiratoire majorés
Détérioration d'innervation parasymphatique	Médicaments Anticholinergiques	Constipation, tachycardia, rétention d'urine
Baisse du tonus vagal et altération du baroréflexe	Antihypertenseurs, neuroleptiques, antidépresseurs tricycliques	Hypotension orthostatique
Altération de la régulation de la glycémie	Insuline, sulfamides hypoglycémiantes	Hypoglycémie
Altération de la régulation de la température corporelle	Neuroleptiques	Hyperthermie (syndrome malin des neuroleptiques)

V.3.3 Interactions Aliments / Médicaments les plus prescrits chez les sujets âgés

V.3.3.1 Antihypertenseurs

❖ Tension artérielle et alimentation

En 1980, l'étude INTERSALT a permis de mettre en évidence le rôle des apports en sel dans l'augmentation de la pression artérielle avec l'âge. (205).

Par ailleurs les aliments riches en acide gras insaturés sont aussi responsables d'une augmentation de la tension artérielle. On retrouve des fortes teneurs en acide linoléique dans les végétaux, l'huile de colza de lin, et de noix tandis que l'EPA et le DHA sont retrouvés en grande teneur dans les œufs, la viande et les poissons gras.

Nous avons organisé sous forme de tableau les aliments pouvant influencer la pression artérielle.

Tableau 31: Exemples d'aliments et substances ayant une influence sur la pression artérielle (202)

<u>Aliments et substances contribuant à abaisser la pression artérielle</u>	<u>Aliments et substances contribuant à élever la pression artérielle</u>
Pomme de terre violette Pastèque Raisin Soja Betterave Ail Noix Chocolat noir > 70% Canneberge	Alcool Sodas et boissons énergisantes Réglisse (glycyrrhizine) Caféine

❖ Diurétiques

L'alimentation abaisse de 30% la biodisponibilité de certains diurétiques de l'anse comme le bumétanide et le furosémide. A l'opposé les taux sanguins de spironolactone sont augmentés par la prise alimentaire. Cependant aucune interaction n'a été relevée entre les aliments et l'indapamide. (31,206).

❖ Bétabloquants

Tableau 32: Interactions aliments bétabloquants (14,207)

Molécule	Type alimentation	Effet sur la Biodisponibilité	Consequences Cliniques
Acebutolol	Classique	Diminution	Non
Métoprolol	Riche en protéines	Augmentation	-
Céliprolol	Jus de pamplemousse	Reduction	Non
Propranolol	Classique	Augmentation	-
	Riche en protéines	Augmentation	-
Propranolol LP	Classique	Pas d'effet	Non
Timolol	Classique	Pas d'effet	Non

V.3.3.2 Statines

Certaines statines notamment les statines lipophiles sont métabolisées par le CYP3A4. De ce fait des travaux ont montré que le jus de pamplemousse inhibe le métabolisme de ces derniers. Il s'agit de la lovastatine de la simvastatine et de l'atorvastatine. Par ailleurs les aliments riches en acides gras polyinsaturés oméga 3 en phytostérols et en fibres potentialisent l'effet des statines. (202).

V.3.3.3 Antiarythmiques

Nous ne détaillerons pas ici les molécules utilisées à la fois comme antihypertenseurs et antiarythmiques comme les bétabloquants et les inhibiteurs calciques.

Comme nous l'avons mentionné plus haut les aliments riches en fibres réduisent l'absorption de la digoxine tandis que le jus de pamplemousse accroît le risque de toxicité de la quinidine et de l'amiodarone. (202).

V.4 Interactions aliments/médicaments dans certaines pathologies courantes

Dans les parties précédentes de notre travail nous avons abordé les IAM en nous basant sur les aliments enfin de déterminer quelles pourraient être les médicaments susceptibles d'interagir avec ces derniers. Cependant certaines situations pathologiques sont rattachées à des traitements et à des classes thérapeutiques particulières (diabète et antidiabétiques). Nous allons donc consacrer ce petit chapitre aux IAM en nous basant sur les classes thérapeutiques associées aux pathologies enfin de déterminer quelles pourraient être les aliments à prendre en compte du point de vue interaction. Dans le but de ne pas alourdir nous réservons en annexe sous forme de tableau les interactions avec les autres molécules ou classes de médicaments rattachés à des pathologies.

V.4.1 Sujets diabétiques

La prise en charge du diabète dépend du type de diabète dont souffre le patient. Qu'il s'agisse d'un diabète de type I ou de type II, le clinicien aura recours respectivement soit à l'insuline soit aux antiabétiques oraux.

La littérature rapporte une diminution de l'absorption de la metformine par les aliments riches en fibres ainsi qu'un risque d'acidose lactique avec l'alcool. La metformine peut être prise avec ou sans repas. (26,38). Par ailleurs l'action hypoglycémiant de l'insuline est prolongée par les boissons alcoolisées.

L'action de l'acarbose et du glimépiride est maximale suite à une prise alimentaire et l'absorption du troglitazone est facilitée par les sécrétions biliaires. (208,209).

Conseil : Pour la prévention des IAM chez les personnes diabétiques, nous préconisons une éviction des boissons alcoolisées ainsi qu'une prise pendant le repas pour les sujets sous acarbose ou glimépiride. La metformine quant à elle peut être prise avec ou sans repas en évitant les aliments riches en fibres.

V.4.2 Sujets souffrant d'ulcères gastriques et duodénale

Les aliments en particulier ceux riches en caféine augmentent l'absorption des antisécrétoires gastriques antagonistes de l'histamine comme la cimétidine avec un risque de toxicité important.(208,210).

Conseil : Il est recommandé de prendre ces médicaments 1 après le repas ou sans repas ainsi que l'éviction des aliments riches en protéines en caféine et l'alcool et tout autre aliment réduisant l'acidité gastrique.

L'absorption des inhibiteurs de la pompe à proton, et du misoprostol est réduite par les aliments particulièrement par les aliments riches en lipides. (208–210).

Il est recommandé une prise une heure avant le repas ou 2 heures tandis que la prise du misoprostol est conseillée pendant le repas afin de réduire ses effets systémiques adverses.

V.4.3 Sujets asthmatiques

Nous verrons ici les IAM avec la théophylline.

Il est rapporté une hausse de la clairance hépatique lorsque la théophylline est coadministrée avec des aliments riches en protéines, tandis que les aliments riches en lipides et le jus de pamplemousse ont tendance à augmenter sa biodisponibilité. Il existe un risque de toxicité avec les boissons caféinées riches en Xanthine avec un potentiel effet antabuse avec l'alcool. (208,210).

En termes de recommandation l'éviction de l'alcool et des aliments cités plus haut est conseillée. La théophylline peut être prise pendant ou en dehors des repas.



Rôle du pharmacien dans la gestion des IAM



VI. ROLE DU PHARMACIEN DANS LA GESTION DES IAM

Les interactions aliments médicaments comme nous l'avons vu plus haut constituent un domaine très vaste incluant plusieurs médicaments et de nombreux aliments retrouvés dans notre consommation quotidienne. Si certaines d'entre elles sont sans conséquences, d'autres par contre sont susceptibles d'induire des effets délétères avec un risque clinique important.

La gestion de ce risque lié au IAM est donc au centre des préoccupations sanitaires, et le pharmacien, professionnel du médicament y joue un rôle déterminant dans ces divers milieux d'exercice aussi bien officinal, qu'hospitalier.

VI.1 Rôle du pharmacien d'officine

Le pharmacien d'officine peut intervenir à plusieurs niveaux dans la gestion du risque clinique lié au IAM à savoir :

- La **prévention** et la **détection** des interactions potentielles entre les médicaments dispensés au comptoir et l'alimentation des patients tout en tenant compte de leurs états physiologiques et des pathologies associées. Pour cela une mise à jour régulière des connaissances et une formation continue sur le domaine sont utiles afin de détecter et prévenir au maximum la survenue de ces IAM en amont.
- **Conseiller** les patients sur les modalités de prises des médicaments notamment le moment de prise, à distance des repas, pendant, ou à jeun.
- **Guider** les patients sur la conduite à tenir en cas d'IAM. Le pharmacien pourra à ce niveau indiquer aux patients les aliments à évincer de sa diète, les alternatives afin de palier au déficit nutritionnel.
- **Proposition** d'alternatives thérapeutiques en cas de risque d'IAM très important avec une famille de médicament.
- **Education thérapeutique** : A cause de sa proximité et de son accessibilité assez facile, le pharmacien constitue une source d'informations de qualité. Il pourra fournir aux patients en entretien des conseils sur les règles hygiéno-diététiques, les signes d'appels des IAM, les dangers de l'automédication.

Selon l’OMS (211) « L’éducation thérapeutique du patient (ETP) vise à aider les patients à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Il s’agit d’une activité structurée en quatre étapes.

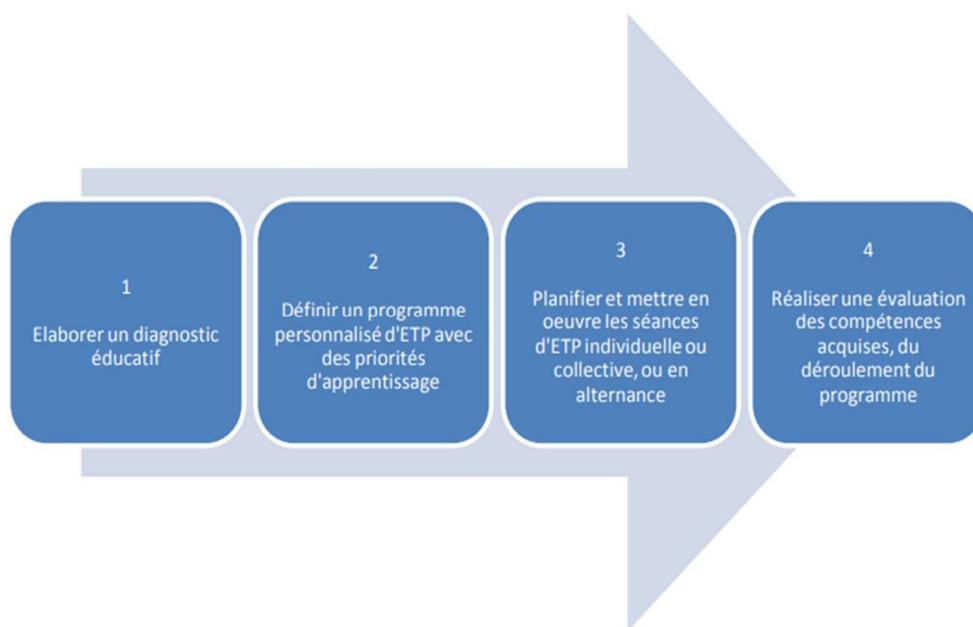


Figure 11: Etapes de l'éducation thérapeutique (212)

VI.2. Rôle du pharmacien hospitalier

Le pharmacien hospitalier au travers de ces connaissances solides sur le médicament joue un rôle primordial dans la gestion du risque clinique lié aux IAM.

- Optimiser les ordonnances et posséder une expertise dans la maîtrise et la détection des IAM. Ce dernier peut également organiser des séances d'éducation thérapeutique au sein de l'établissement hospitalier ou il exerce.
- Maîtriser les protocoles de nutrition par sonde, les formulations et veiller à leur observation afin de réduire le risque d'interaction.
- Respecter les délais les modalités d'administration des médicaments et des aliments par sonde).
- Veiller au rinçage rigoureux des sondes de nutrition avant d'y faire passer les médicaments.
- Analyse des prescriptions des malades sous nutrition entérale afin d'établir si les formes pharmaceutiques utilisées sont compatibles par sondage avec la nutrition entérale.



Conclusion



Au sein de l'organisme, les aliments que nous consommons sont susceptibles d'influencer les propriétés des médicaments et plusieurs mécanismes sont à l'origine de ces interactions. L'alimentation indépendamment de sa composition enclenche des modifications physiologiques du phénomène de digestion. Ces changements notamment les modifications de la vidange gastrique, du pH gastrique, des débits sanguins splanchniques et hépatiques et la libération des sels biliaires sont dans leur globalité préjudiciable à la pharmacocinétique de certains principes actifs. D'autre part il existe d'autre interaction qui sont imputables à la composition même de l'alimentation. Les aliments consommés ont donc dans ce cas la capacité de modifier les propriétés pharmacocinétiques et pharmadynamiques des médicaments. C'est le cas comme nous l'avons vu dans notre travail des aliments riches en vitamine K et des AVK ou du jus de pamplemousse avec les médicaments métabolisés par les cytochromes induits ou inhibés par les constituants de la boisson. Il est important de préciser que les aliments ne sont pas les seuls susceptibles d'interagir avec les médicaments. Certaines plantes (pouvant être utilisées comme aliment ou en phytothérapie), l'alcool sont également responsables de nombreuses interactions pouvant nuire dans certains cas à l'efficacité des traitements.

Que les IAM soient dues à un repas standard ou à la composition de ce dernier, elles sont capables d'induire d'une part une diminution de la biodisponibilité pouvant déboucher à l'échec thérapeutique, ou à une augmentation des concentrations sanguines avec pour conséquences un risque accrue de la toxicité et de l'apparition de certains effets indésirables surtout pour les médicaments à marge thérapeutique étroite. Nous relevons néanmoins certains cas d'interactions bénéfiques, comme celle entre les aliments riches en fibres et la levodopa mais dans la plupart part des cas que nous avons retrouvé dans la littérature les IAM se sont montré délétères à l'efficacité du traitement.

Certains terrains particuliers tels que les sujets âgés, la femme enceinte et les patients souffrants de maladies sont à prendre en compte dans la sphère des IAM car les modifications physiologiques et les traitements associés aux pathologies augmentent le risque d'apparition des interactions.

La gestion du risque clinique associé à ces interactions semble donc indispensable pour une optimisation de la prise en charge. Le pharmacien en tant que professionnel du médicament joue un rôle primordial dans la prévention, la détection, le conseil et l'éducation thérapeutique des patients vis-à-vis des IAM. Jusqu'à présent les informations disponibles dans la littérature sur les IAM sont assez limitées et la présence de nombreux mécanismes d'action jusqu'à présent non identifiés et élucidés rendent difficile la prévention et la gestion du risque.

Enfin, le domaine des « drugs nutrients interactions ». est très vaste et des études visant à évaluer ces IAM en partant des familles ou des pathologies de médicaments pour déterminer les aliments susceptibles d'interagir pourraient contribuer à l'élargissement des connaissances sur le domaine.



Résumés



RESUME

Titre : Interactions Aliments Medicaments.

Auteur : ZIDA Romuald Pascal Bénéwendé

Rapporteur : Professeur Yassir BOUSLIMAN

Mots clés : Interactions, médicaments, aliments

Les médicaments occupent aujourd'hui une place primordiale dans la prise en charge des pathologies. Ces derniers sont susceptibles d'interagir avec d'autres substances d'origines alimentaires conduisant à la modification des propriétés pharmacocinétiques et ou pharmacodynamiques attendues. Ces interactions plus connues sous le nom de IAM (interactions aliments médicaments) ont des conséquences pouvant aller d'une simple diminution de la biodisponibilité sans conséquences cliniques significatives, à l'échec thérapeutique. Certains cas d'IAM se sont cependant montrés bénéfiques pour le patient, en améliorant la biodisponibilité des principes actifs, ou en permettant une modération des effets indésirables du médicament.

Ces interactions peuvent être dues aux modifications physiologiques provoquées par le processus de digestion indépendamment du type d'aliments consommés. D'autre part elles peuvent être induites par le type d'aliments contenus dans la diète. Par ailleurs, les aliments ne sont pas les seuls susceptibles d'induire des interactions. D'autres substances issues de plantes, l'alcool, ou certains terrains particuliers sont également susceptibles d'induire des interactions. La gestion du risque clinique lié à ces IAM est primordiale et passe par une connaissance solide des mécanismes à l'origine de ces interactions et des recommandations. Ces recommandations le plus souvent concernent le moment de prise des médicaments et l'exclusion ou la modération de certains aliments ou groupe d'aliments. Ces conseils, tant dans le milieu hospitalier qu'officinal sont indispensables pour la prévention et la prise en charge des IAM.

ABSTRACT

Title: Food Drug's interaction

Author: ZIDA Romuald Pascal Bénéwende

Thésis director: Professor Yassir Bousliman

Keywords: interaction drug food

Medicines nowadays play a key role in the treatment of pathologies. The latter are likely to interact with other substances of food origin leading to the modification of the expected pharmacokinetic and/or pharmacodynamic properties. These interactions, better known as food-drug interactions, have consequences that can range from a simple decrease in bioavailability without significant clinical consequences, to therapeutic failure. However, some cases of interactions have shown to be beneficial for the patient, by improving the bioavailability of the active ingredients, or by allowing a moderation of the adverse effects of the drug.

These interactions may be due to physiological changes caused by the digestive process regardless of the type of food consumed. On the other hand, they can be induced by the type of food contained in the diet. Moreover, foods are not the only ones likely to induce interactions. Other substances derived from plants, alcohol, or certain specific physiological modification are also likely to induce interactions. The management of the clinical risk linked to these interaction is essential and requires a solid knowledge of the mechanisms at the origin of these interactions and the recommendations. These recommendations most often relate to the timing of drug intake and the exclusion or moderation of certain or food groups of food. These advices, both in hospitals and pharmacies, are essential for the prevention and management of food drug's interaction.

ملخص

العنوان: التفاعلات الدوائية

المؤلف: زيدا روموالد باسكال بينويندي

المشرف: الأستاذ ياسر بوسليمان

الكلمات الرئيسية: التفاعلات، الأدوية، الأطعمة

تلعب الأدوية الآن دورًا رئيسيًا في إدارة الأمراض. ومن المحتمل أن تتفاعل مع مواد أخرى من أصل غذائي مما يؤدي إلى تعديل الخصائص الحركية الدوائية و / أو الديناميكية الدوائية المتوقعة. هذه التفاعلات، المعروفة باسم تفاعلات الغذاء والدواء، لها عواقب يمكن أن تتراوح من انخفاض بسيط في التوافر البيولوجي دون عواقب إكلينيكية كبيرة، إلى فشل علاجي. ومع ذلك، فقد ثبت أن بعض حالات التفاعلات الدوائية والغذائية مفيدة للمريض، من خلال تحسين التوافر البيولوجي للمكونات النشطة، أو عن طريق السماح بالاعتدال في الآثار غير المرغوب فيها للدواء.

قد تكون هذه التفاعلات بسبب التغيرات الفسيولوجية التي تسببها عملية الهضم بغض النظر عن نوع الطعام المستهلك. من ناحية أخرى، يمكن أن تحدث بسبب نوع الطعام الموجود في النظام الغذائي. علاوة على ذلك، فإن الأطعمة ليست هي الوحيدة التي من المحتمل أن تحفز التفاعلات. من المحتمل أيضًا أن تؤدي المواد الأخرى المشتقة من النباتات أو الكحول أو أسباب معينة إلى حدوث تفاعلات. تعد إدارة المخاطر السريرية المرتبطة بهذه التفاعلات الدوائية ضرورية وتتطلب معرفة قوية بالآليات في أصل هذه التفاعلات والتوصيات. غالبًا ما تتعلق هذه التوصيات بتوقيت تناول الدواء واستبعاد أو الاعتدال في بعض الأطعمة أو المجموعات الغذائية. هذه النصيحة، في كل من المستشفيات والصيدليات، ضرورية للوقاية من التفاعلات الدوائية والغذائية وإدارتها.



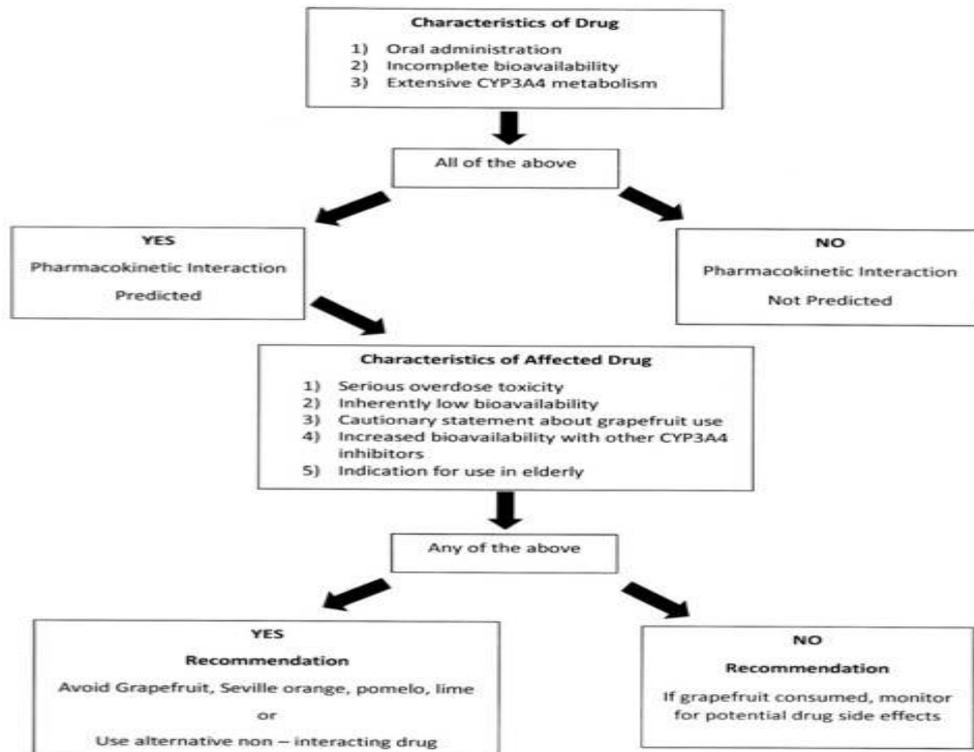
Annexes



ANNEXE I : Liste des médicaments à fort coefficient d'extraction hépatique (26,38).

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

ANNEXE II : Arbre décisionnel de Bailey et al pour la prédiction et la gestion des interactions médicaments us de pamplemousse. (113)



ANNEXE III : Molécules substrats du cytochromes P450 et de la glycoprotéine P (114)

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	PgP		
acécoumarol										étoposide											paclitaxel										
acide méfénamique										étravirine												pantoprazole									
acide valproïque										felbamate												paracétamol									
agomelatine										félopidine												paroxétine									
aifentanil										fentanyl												phénobarbital									
alprazolam										fexofénadine												phenprocoumone									
amiodarone										finastéride												phénytoïne									
amitriptyline										flécaïnide												pioglitazone									
amlodipine										fluoxétine												piroxicam									
apixaban										flurbiprofène												prasugrel									
aripiprazole										fluvastatine												prednisolone									
artémèther										fluvoxamine												proguanil									
atazanavir										fosamprénavir												prométhazine									
atomoxétine										galantamine												propafénone									
atorvastatine										géfitinib												propofol									
bisoprolol										gestodène												propранolol									
bortézomib										glibenclamide												quétiapine									
bosentan										glicazide												quinidine									
bromocriptine										glimépirdé												quinine									
buprénorphine										granisétron												ranitidine									
bupropion										halopéridol												rabéprazole									
caféine										hydrocodone												réboxétine									
cannabidiol										ibuprofène												répaglinide									
carbamazépine										ifosfamide												rifabutine									
carvédilol										imatinib												ripivirine									
célécoxib										imipramine												rispéridone									
celiprolol										indinavir												ritonavir									
chlorphéniramine										irbésartan												rivaroxaban									
ciclosporine										isradipine												saquinavir									
citalopram										itraconazole												saxagliptine									
clarithromycine										kétoconazole												sertraline									
clobazam										lansoprazole												siédénafil									
clomipramine										letrozole												simvastatine									
clonazépam										lévomépromazine												sirolimus									
clopidogrel										lidocaïne												sorafénib									
clozapine										lopéramide												sufentanil									
cobisistat										lopinavir												sulfaméthoxazole									
codéine										loratadine												sunitinib									
colchicine										losartan												tacrolimus									
cortisol										luméfántrine												tadalafil									
cyclophosphamide										maprotiline												tamoxifène									
dabigatran										maraviroc												tamsulosine									
darunavir										médorxyprogestérone												ténoxicam									
dasatinib										méfloquine												terbinafine									
delavirdine										méloxicam												terféndine									
désogestrel										méthadone												testostérone									
dexaméthasone										méthyprednisolone												THC									
dextrométhorphane										metoclopramide												théophylline									
diazépam										métoprolol												ticagrelor									
diclofénac										miansérine												timolol									
dienogest										midazolam												tizanidine									
digoxine										mifépristone (RU486)												tolbutamide									
dihydrocodéine										mirtazapine												toltérodine									
dihydroergotamine										moclobémide												torasémide									
diltiazem										modafinil												tramadol									
diphénhydramine										montélukast												trazodone									
docétaxel										naproxène												triazolam									
dolutegravir										natéglidine												trimipramine									
donépézil										nébivolol												tipranavir (avec ritonavir)									
dronédarone										néfinavir												tropisétro									
duloxétine										névirapine												vardénafil									
dutastéride										nifédipine												venlafaxine									
ecstasy (MDMA)										nilotinib												yérapamil									
éfavirenz										nimodipine												vinblastine									
elvitravir										nitrendipine												vincristine									
ergotamine										noréthistérone												voriconazole									
erlotinib										nortriptyline												warfarine									
érythromycine										olanzapine												zafirukast									
ésoméprazole										oméprazole												zolmitriptan									
éthanol										ondansétro												zolpidem									
éthinylestrodiol										oxybutynine												zopiclone									
éthosuximide										oxycodone												zuclopenthixol									

Tableau 1 : Substrats des cytochromes P450 et de la Pgp

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp	
acide valproïque										erythromycine											néfazodone									
amidarone										ésoméprazole											nelfinavir									
ananas										éthinyloestradiol										nifédipine										
atazanavir										étravirine										niotinib										
bortézomib										felbamate										nitrendipine										
bupropion										flécaïnide										norfloxacine										
cannabidiol										fluconazole										oméprazole										
célécoxib										fluoxétine										pantoprazole										
chardon marie (silibinine)										fluvastatine										paroxétine										
chloroquine										fluvoxamine										prasugrel										
chlorpromazine										fosamprénavir										prométhazine										
ciclosporine										géfítinib										propafénone										
cimétidine										gemfibrozil										quétiapine										
ciprofloxacine										gestodène										quinidine										
citalopram										grapefruit, orange de Séville										réboxétine										
clarithromycine										halopéridol										réglisse										
clomipramine										imatinib										rilpivirine										
clodogrel										indinavir										rispéridone										
cobisistat										irbésartan										ritonavir										
curcuma										isoniazide										roxithromycine										
darunavir										itraconazole										saquinavir										
dasatinib										kétoconazole										sertraline										
délavirdine										lansoprazole										simvastatine										
désogestrel										lévomépromazine										sorafénil										
dihydralazine										lopinavir										sulphaméthoxazole										
diltiazem										losartan										terbinafine										
diphénylhydramine										luméfántrine										tiranavir (avec ritonavir)										
dipyridamole										méthadone										topiramate										
disulfirame										métoclopramide										triméthoprim										
doxycycline										métronidazole										venlafaxine										
dronédarone										miconazole										vérapamil										
duloxétine										moclobémide										vinblastine										
efavirenz										modafinil										voriconazole										
erlotinib										natéglinide										zafirlukast										

	1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		1A2	2B6	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4/5	Pgp		
bosentan										isoniazide											phénobarbital										
carbamazépine										lansoprazole											phénytoïne										
cyclophosphamide										légumes (chou, brocoli)											primidone										
dexaméthasone										méprobamate											rifabutine										
efavirenz										métamizole											rifampicine										
elvitravir										millepertuis											ritonavir										
éthanol										modafinil											tabac (goudrons)										
étravirine										névirapine											topiramate										
felbamate										oméprazole																					
ifosfamide										oxcarbazépine																					

Tableau 3. Inducteurs des cytochromes P450 et de la Pgp

inducteur puissant (bleu foncé) inducteur modéré (bleu clair)

Inhibition

Cytochromes : L'impact dépend de : **a)** l'importance relative de la voie d'élimination inhibée par rapport à la clairance totale; **b)** présence ou non de métabolites actifs et **c)** concentrations d'inhibiteur. A l'arrêt du traitement inhibiteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (4 demi-vies). *Exemples* : l'amiodarone inhibe fortement l'activité du CYP2C9; associée à l'acénocoumarol, substrat du CYP2C9, elle en ralentira l'élimination, d'où un risque d'hémorragie justifiant une adaptation posologique et un suivi INR rapproché. La **fluoxétine** inhibe fortement l'activité du CYP2D6; associée à la **codéine**, elle peut en abolir l'efficacité (1 signifie que la codéine génère un métabolite actif, la morphine).

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et de la puissance de l'inhibiteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inhibiteur (4 demi-vies). *Exemple* : la **ciclosporine** inhibe fortement l'activité de la Pgp. Associée à l'**indinavir**, substrat de la Pgp, elle entraînera une augmentation de sa biodisponibilité.

Induction

Cytochromes : L'impact dépend de : **a)** importance relative de la voie d'élimination induite par rapport à la clairance totale; **b)** présence ou non de métabolites actifs et **c)** concentrations d'inducteur. A l'arrêt du traitement inducteur, l'activité du CYP retourne progressivement à la normale (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). *Exemple* : Le **millepertuis** induit progressivement et puissamment l'activité du CYP3A4. Il accélérera fortement l'élimination de l'**éthinyloestradiol**, substrat majeur du CYP3A4, et l'effet contraceptif ne sera plus assuré; il faudra donc prévoir un autre mode de contraception.

P-glycoprotéine : L'impact dépend de l'affinité du substrat pour ce transporteur, de la concentration et la puissance de l'inducteur. Comme pour les CYP, l'activité de la Pgp retourne progressivement à la normale à l'arrêt du traitement inducteur (>2 semaines après disparition de l'inducteur dans le sang). *Exemple* : la **rifampicine** induit fortement l'activité de la Pgp. Associée au **rivaroxaban**, substrat de la Pgp, elle entraînera une diminution de sa biodisponibilité.

Des tableaux dynamiques régulièrement mis à jour et comprenant davantage de molécules sont accessibles sur le site www.pharmacoclin.ch, rubrique Centre d'informations thérapeutiques et de pharmacovigilance > outils > carte dynamique des interactions médicamenteuses et CYP

Centre d'informations thérapeutique et de pharmacovigilance

Service de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpitaux Universitaires, 1211 Genève 14
Tél. 022 372 99 32 - Fax 022 372 99 45 - www.pharmacoclin.ch - Copyright SPTC - Genève, Octobre 2014

**ANNEXE : Tableau récapitulatif pour l'identification
des interactions plantes médicaments (213)**

	Cardiovasculaire				SNC							Antalgiques	Endocrin	Infectieux	GI	Respi	Autres																						
	Anticoagulant	Anti	Anti	Antiarythmie	Inhibiteurs	Diurétique	Drogonne	Antidépresseur	Antidépresseur	Antipsychotique	Antipsychotique	Antipsychotique	Narcotique	Anesthésique	Lithium	I	A	Aspirine	Opioides	Corticoïde	Antidiabétique	Contraception	Agents	Antifongique	Antibiotique	Antiparasitaire	Laxatif	I	Bronchodilatateur	Anti	Immunosuppresseur	Anti-cancer	Hépatoprotecteur	Hépatotoxique	Hypolipémiant	Autres			
AIL																																							
CASSIS(feuille)																																							
ECHINACEE																																							
ELEUTHERO																																							
GINGEMBRE																																							
GINKGO																																							
GINSENG																																							
HARPAGOPHYTUM																																							
MILLEPERTUISIS																																							
ORTHOSSIPHON																																							
ORTIE																																							
PRELE																																							
RÉGLISSE																																							
REINE DES PRES																																							
SAULE																																							
SOJA																																							
THE																																							

-  Interaction probable, qui ont de fortes chances de se produire, pour lesquelles il existe des études cliniques et/ou des rapports de cas
-  Interactions possibles, qui peuvent se produire, pour lesquelles il existe des études expérimentales in vitro et/ou animales
-  Interactions théoriques possibles pour lesquelles il n'existe pas de preuves cliniques ou expérimentales et dont la présomption n'est basée que sur des données pharmacocinétiques et/ou pharmacodynamiques.

ANNEXES : Tableau récapitulatif des interactions,
aliments médicaments, mécanismes, et conseils pratiques.

Familles ou molécules		Aliments susceptibles d'interagir	Mécanismes et Observations	Conseils et modalités de prise
<u>ANTICOAGULANTS</u>				
	Warfarine	Aliments riches en VIT K	Antagonisme (risque hémorragique)	Prise à distance des repas Précautions vis-à-vis des aliments riches en Vit K mais assurer un apport constant pour ne pas changer brusquement les habitudes alimentaires.
		Jus de pamplemousse, Ail, Canneberge(208,214)	Potentialisent la Warfarine par inhibition enzymatique du CYP (risque thromboembolique)	Assurer un apport constant en Vit K
	Acenocoumarol	Aliments riches en VIT K Aliments riches en lipides	Identique Warfarine Les lipides ↑ la libération des sels biliaires et ↓ VG et ↑ de l'absorption à cause d'une meilleure solubilité (26,214,215)	Identique Warfarine Modérer la consommation des aliments riches en gras ou les prendre à distance des repas.
	Fluindione	Aliments riches en VIT K et lipides (Identique Warfarine) Alcool	Inhibition enzymatique qui ↑ activité thérapeutiques(26,208,215)	Eviter la consommation d'alcool à cause des risque hémorragique
Héparine		Repas standard	Diminution du temps de demie vie (26,216)	
AOD : Rivaroxaban		Repas standard	↑ solubilité par l'alimentation donc ↑ de la BDO (217)	Prise au cours des repas
<u>ANTIHYPERTENSEURS</u>				
IEC	Quinalapril	Repas standard	↓ résorption surtout avec les fibres(26,208)	Pas de recommandations
	Enalapril	Jus de pamplemousse et aliments riches en lipides	↑BDO (26,208,218)	Prendre en dehors des repas
	Captopril	Aliments riches en K+ et NaCl	↓BDO de 42 à 56% et risque d'hyperkaliémie (26,209,210,219)	A prendre au moins 30 avant le repas et limiter les apports en sel
ARA II		Pas de spécificité alimentaire	↓BDO principalement du valsartan insignifiant sur le plan clinique (220)	Pas de recommandations. Peu être pris à n'importe quelle moment

BETA BLOQUANT	Aténolol	Jus de pamplemousse et produits laitiers	↓ absorption et BDO par le calcium et ↓ Cmax et AUC avec Tmax inchangés par les jus de pamplemousse(207)	Eviction de ces aliments au cours du traitement
	Propranolol Labetolol Oxyproprenolol	Repas standard Alcool	↓ vitesse d'absorption et du premier passage hépatique donc ↑ BDO Risque d'apparition d'effets psychiques(26,209,220)	Prise conseillée le matin pendant les repas sur pour les molécules à fort coefficient d'extraction hépatiques. Exclure l'alcool pendant le traitement.
	Sotalol	Aliments à fortes teneurs en calcium	Hypothèse de chélation par le calcium mais cliniquement insignifiant (26)	Pas de recommandations
IC	Nifédipine	Repas standard	↓ absorption qui retarde les effets ↑ Biodisponibilité pour les formes à libérations prolongés(26,208)	Prendre à distance des repas
	Féلودipine	Aliments riches en lipides	↑BDO (209)	Prendre à distance des repas avec régime normosodé
	Vérapamil	Aliments riches en protéines	↓ absorption (26)	Eviction ou prise à distance des repas.
Diurétiques	Acétazolamide	Repas standard	↓ intensité d'absorption (26,220)	Prendre à distance des repas
	Spironolactone	Repas standard Régime riche en K	↓ VG et meilleure solubilité à cause des sels biliaires donc BDO ↑(26,38,210) Risque d'hyperkaliémie	Une prise au cours du repas est fortement recommandée et éviter les aliments riches en K+.
	Triamtérène	Repas riches en NaCl et K+	Risque d'hyperkaliémie(26)	
<u>ANTIARYTHMIQUES</u>				
Digoxine		Interactions avec les repas riches en fibres alimentaires	↓ absorption et de la biodisponibilité de la digoxine avec une répercussion clinique pas complètement établie (26,208,209)	Eviction des aliments riches en fibres durant le traitement car il s'agit d'un médicament à marge thérapeutique étroite
Procainamide		Repas gras	↑ absorption et réduction des effets secondaires (220)	Une prise au cours des repas est recommandée
Cardioquinine		Aliments augmentant le pH des urines (Lait et produits laitiers)	Troubles digestifs et baisse de l'élimination urinaire (210,220)	Une prise au cours des repas est recommandée ainsi que l'éviction des aliments en question

<u>ANTI DIABETIQUES</u>				
Metformine		Repas à forte teneur en fibre Boissons alcoolisées	↓ absorption et des taux sanguins Les effets du lactate sont aggravés par les boissons alcoolisées (26,38)	Peu être pris avec ou sans repas mais éviter les aliments riches en fibres et l'alcool
Ascarbose, Glimépiride, toglitazone		Repas standard Alcool	BDO fortement améliorée par la prise alimentaire notamment par l'action des sécrétions biliaires pour le toglitazone (209)	A prendre pendant le repas
Glipizide		Alcool Repas standard	Résorption peu diminuée par les aliments Prolongation de l'effet hypoglycémiant par les boissons alcoolisées (210)	Prise 30 minutes avant le repas et éviction des boissons alcoolisées
Insuline		Alcool	Prolongation de l'effet hypoglycémiant (220)	Eviction de l'alcool pendant le traitement
<u>ANTIULCEREUX</u>				
IPP	Oméprazole Lansoprazole	Repas standard	↓ résorption (209,219)	Prise avant les repas
	Esomeprazole	Repas gras	↓ BDO (220)	Prise à distance des repas
Anti H2	Famotidine Cimétidine Ranitidine	Repas standard et riches en Caféine et aliments acidifiants	↑ résorption et accompagné d'un risque de surdosage (208,210)	A prendre une heure après le repas et éviction des aliments acidifiant de l'estomac.
Misoprostol		Repas standard	↓ résorption et une réduction des effets secondaires(208,210,220)	Dans le but d'améliorer la tolérance digestive une prise pendant le repas est recommandée
<u>HYPOLIPEMIANTS</u>				
Statines	Simvastatine	Jus d'agrumes (citron pamplemousse)	↑ BDO par le jus de pamplemousse et non affecté par une diète standard (221)	Pas de recommandation officielle mais prendre en compte la consommation de ces boissons pendant le traitement
	Atorvastatine Pitavastatine	Jus de pamplemousse et analogues	Diminution de 83% de l'aire sous la courbe de l'atorvastatine et de 13% pour la pitavastatine (218)	Précaution avec le jus de pamplemousse pendant me traitement

	Lovastatine	Jus de pamplemousse et aliments riches en fibres	Biodisponibilité améliorée par les repas ordinaires et diminué par les jus de pamplemousse (208,220)	Une prise pendant les repas est fortement recommandée avec une éviction du jus de pamplemousse et des aliments riches en fibres.
Fénofibrates		Repas standard	Résorption et biodisponibilité améliorée par les repas (38,209,220)	A prendre pendant les repas
<u>ANALGESIQUES ANTIPYRETIQUES</u>				
Paracétamol		Alcool et aliments riches en fibres	Ralentissement de l'absorption avec atteintes hépatiques avec l'alcool (208,209)	Une prise à jeun est préconisé avec précaution avec l'alcool
Codéine		Repas standard	Baisse des événements indésirables avec potentialisation de la sédation par l'alcool (210,220)	Prise pendant la diète avec alcool à éviter pendant le traitement
Aspirine, méthadone		Repas standard	↑ résorption	Prendre pendant le repas
Morphine		Boissons alcoolisées	Effet sédatif potentialisé par l'alcool(220)	Eviter les boisson alcoolisées
<u>AINS</u>				
Tous les AINS		Repas standard	↑ VG donc délai d'action prolongé. L'impact est minimisé pour un traitement chronique mais significatif pour les douleurs aiguës (208,209)	Prise au cours du repas pour protéger l'estomac pour le traitement chronique et aigue
<u>CORTICOIDES</u>				
Prednisonne et prednisolone, hydrocortisone,		Aliments riches en sel Repas standard	Baisse de la résorption et donc des effets indésirables associés aux corticoïdes (208,220)	A prendre pendant le repas et surveiller la consommation du sel
Aldostérone, Corticostérone		Reglisse, aliments riches en sel	↓ sensibilité des récepteurs au cortisol à cause de la glycyrrhizine contenu dans la réglisse (209)	La réglisse et l'alcool sont contre indiquées et la limitation des apports en sels est recommandée.
<u>ANTIPARKINSONNIENS</u>				
			↓ de la résorption suite à un phénomène de compétition	Prise à distance des repas en dehors de troubles

Lévodopa Methyldopa	Fibres alimentaires	↑absorption par diminution de l'acidité et ralentissement de VG (208)	gastros intestinaux. L'apport protéique ne sera diminué mais redistribué tout au long de la journée
Ropinirole	Repas standard et repas riches en lipides	Baisse de l'absorption, de VG et des paramètres pharmacocinétiques vidange gastrique (26,208,220)	Prise en dehors des repas
<u>ANTIPILETIQUES</u>			
Phénytoïne	Repas qui inhibent la vidange gastrique	La vidange gastrique est retardée, cela améliore et accélère la distribution et augmente la résorption. Diminution de la biodisponibilité de 16% (208,222)	Prise au cours du repas tout en évitant les aliments sources de protéines
Carbamazépine	Aliments riches en gras Fibres alimentaires Jus de pamplemousse	↑ des sécrétions biliaires, et ↑ de la solubilité et donc ↑ de la résorption La biodisponibilité des formes solides augmente de 22% avec la prise alimentaire. Mais elle est diminuée par les fibres alimentaires. - ↑ BDO, avec des effets indésirables. (208,210,222)	Précaution avec ses aliments pour limiter le risque de toxicité
Phénobarbital	Alcool et Vitamine C	Baisse de l'efficacité du traitement (38)	Eviction de ces aliments
Acide valproïque	Repas standard Alcool	Effet indésirable diminué par les repas. Majoration des effets sédatifs par l'alcool. (220)	A prendre au cours des repas pour diminuer les effets indésirables. Evincer l'alcool et les boissons gazeuses

<u>ANTIDEPRESSEURS</u>			
Tricycliques (Imipramine, amitriptyline...)	Boissons alcoolisées Fibres alimentaires	Diminution de la biodisponibilité et majoration des effets sédatifs	Limiter les apports en fibres et éviter la consommation d'alcool.
IRSS (Fluoxétine)	Repas standard	Inhibition de la résorption sans répercussion clinique significative	Prise pendant ou en dehors des repas
	Aliments riches en caféine	Inhibition du CYP1A2 (208,220)	
IMAO (Iproniazide)	Aliments riches en Tyramine Alcool	Risque de crises d'hypertension avec les aliments riches en tyramine (223)	Eviter la consommation d'alcool, et des aliments riches en tyramine et de la caféine.
<u>NEUROLEPTIQUES</u>			
Ziprazidone Zuclopenthixol	Repas standard	Augmentation de la biodisponibilité par la prise alimentaire	Prise conseillée au cours des repas et éviction des boissons alcoolisées
	Alcool	Majoration des effets sédatifs par l'alcool (208,220)	
Tous les neuroleptiques	Alcool	Majoration des effets sédatifs (208,220)	Eviter les boissons alcoolisées
<u>BETALACTAMINES</u>			
Pénicilline G et Pénicilline V	Boissons alcoolisées, fibres et lait.	Le repas augmente l'acidité gastrique ce qui dégrade les principes actifs ↓BDO par adsorption sur les fibres non solubles et par inhibition de l'absorption. (208,220,222,224)	Prise en dehors des repas pour limiter l'effet de l'acidité gastrique Evincer l'alcool
Ampicilline	Repas standard et jus de fruits	Dégradation par le pH de l'estomac(26,208)	A prendre à distance des repas pour améliorer l'absorption
Amoxicilline / Acide clavulanique / Oxacilline	Fibres alimentaires Lait et boissons acidifiants et jus de fruits	Baisse de la BDO de 21% par les fibres alimentaires Inhibition de l'absorption en contact avec le repas (26,225)	A prendre en dehors des repas pour une meilleure résorption

Céphalosporines (Cefuroxime, céfépime, ceftriaxone)	Repas standard	Ralentissement de la vidange gastrique avec une augmentation de la biodisponibilité (26)	A prendre pendant le repas pour une meilleure efficacité
<u>CYCLINES</u>			
Oxytétracycline Tétracycline Minocycline Doxycycline	Aliments riches en cations divalents (Ca, Mg, Zn, Fe, Al), le lait Jus de pamplemousse Café	Diminution de la BDO par un phénomène de chélation et baisse de la solubilité par les aliments alcalin comme le lait(209,210,218)	Pris à distance des repas avec éviction du lait et de la caféine pour la tétracycline l'oxytétracycline
<u>QUINOLONES</u>			
Ciprofloxacine Norfloxacine Moxifloxacine Lévofloxacine	Aliments riches en calcium et plus généralement en cations divalents Caféine	Diminution de la BDO par un phénomène de chélation et baisse de la solubilité par les aliments alcalin comme le lait (209,210,218)	Pris à distance des repas avec éviction du lait pour la ciprofloxacine et la lévofloxacine de la caféine
<u>MACROLIDES</u>			
Azithromycine Clarithromycine Josamycine	Repas standard	Diminution de la BDO par dégradation dans l'acidité gastrique et baisse de la résorption par les aliments sous forme de de film sur les entérocytes vide(222)	Prise dans un estomac vide ou à distance des repas
Erythromycine	Repas standard, boissons gazeuses, jus de pamplemousse	Diminution de la BDO par dégradation dans l'acidité gastrique et baisse de la résorption par les aliments sous forme de de film sur les entérocytes vide (26,208,220)	Même recommandation que l'azithromycine et évincer le jus de pamplemousse et les potentiels inhibiteurs enzymatiques
Lyncomycine	Edulcorants et sels de Ca et de Na, et cyclamate	Inhibition de l'absorption digestive, et complexation par les cyclamates abaissant la biodisponibilité de 75% (26,222)	Prise à distance des repas avec une grande quantité d'eau



Bibliographies



- [1] Custodio JM, Wu CY, Benet LZ. Predicting drug disposition, absorption/elimination/transporter interplay and the role of food on drug absorption. *Adv Drug Deliv Rev.* mars 2008;60(6):717-33.
- [2] Lindenberg M, Kopp S, Dressman JB. Classification of orally administered drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines according to the biopharmaceutics classification system. *Eur J Pharm Biopharm.* sept 2004;58(2):265-78.
- [3] Levêque D, Lemachatti J, Nivoix Y, Coliat P, Santucci R, Ubeaud-Séquier G, et al. Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique. *Rev Médecine Interne.* févr 2010;31(2):170-9.
- [4] Biodisponibilité des médicaments - Pharmacologie clinique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD.. Disponible sur:
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/m%C3%A9tabolisme-des-m%C3%A9dicaments>
- [5] Nicolle E. Cours L3 Pharmacie-Université Joseph Fourier-Grenoble 1-UE Pathologies, sciences biologiques et thérapeutiques- « Module » Bases de la conception des substances actives d'origine naturelle et synthétique. 2011.
- [6] Distribution. Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/mobile/pharmacologie/devenir-normal-du-medicament-dans-l-organisme/36-etapes-du-devenir/73-distribution>
- [7] Métabolisme des médicaments - Pharmacologie clinique [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. Disponible sur:
<https://www.msmanuals.com/fr/professional/pharmacologie-clinique/pharmacocin%C3%A9tique/m%C3%A9tabolisme-des-m%C3%A9dicaments>

- [8] Finnigan JD, Young C, Cook DJ, Charnock SJ, Black GW. Cytochromes P450 (P450s): A review of the class system with a focus on prokaryotic P450s. In: *Advances in Protein Chemistry and Structural Biology* [Internet]. Elsevier; 2020. p. 289-320. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1876162320300560>
- [9] Stanke-Labesque F. Cours PACES-Université Joseph Fourier-Grenoble 1-UE6 Pharmacologie-Initiation à la connaissance du médicament-Chapitre 2 : Aspects pharmacocinétiques. [Internet]. Université Joseph Fourier-Grenoble 1; 2011.
- [10] Clairance de la créatinine mesurée et corrigée | SFNDT [Internet]. Disponible sur:
<https://www.sfndt.org/professionnels/calculateurs/clairance-de-la-creatinine-mesuree-et-corrigee>
- [11] Fonrose X. Cours L2 Pharmacie-Université Joseph Fourier-Grenoble 1-UE Pharmacologie-Pharmacocinétique. 2011.
- [12] Interactions médicamenteuses . Disponible sur:
<https://pharmacomedicale.org/pharmacologie/risque-des-medicaments/50-interactions-medicamenteuses>
- [13] Caruba T, Jaccoulet E. Définitions de la pharmacodynamie. In: *Pharmacologie et thérapeutiques* [Internet]. Elsevier; 2015. p. 17-21. Disponible sur:
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B978229474634500003X>
- [14] B. Jáuregui-Garrido y I. Jáuregui-Lobera -. INTERACCIONES ENTRE FÁRMACOS ANTIHIPERTENSIVOS Y ALIMENTOS. *Nutr Hosp.* 1 nov 2012;(6):1866-75.
- [15] Genser D. Food and Drug Interaction: Consequences for the Nutrition/Health Status. *Ann Nutr Metab.* 2008;52(Suppl. 1):29-32.
- [16] Beerah M. Clinical pharmacology of atovaquone and proguanil hydrochloride. *J Travel Med.* mai 1999;6 Suppl 1:S13-17.

- [17] marieb_anatomie_11e.pdf [Internet]. [cité 26 oct 2022]. Disponible sur: https://fr.usembassy.gov/wp-content/uploads/sites/50/marieb_anatomie_11e.pdf
- [18] Laprise A, Comeau R. Dossier thématique. *Bull Hist Polit.* 2000;8(2-3):10.
- [19] Bergström CAS, Andersson SBE, Fagerberg JH, Ragnarsson G, Lindahl A. Is the full potential of the biopharmaceutics classification system reached? *Eur J Pharm Sci.* juin 2014;57:224-31.
- [20] Rainsford KD, Bjarnason I. NSAIDs: take with food or after fasting? *J Pharm Pharmacol.* avr 2012;64(4):465-9.
- [21] Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S. Effects of food on pharmacokinetics of immediate release oral formulations of aspirin, dipyron, paracetamol and NSAIDs – a systematic review. *Br J Clin Pharmacol.* sept 2015;80(3):381-8.
- [22] Klueglich M, Ring A, Scheuerer S, Trommeshauser D, Schuijt C, Liepold B, et al. Ibuprofen Extrudate, a Novel, Rapidly Dissolving Ibuprofen Formulation: Relative Bioavailability Compared to Ibuprofen Lysinate and Regular Ibuprofen, and Food Effect on All Formulations. *J Clin Pharmacol.* sept 2005;45(9):1055-61.
- [23] Stockley IH, Baxter K. *Stockley's drug interactions: a source book of interactions, their mechanisms, clinical importance and management.* 9 ed (2010). Oxford: Blackwell Scientific; 1981.
- [24] Singh BN, Malhotra BK. Effects of Food on the Clinical Pharmacokinetics of Anticancer Agents: Underlying Mechanisms and Implications for Oral Chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(15):1127-56.
- [25] Food interactions and oral anticancer therapy | PPME [Internet]. Disponible sur: https://ppme.i2ct.eu/ejop_article/food-interactions-and-oral-anticancer-therapy
- [26] Jean Louis Saulnier, Marc T. *Médicaments, heure, tabac et alimentation.* Frison-Roche; 1993. 236 p. (Collection APHIF).

- [27] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0131787.htm#Rcp_5_2_PropPharmacocinetique_3
- [28] Cyphert EL, Wallat JD, Pokorski JK, Von Recum HA. Erythromycin Modification That Improves Its Acidic Stability while Optimizing It for Local Drug Delivery. *Antibiotics*. juin 2017;6(2):11.
- [29] Kim YH, Heinze TM, Beger R, Pothuluri JV, Cerniglia CE. A kinetic study on the degradation of erythromycin A in aqueous solution. *Int J Pharm*. 1 mars 2004;271(1-2):63-76.
- [30] Erythromycin: MedlinePlus Drug Information . Disponible sur: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682381.html>
- [31] Overdiek HW, Merkus FW. Influence of food on the bioavailability of spironolactone. *Clin Pharmacol Ther*. nov 1986;40(5):531-6.
- [32] Melander A, Danielson K, Seherstén B, Thulin T, Wåhlin E. Enhancement by food of canrenone bioavailability from spironolactone. *Clin Pharmacol Ther*. juill 1977;22(1):100-3.
- [33] Spironolactone: MedlinePlus Drug Information [Internet]. Disponible sur: <https://medlineplus.gov/druginfo/meds/a682627.html>
- [34] Borin MT, Driver MR, Forbes KK. Effect of Timing of Food on Absorption of Cefpodoxime Proxetil. *J Clin Pharmacol*. mai 1995;35(5):505-9.
- [35] Borin MT, Forbes KK. Effect of food on absorption of cefpodoxime proxetil oral suspension in adults. *Antimicrob Agents Chemother*. janv 1995;39(1):273-5.
- [36] Hughes GS, Heald DL, Barker KB, Patel RK, Spillers CR, Watts KC, et al. The effects of gastric pH and food on the pharmacokinetics of a new oral cephalosporin, cefpodoxime proxetil. *Clin Pharmacol Ther*. déc 1989;46(6):674-85.

- [37] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0303657.htm>
- [38] Desmedt AS. Aliments et médicaments: principales interactions [Thèse d'exercice]. [Lille, France]: Université du droit et de la santé; 2011.
- [39] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0211984.htm>
- [40] Ogunbona FA, Smith IF, Olawoye OS. Fat contents of meals and bioavailability of griseofulvin in man. *J Pharm Pharmacol*. 12 avr 2011;37(4):283-4.
- [41] Aoyagi N, Ogata H, Kaniwa N, Ejima A. Effect of food on the bioavailability of griseofulvin from microsize and PEG ultramicrosize (GRIS-PEGR) plain tablets. *J Pharmacobiodyn*. 1982;5(2):120-4.
- [42] Olson JM, Troxell T. Griseofulvin. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537323/>
- [43] anx_55613_fr.pdf [Internet]. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register//anx_55613_fr.pdf
- [44] Koch KM, Reddy NJ, Cohen RB, Lewis NL, Whitehead B, Mackay K, et al. Effects of Food on the Relative Bioavailability of Lapatinib in Cancer Patients. *J Clin Oncol*. 10 mars 2009;27(8):1191-6.
- [45] Revue générale de la sécrétion acide - Troubles gastro-intestinaux [Internet]. Édition professionnelle du Manuel MSD. [cité 8 nov 2022]. Disponible sur: <https://www.msmanuals.com/fr/professional/troubles-gastro-intestinaux/gastrite-et-A9tion-acide>
- [46] 2002_29_5.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_clinique_s/documents/2002_29_5.pdf

- [47] Belleville T, Pautas É, Gaussem P, Siguret V. Management of vitamin K antagonists in the elderly. *Ann Biol Clin (Paris)*. mars 2014;72(2):185-92.
- [48] Castot A. Hospitalisations dues aux effets indésirables des médicaments : résultats d'une étude nationale Point sur la nouvelle campagne d'information sur les traitements anticoagulants antivitamine K. :3.
- [49] Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA*. 9 mai 2001;285(18):2370-5.
- [50] Montastruc JL. Antivitamines K, in *La maladie thrombo-embolique veineuse*. PARIS: Elsevier Masson; 2015. 249 p.
- [51] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0192847.htm#Rcp_4_2_PosAdmin_1
- [52] Mahé I, Bal dit Sollier C, Duru G, Lamarque H, Bergmann JF, Drouet L. Utilisation et suivi biologique des antivitamines K en pratique médicale courante: Résultats français de l'étude internationale ISAM chez des patients ayant une fibrillation auriculaire. *Presse Médicale*. 1 déc 2006;35(12, Part 1):1797-803.
- [53] Booth SL, Centurelli MA. Vitamin K: A Practical Guide to the Dietary Management of Patients on Warfarin. *Nutr Rev*. 27 avr 2009;57(9):288-96.
- [54] Chang CH, Wang YW, Yeh Liu PY, Kao Yang YH. A practical approach to minimize the interaction of dietary vitamin K with warfarin. *J Clin Pharm Ther*. févr 2014;39(1):56-60.
- [55] Bal dit Sollier C, Drouet L. Vitamine K, antivitamine K et alimentation. *Cah Nutr Diététique*. déc 2009;44(6):273-7.

- [56] Vital-Durand D, Claire Le Jeunne. DOROSZ Guide pratique des médicaments. MALOINE; 2022. 2048 p.
- [57] Violi F, Lip GY, Pignatelli P, Pastori D. Interaction Between Dietary Vitamin K Intake and Anticoagulation by Vitamin K Antagonists: Is It Really True? A Systematic Review. *Medicine (Baltimore)*. mars 2016;95(10):e2895.
- [58] Pernod G, Godier A, Gozalo C, Blanchard P, Sié P. Prise en charge des surdosages en antivitamines K, des situations à risque hémorragique et des accidents hémorragiques chez les patients traités par antivitamines K en ville et en milieu hospitalier. *J Mal Vasc*. sept 2008;33:S70-1.
- [59] Karlson B, Leijd B, Hellström K. On the influence of vitamin K-rich vegetables and wine on the effectiveness of warfarin treatment. *Acta Med Scand*. 1986;220(4):347-50.
- [60] Pedersen FM, Hamberg O, Hess K, Ovesen L. The effect of dietary vitamin K on warfarin-induced anticoagulation. *J Intern Med*. juin 1991;229(6):517-20.
- [61] Lubetsky A, Dekel-Stern E, Chetrit A, Lubin F, Halkin H. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb Haemost*. mars 1999;81(3):396-9.
- [62] Lurie Y, Loebstein R, Kurnik D, Almog S, Halkin H. Warfarin and vitamin K intake in the era of pharmacogenetics: Warfarin, vitamin K and genetics. *Br J Clin Pharmacol*. août 2010;70(2):164-70.
- [63] M Cushman, SL B. The association of vitamin K status with warfarin sensitivity at the onset of treatment. *Br J Haematol*. 2001.
- [64] Lubetsky A, E DS, Chetrit A. Vitamin K intake and sensitivity to warfarin in patients consuming regular diets. *Thromb Haemost*. 1999;81: 396-9.
- [65] Franco V, Polanczyk CA, N C, Rohde LE. Role of dietary vitamin K intake in chronic oral anticoagulation: prospective evidence from observational and randomized protocols. *Am J Med*. 2004;116: 651-6.

- [66] Khan T, Wynne H, Wood P, Torrance A. Dietary vitamin K influences intra-individual variability in anticoagulant response to warfarin. *Br J Haematol.* 2004;124: 348-54.
- [67] Assis MC, ER R, Ávila CW, Polanczyk CA. Improved oral anticoagulation after a dietary vitamin K-guided strategy. A randomized controlled trial. *Circulation.* 2009;120: 1115-22.
- [68] Rohde LE, de Assis MCS, Rabelo ER. Dietary vitamin K intake and anticoagulation in elderly patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* janv 2007;10(1):1-5.
- [69] Park JN, Lee JS, Noh MY, Sung MK. Association Between Usual Vitamin K Intake and Anticoagulation in Patients Under Warfarin Therapy. *Clin Nutr Res.* oct 2015;4(4):235-41.
- [70] Interference of dairy products with the absorption of ciprofloxacin - PubMed [Internet]. [cité 15 nov 2022]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1934862/>
- [71] Frost RW, Carlson JD, Dietz AJ, Heyd A, Lettieri JT. Ciprofloxacin pharmacokinetics after a standard or high-fat/high-calcium breakfast. *J Clin Pharmacol.* oct 1989;29(10):953-5.
- [72] Minami R, Inotsume N, Nakano M, Sudo Y, Higashi A, Matsuda I. Effect of milk on absorption of norfloxacin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* déc 1993;33(12):1238-40.
- [73] Neuvonen PJ, Kivistö KT. Milk and yoghurt do not impair the absorption of ofloxacin. *Br J Clin Pharmacol.* mars 1992;33(3):346-8.
- [74] Stass H, Kubitzka D. Profile of moxifloxacin drug interactions. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am.* 15 mars 2001;32 Suppl 1:S47-50.

- [75] Lee LJ, Hafkin B, Lee ID, Hoh J, Dix R. Effects of food and sucralfate on a single oral dose of 500 milligrams of levofloxacin in healthy subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* oct 1997;41(10):2196-200.
- [76] Dudley MN, Marchbanks CR, Flor SC, Beals B. The effect of food or milk on the absorption kinetics of ofloxacin. *Eur J Clin Pharmacol.* 1991;41(6):569-71.
- [77] Jung H, Peregrina AA, Rodriguez JM, Moreno-Esparza R. The influence of coffee with milk and tea with milk on the bioavailability of tetracycline. *Biopharm Drug Dispos.* juill 1997;18(5):459-63.
- [78] Cook HJ, Mundo CR, Fonseca L, Gasque L, Moreno-Esparza R. Influence of the diet on bioavailability of tetracycline. *Biopharm Drug Dispos.* août 1993;14(6):549-53.
- [79] Meyer FP. Minocycline for acne. Food reduces minocycline's bioavailability. *BMJ.* 27 avr 1996;312(7038):1101.
- [80] Welling PG, Koch PA, Lau CC, Craig WA. Bioavailability of tetracycline and doxycycline in fasted and nonfasted subjects. *Antimicrob Agents Chemother.* mars 1977;11(3):462-9.
- [81] Résumé des caractéristiques du produit - CIPROFLOXACINE ACCORD 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments . Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62751915&typedoc=R>
- [82] Mitchell DY, Heise MA, Pallone KA, Clay ME, Nesbitt JD, Russell DA, et al. The effect of dosing regimen on the pharmacokinetics of risedronate. *Br J Clin Pharmacol.* oct 1999;48(4):536-42.
- [83] Timing of food intake has a marked effect on the bioavailability of clodronate - PubMed . Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10913925/>
- [84] Gertz BJ, Holland SD, Kline WF, Matuszewski BK, Freeman A, Quan H, et al. Studies of the oral bioavailability of alendronate. *Clin Pharmacol Ther.* sept 1995;58(3):288-98.

- [85] Mouly S. Variation De La Reponse En Fonction Des Etats Pathologiques [Internet]. [cité 9 janv 2017]. Disponible sur: regis.sainz.free.fr/cours_M2/UE1.
- [86] Interactions médicamenteuses et cytochromes - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 févr 2023]. Disponible sur: [https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/\(offset\)/1](https://archiveansm.integra.fr/Dossiers/Interactions-medicamenteuses/Interactions-medicamenteuses-et-cytochromes/(offset)/1)
- [87] Healy DP, Polk RE, Kanawati L, Rock DT, Mooney ML. Interaction between oral ciprofloxacin and caffeine in normal volunteers. *Antimicrob Agents Chemother.* avr 1989;33(4):474-8.
- [88] Carrillo JA, Benitez J. Clinically significant pharmacokinetic interactions between dietary caffeine and medications. *Clin Pharmacokinet.* août 2000;39(2):127-53.
- [89] Liwanpo L, Hershman JM. Conditions and drugs interfering with thyroxine absorption. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* déc 2009;23(6):781-92.
- [90] Abernethy DR, Todd EL. Impairment of caffeine clearance by chronic use of low-dose oestrogen-containing oral contraceptives. *European Journal of Clinical Pharmacology.* 1985; 28(4):425-428.
- [91] Pollock BG, Wylie M, Stack JA, et al. Inhibition of caffeine metabolism by estrogen replacement therapy in postmenopausal women. *The Journal of Clinical Pharmacology.* 1999; 39(9):936-940.
- [92] Williamson E, Driver S, Baxter K. Stockley's herbal medicines interactions: a guide to the interactions of herbal medicines, dietary supplements and nutraceuticals with conventional medicines. Londres: Pharmaceutical Press; 2009. 423 p.
- [93] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0219695>.
- [94] Nieber K. The Impact of Coffee on Health. *Planta Med.* nov 2017;83(16):1256-63.

- [95] Yamaji T, Harada T, Hashimoto Y, Nakano Y, Kajikawa M, Yoshimura K, et al. Relationship of Daily Coffee Intake with Vascular Function in Patients with Hypertension. *Nutrients*. janv 2022;14(13):2719.
- [96] Mahlkecht U, Weidmann E, Seipelt G. The irreplaceable image: Black tea delays recovery from iron-deficiency anemia. *Haematologica*. mai 2001;86(5):559.
- [97] Gabrielli GB, De Sandre G. Excessive tea consumption can inhibit the efficacy of oral iron treatment in iron-deficiency anemia. *Haematologica*. 1995;80(6):518-20.
- [98] Fan FS. Iron deficiency anemia due to excessive green tea drinking. *Clin Case Rep*. 5 oct 2016;4(11):1053-6.
- [99] Bruneton J, Poupon E. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*. 5e édition. Paris: Lavoisier, Tec & Doc; 2016.
- [100] NUT2011sa0108.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0108.pdf>
- [101] NUT2011sa0139.pdf [Internet]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0139.pdf>
- [102] Ciqual Table de composition nutritionnelle des aliments [Internet]. Disponible sur: <https://ciqual.anses.fr/>
- [103] Rozenberg, Serge, Jean-Jacques Body, Olivier Bruyère, Pierre Bergmann, Maria Luisa Brandi, Cyrus Cooper, Jean-Pierre Devogelaer, et al. 2016. « Effects of Dairy Products Consumption on Health: Benefits and Beliefs--A Commentary from the Belgian Bone Club and the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases ». *Calcified Tissue International* 98 (1): 1-17.
- [104] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0230954.htm>
- [105] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. [cité 28 nov 2022]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0323869.htm>

- [106] Singh BN, Malhotra BK. Effects of food on the clinical pharmacokinetics of anticancer agents: underlying mechanisms and implications for oral chemotherapy. *Clin Pharmacokinet.* 2004;43(15):1127-56.
- [107] Résumé des Caractéristiques du Produit [Internet]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0250056.htm>
- [108] 108. Mouly S, Morgand M, Lopes A, Lloret-Linares C, Bergmann JF. Interactions médicaments–aliments en médecine interne : quels messages pour le clinicien ? *Rev Médecine Interne.* 1 août 2015;36(8):530-9.
- [109] Bailey DG, Spence JD, Edgar B, Bayliff CD, Arnold JM. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Investig Med Med Clin Exp.* déc 1989;12(6):357-62.
- [110] Bailey DG, Dresser G, Arnold JMO. Grapefruit–medication interactions: Forbidden fruit or avoidable consequences? *Can Med Assoc J.* 5 mars 2013;185(4):309-16.
- [111] The effects of fruit juices on drug disposition: a new model for drug interactions - PubMed [Internet]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14641551/>
- [112] Bailey DG. Fruit juice inhibition of uptake transport: a new type of food-drug interaction: Fruit juice-drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* nov 2010;70(5):645-55.
- [113] Bailey DG. Predicting clinical relevance of grapefruit-drug interactions: a complicated process. *J Clin Pharm Ther.* avr 2017;42(2):125-7.
- [114] a5_cytochromes_6_2.pdf [Internet]. Disponible sur: https://www.hug.ch/sites/hde/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_clinique/s/a5_cytochromes_6_2.pdf
- [115] Kirby BJ, Unadkat JD. Grapefruit juice, a glass full of drug interactions? *Clin Pharmacol Ther.* mai 2007;81(5):631-3.

- [116] Andrade C. Fruit juice, organic anion transporting polypeptides, and drug interactions in psychiatry. *J Clin Psychiatry*. nov 2014;75(11):e1323-1325.
- [117] Dolton MJ, Roufogalis BD, McLachlan AJ. Fruit juices as perpetrators of drug interactions: the role of organic anion-transporting polypeptides. *Clin Pharmacol Ther*. nov 2012;92(5):622-30.
- [118] Fernandez N, Garcia JJ, Diez MJ, Sahagun AM, Díez R, Sierra M. Effects of dietary factors on levodopa pharmacokinetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. mai 2010;6(5):633- 42.
- [119] Robertson DR, Higginson I, Macklin BS, Renwick AG, Waller DG, George CF. The influence of protein containing meals on the pharmacokinetics of levodopa in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. avr 1991;31(4):413- 7.
- [120] Cereda E, Barichella M, Pezzoli G. Controlled-protein dietary regimens for Parkinson's disease. *Nutr Neurosci*. févr 2010;13(1):29- 32.
- [121] Cereda E, Barichella M, Pedrolli C, Pezzoli G. Low-protein and protein redistribution diets for Parkinson's disease patients with motor fluctuations: A systematic review. *Mov Disord*. 15 oct 2010;25(13):2021- 34.
- [122] Bonnici A, Ruiner C-E, St-Laurent L, Hornstein D. An Interaction Between Levodopa and Enteral Nutrition Resulting in Neuroleptic Malignant-Like Syndrome and Prolonged ICU Stay. *Ann Pharmacother*. sept 2010;44(9):1504- 7.
- [123] EFSA Panel on Biological Hazards (BIOHAZ). Scientific Opinion on risk based control of biogenic amine formation in fermented foods. *EFSA J*. 1 oct 2011;9(10):n/an/a.
- [124] Coatrieux C. Monoamine oxydases et athérosclérose: signalisation mitogène et étude in vivo [Thèse de doctorat]. [Toulouse, France]: Université Paul Sabatier; 2007.
- [125] Brown C, Taniguchi G, Yip K. The monoamine oxidase inhibitor-tyramine 125 interaction. *J Clin Pharmacol*. juin 1989;29(6):529- 32.

- [126] Bonnet U. Moclobemide: therapeutic use and clinical studies. *CNS Drug Rev.* 2003;9(1):97- 140.
- [127] J L Schlienger. *Fibres alimentaires Chapitre 9.*
- [128] Boclé JChr, Champ M, Berta JL. Les fibres alimentaires : déterminants physico-chimiques, définition, aspects analytiques et physiologiques. *Cah Nutr Diététique.* févr 2005;40(1):15-21.
- [129] Perlman BB. Interaction between lithium salts and ispaghula husk. *Lancet* 1990; 17: 335.
- [130] Toutoungi M, Schulz P, Widmer J, Tissot R. [Probable interaction of psyllium and lithium]. [Artículo en francés]. *Thérapie* 1990; 45: 358-60.
- [131] Stewart DE. High-fiber diet and serum tricyclic antidepressant levels. *J Clin Psychopharmacol* 1992; 12: 438-40.
- [132] Issy AM, Lanchote VL, De Carvalho D, Silva HC. Lack of kinetic interaction between valproic acid and citrus pectin. *Ther Drug Monit* 1997; 19: 516-20.
- [133] Diez MJ, Garcia JJ, Prieto C, Fernández N, Sahagún A, Sierra M. The hydrosoluble fiber *Plantago ovata* husk improves levodopa (with carbidopa) bioavailability after repeated administration. *J Neurol Sci* 2008; 271: 15-20.
- [134] García JJ, Fernández N, Carriedo D et al. Hydrosoluble fiber (*Plantago ovata* husk) and levodopa I: experimental study of the pharmacokinetic interaction. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 497-503.
- [135] Astarloa R, Mena MA, Sánchez V, Vega L y Yébenes JG. Clinical and pharmacokinetic effects of a diet rich in insoluble fiber on Parkinson disease. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15: 375-80.
- [136] Tuomilehto J, Silvasti M, Manninen V, Uusitupa M, Aro A. Guar gum and gemfibrozil: an effective combination in the treatment of hypercholesterolaemia. *Atherosclerosis* 1989; 76: 71-7.

- [137] Richter WO, Jacob BG, Schwandt P. Interaction between fibre and lovastatin. *Lancet* 1991; 338: 706.
- [138] Huupponen R, Karhuvaara S, Seppälä P. Effect of guar gum on glipizide absorption in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 717-9.
- [139] Gin H, Orgerie MB, Aubertin J. The influence of guar gum on absorption of metformin from the gut in healthy volunteers. *Horm Metabol Res* 1989; 21: 81-3.
- [140] Shima K, Tanaka A, Ikegami H, Tabata M, Sawazaki N, Kumahara Y. Effect of dietary fiber, glucomannan, on absorption of sulfonylurea in man. *Horm Metab Res* 1983; 15: 1-3.
- [141] McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug Interactions of Clinical Importance among the Opioids, Methadone and Buprenorphine, and Other Frequently Prescribed Medications: A Review. *Am J Addict.* 2010;19(1):4-16.
- [142] Ali NA, Marshall RW, Allen EM, et al. Comparison of the effects of therapeutic doses of meptazinol and a dextropropoxyphene/paracetamol mixture alone and in combination with ethanol on ventilatory function and saccadic eye movements. *Br J Clin Pharmacol.* 1985;20(6):631-7.
- [143] Ghahramani P, Ellis SW, Lennard MS, et al. Cytochromes P450 mediating the N-demethylation of amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol.* 1997;43(2):137-44.
- [144] Scott DB, Fagan D, Tiplady B. Effects of amitriptyline and zimelidine in combination with ethanol. *Psychopharmacology (Berl).* 1982;76(3):209-11.
- [145] Warrington SJ, Anker SI, Turner P. An evaluation of possible interactions between ethanol and trazodone or amitriptyline. *Br J Clin Pharmacol.* 1984;18(4):549-5.
- [146] Dorian P, Sellers EM, Reed KL, et al. Amitriptyline and ethanol: pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction. *Eur J Clin Pharmacol.* 1983;25(3):325-31.
- [147] Johnson BA, Seneviratne C. Alcohol-medical drug interactions. In: *Handbook of Clinical Neurology* [Internet]. Elsevier; 2014. p. 543-59. Disponible sur: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780444626196000318>

- [148] Bailey DG, Spence JD, Edgar B, et al. Ethanol enhances the hemodynamic effects of felodipine. *Clin Invest Med*. 1989;12(6):357–62.
- [149] Tracy TS, Korzekwa KR, Gonzalez FJ, et al. Cytochrome P450 isoforms involved in metabolism of the enantiomers of verapamil and norverapamil. *Br J Clin Pharmacol*. 1999;47(5):545–52.
- [150] Perez-Reyes M, White WR, Hicks RE. Interaction between ethanol and calcium channel blockers in humans. *Alcohol Clin Exp Res*. 1992;16(4):769–75.
- [151] Bauer LA, Schumock G, Horn J, et al. Verapamil inhibits ethanol elimination and prolongs the perception of intoxication. *Clin Pharmacol Ther*. 1992;52(1):6–10.
- [152] Kaufman DW, Kelly JP, Wiholm BE, Laszlo A, Sheehan JE, Koff RS, et al. The risk of acute major upper gastrointestinal bleeding among users of aspirin and ibuprofen at various levels of alcohol consumption. *Am J Gastroenterol*. 1 nov 1999;94(11):3189–96.
- [153] Neutel CI, Appel WC. The Effect of Alcohol Abuse on the Risk of NSAID-Related Gastrointestinal Events. *Ann Epidemiol*. 1 mai 2000;10(4):246–50.
- [154] Nelson SD. Analgesics-Antipyretics. In: Levy RH, Thummel KE, Trager WF, Hansten PD, Eichelbaum M, editors. *Metabolic drug interactions*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2000. p. 447–53.
- [155] Manyike PT, Kharasch ED, Kalhorn TF, et al. Contribution of CYP2E1 and CYP3A to acetaminophen reactive metabolite formation. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67(3):275–82.
- [156] Knockaert L, Descatoire V, Vadrot N, et al. Mitochondrial CYP2E1 is sufficient to mediate oxidative stress and cytotoxicity induced by ethanol and acetaminophen. *Toxicol In Vitro*. 2011;25(2):475–84.
- [157] Thummel KE, Slattery JT, Ro H, et al. Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults. *Clin Pharmacol Ther*. 2000;67(6):591–9.

- [158] Dresser G. Coordinate induction of both cytochrome P4503A and MDR1 by St John's wort in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther.* janv 2003;73(1):41-50.
- [159] Wenk M, Todesco L, Krahenbuhl S. Effect of St John's wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J Clin Pharmacol.* avr 2004;57(4):495-9.
- [160] Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* oct 2001;70(4):317-26.
- [161] Xie R, Tan LH, Polasek EC, Hong C et al. CYP3A and P-glycoprotein activity induction with St. John's Wort in healthy volunteers from 6 ethnic populations. *J Clin Pharmacol.* 2005; 45:352-356.
- [162] Hennessy M, Kelleher D, Spiers JP, et al. St Johns wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2002; 53:75-82.
- [163] Gordon JB. SSRIs and St John's wort: possible toxicity? *Am Fam Phys.* 1998; 57:950.
- [164] Prost N, Tichadou L, Rodor F, et al. St. Johns wort-venlafaxine interaction. *Presse Med.* 2000; 29:1285-1286.
- [165] Mai I, Bauer S, Perloff ES et al. Hyperforin content determines the magnitude of the St John's wort- cyclosporine drug interaction. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 76:330-340.
- [166] Bolley R, Zülke C, Kammerl M, Fischereder M, et al. Tacrolimus-induced nephrotoxicity unmasked by induction of the CYP3A4 system with St John's wort. *Transplantation.* 2002;73:1009.
- [167] Hebert MF, Park JM, Chen YL, et al. Effects of St. John's wort (*Hypericum perforatum*) on tacrolimus pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2004;44:89-94.

- [168] Mai I, Störmer E, Bauer S, et al. Impact of St John's wort treatment on the pharmacokinetics of tacrolimus and mycophenolic acid in renal transplant patients. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18:819–822.
- [169] Mathijssen RH, Verweij J, Bruijn P, et al. Effects of St. John's wort on irinotecan metabolism. *J Natl Cancer Inst*. 2002;94:1247–1249.
- [170] Hu Z-P, Yang X-X, Chen X, Cao J, et al. A mechanistic study on altered pharmacokinetics of irinotecan by St. John's wort. *Curr Drug Metab*. 2007 ; 8, 157–71.
- [171] Hafner V, Jäger M, Matthée AK, Ding R, Burhenne J, Haefeli WE, et al. Effect of Simultaneous Induction and Inhibition of CYP3A by St John's Wort and Ritonavir on CYP3A Activity. *Clin Pharmacol Ther*. févr 2010;87(2):191–6.
- [172] Andren, L.; Andreasson, A.; Eggertsen, R. Interaction between a commercially available St. John's wort product (Movina) and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia. *Eur. J. Clin. Pharmacol.*, 2007, 63(10), 913-916.
- [173] Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, Williams DK, et al. Cytochrome P450 phenotypic ratios for predicting herb-drug interactions in humans. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72, 276 –87.
- [174] Gurley BJ, Gardner SF, Hubbard MA, et al. Clinical assessment of botanical supplementation on cytochrome P450 phenotypes in the elderly: St John's wort, garlic oil, Panax ginseng, and Ginkgo biloba. *Drugs Aging* 2005; 22, 525–39.
- [175] Fan L, Mao XQ, Tao GY, et al. Effect of Schisandra chinensis extract and Ginkgo biloba extract on the pharmacokinetics of talinolol in healthy volunteers. *Xenobiotica*. 2009; 39 (3): 249-54.
- [176] Kim BH, Kim KP, Lim KS, et al. Influence of Ginkgo biloba extract on the pharmacodynamics effects and pharmacokinetic properties of ticlopidine: an open-label, randomized, two-period, two-treatment, two-sequence, single-dose crossover study in healthy Korean male volunteers. *Clin Ther*. 2010; 32 (2): 380-90.

- [177] Fong K C S, Kinnear P E. Retrobulbar hemorrhage associated with chronic Ginkgo biloba ingestion Postgrad Med J 2003; 79: 531–532.
- [178] Schneider C, Bord C, Misse P, et al. Spontaneous hyphema caused by Ginkgo biloba extract. J Fr Ophtalmol. 2002; 25 (7): 731-2.
- [179] Meisel C, Johne A, Roots I. Fatal intracerebral mass bleeding associated with Ginkgo biloba and ibuprofen Atherosclerosis. 2003; 167 (2): 367.
- [180] Xia SH, Fang DC, Pharmacological action and mechanisms of ginkgolid B. Clin Med J 2007; 120 (10): 922- 928.
- [181] Spolarich AE, Andrews L. An examination of the bleeding complications associated with herbal supplements, antiplatelet and anticoagulant medications J Dent Hyg. 2007; 81 (3): 67.
- [182] Unger M. Pharmacokinetic drug interactions involving *Ginkgo biloba*. Drug Metab Rev. août 2013;45(3):353-85.
- [183] Berginc K, Tronteli J, Kristl A. The influences of Aged Garlic Extract on the Uptake of Saquinavir and Darunavir into HepG2 Cells and Rat Liver Slices. Drug Metabolism and Pharmacokinetic 2010; 25 (3): 307-313.
- [184] Hajda J, Rentsch KM, Gubler C, et al. Garlic extract induces intestinal P-glycoprotein, but exhibits no effect on intestinal and hepatic CYP3A4 in humans. Eur J Pharm Sci. 2010; 41(5): 729-35.
- [185] Patel J, Buddha B, Dey S, et al. In vitro interaction of the HIV protease inhibitor ritonavir with herbal constituents: changes in PGP and CYP3A4 activity. Am J Ther. 2004; 11(4): 262-77.
- [186] Fugh-Berman A, Ernst E. Herb-Drug interactions: Review and assessment of report reliability. The Journal of Clinical Pharmacology. 2001; 52: 587-595.
- [187] Ernst E. Herb-drug interactions: potentially important but woefully under-researched. European Journal of Clinical Pharmacology 2000; 56: 523-524.

- [188] Macan H, Uykimfang R, Alconcel M, et al. Aged Garlic Extract May Be Safe for Patients on Warfarin Therapy. *The Journal of Nutrition* 2006; 136:793S-795S.
- [189] Shalansky S, Lynd L, Richardson K, et al. Risk of Warfarin-Related Bleeding Events and Supratherapeutic International Normalized Ratios Associated with Complementary and Alternative Medicine: A Longitudinal Analysis. *Pharmacotherapy* 2007; 27(9): 1237-1247.
- [190] Heck AM, Dewitt BA, Lukes AL. Potential Interactions Between alternative Therapies and Warfarin. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2000; 57 (13): 1221-1227.
- [191] LOURENCO R. Enteral feeding : Drug/nutrient interaction. *Clinical Nutrition*, 2001, 20 (2) : 187-193.
- [192] CANO N., BARNAUD D., SCHNEIDER S., VASSON MP., HASSELMAN M., LEVERVE X. *Traité de nutrition artificielle de l'adulte*. Troisième édition, Editions Springer-Verlag France, Paris, 2007.
- [193] ANONYMES. Standards, Options et Recommandations 2005. *Bonnes pratiques pour la prise en charge diététique en cancérologie : la nutrition entérale (rapport intégral)*, Avril 2005.
- [194] JONCAS M. L'administration des médicaments par sondes d'alimentation entérale: problème ou défi? *Pharmactuel*, Novembre/Décembre 2000, 33 (6): 159-163.
- [195] Estoup M. Approaches and limitations of medication delivery in patients with enteral feeding tubes. *Crit Care Nurse* 1994; 14(1):68-72,77-9.
- [196] CLARK-SCHMIDT A.I., GARNETT W.R., LOWE D.R., KARNES H.T. Loss of carbamazepine suspension through nasogastric feedings tubes, *American Journal of Hospital Pharmacy*, Septembre 1990, 47 (9): 2034-2037.
- [197] Halpern DG, Weinberg CR, Pinnelas R, Mehta-Lee S, Economy KE, Valente AM. Use of Medication for Cardiovascular Disease During Pregnancy: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 5 févr 2019;73(4):457-76.

- [198] Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. Maternal physiology. Williams Obstetrics, 25th ed New York, NY: McGraw-Hill Education; 2018.
- [199] Koren G, Pariente G. Pregnancy- Associated Changes in pharmacokinetics and their clinical implications. Pharm Res. 2018;35(3):61.
- [200] Pinheiro EA, Stika CS. Drugs in pregnancy: Pharmacologic and physiologic changes that affect clinical care. Semin Perinatol. avr 2020;44(3):151221.
- [201] Joseph I Boulata, Vincent T Armenti. Handbook of Drug nutrient interaction second edition. Humana press. Humana Press; 2010. 844 p.
- [202] Durand B. Pourquoi et comment évaluer les interactions médicaments-aliments chez le sujet âgé ? [Thèse d'exercice]]. [Nantes]: Université de Nantes; 2015.
- [203] Bowie MW, Slattum PW, Pharmacodynamics in older adults: a review. Am. J. Geriatr. Pharmacother., 2007 Sep;5(3):263–303.
- [204] Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. Am J Geriatr Pharmacother. sept 2007;5(3):263-303.
- [205] Intersalt: an international study of electrolyte excretion and blood pressure. Results for 24 hour urinary sodium and potassium excretion. Intersalt Cooperative Research Group. BMJ. 1988, 297(6644), 319–28.
- [206] McCrindle JL, Li Kam Wa TC, Barron W, Prescott LF. Effect of food on the absorption of frusemide and bumetanide in man. J. Clin. Pharmacol., 1996, 42(6), 743–6.
- [207] ilja JJ, Juntti-Patinen L, Neuvonen PJ. Orange juice substantially reduces the bioavailability of the beta-adrenergic-blocking agent celiprolol. Clin. Pharmacol. Ther., 2004, 75(3), 184–90.
- [208] B .Rabia, A .Nousheen, Y .Arshad. Food-Drug Interactions. Oman Medical Journal (2011) Vol. 26, No. 2: 77-83.
- [209] V. Vella. Food-drug interactions: Do they really matter?. Journal of the Malta College of Pharmacy Practice Issue 15 summers 2009: 16-21.

- [210] 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.
- [211] Rapport de l'OMS-Europe, , Therapeutic Patient Education – Continuing Education Programmes for Health Care Providers in the field of Chronic Disease, . publié en 1996.
- [212] HAS, Éducation thérapeutique du patient : Comment la proposer et la réaliser ? Juin 2007.
- [213] Navarette Sandra, Saussays Charline. Les interactions entre plantes et médicaments. UNIVERSITÉ JOSEPH FOURIER FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE; 2011.
- [214] JL. Aston, Lodolce AE, Shapiro NL. Interaction between warfarin and cranberry juice. Pharmacotherapy 2006 Sep;26(9):1314-1319.
- [215] 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.
- [216] 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.
- [217] Stampfuss J, Kubitzka D, Becka M, Mueck W. The effect of food on the absorption and pharmacokinetics of rivaroxaban. Int J Clin Pharmacol Ther. juill 2013;51(7):549- 61.
- [218] ANSM, Thesaurus du référentiel national des interactions médicamenteuses (2010) : <http://www.ANSM.fr/Dossiers-thematiques/Interactions>. [Date d'extraction 23/05/11].
- [219] S. Faisal Aman, F. Hassan, B. Navqi. Studies of food drug interactions. Pak. J. Pharm. Sci., Vol.23, No.3, July 2010: 313-320.

- [220] Sarah E. Bland, RPh. Drug-Food Interactions. Journal of the Pharmacy Society of Wisconsin Nov/Dec 1998, No 5:28-35.
- [221] 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.
- [222] A.G. Canga, et al. Dietary fiber and its interaction with drugs. Nutr Hosp. 2010;25(5):535-539.
- [223] K. Gillman. Monoamine Oxidase Inhibitors, Dietary Tyramine and Drug Interactions. Dietary Tyramine. V2.0 Jan 2010 : 29.
- [224] K. Anne Meckling. Nutrient–Drug Interactions handbook. Taylor and Francis Group, LLC 2007, p: 336.
- [225] M. Maiefski, et al. Antimicrobial Drug-Food Interactions. The Medbraska medical center . April 2008. vol 35, N°3.



Serment de Galien

Je jure en présence des maîtres de cette faculté :

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 publique, 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 méprisée de mes confrères si je manquais à mes engagements.



قسم الصيدلي

بسم الله الرحمن الرحيم
أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي

أن أبحل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجهد وأبقى دوماً وفيًا لتعاليمهم.

أن أزال مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأنا أقصر أبداً 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 أحترق من طرف زملائي إن أنا لم أفي بالتزاماتي.

والله على ما أقول شهيد.



المملكة المغربية
جامعة محمد الخامس بالرباط
كلية الطب والصيدلة
الرباط



جامعة محمد الخامس بالرباط
Université Mohammed V de Rabat

أطروحة رقم: 044

سنة: 2023

التفاعلات الدوائية

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم: / / 2023

من طرف

السيد رومال باسكال بينويندي زيدا

لنيل شهادة

دكتور في الصيدلة

الكلمات الأساسية: التفاعلات؛ الأدوية؛ الأطعمة

أعضاء لجنة التحكيم:

رئيس اللجنة

السيدة مينة آيت القاضي

مدير الأطروحة

أستاذة في علم السموم

السيد ياسر بوسليمان

عضو

أستاذ في علم السموم

السيد سفيان الدراجي

عضو

أستاذ في علم الصيدلة

السيد رشيد النجاري

أستاذ في علم الأدوية والعقاقير